

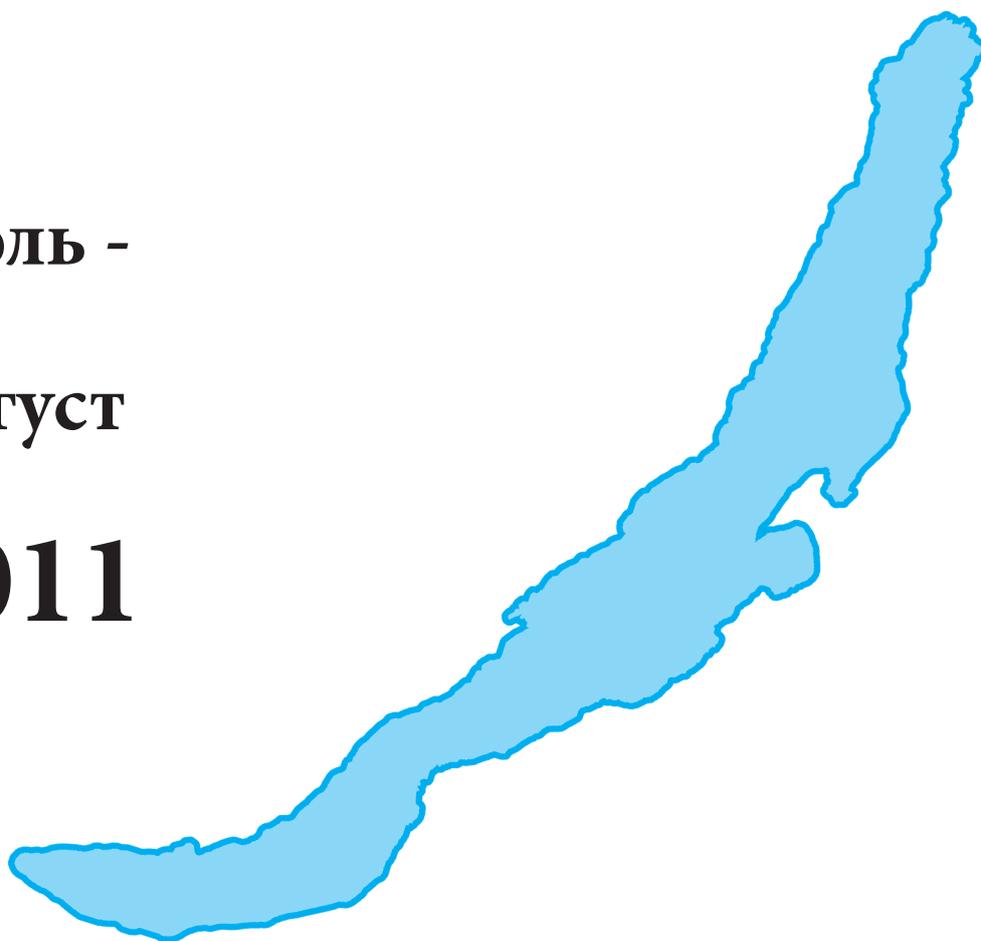
СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

5

ИЮЛЬ -

август

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 «полutorный»). 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. 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, **инициалы и фамилии авторов**, полное **название учреждения**, кафедры (отдела, лаборатории и т.п.) с указанием инициалов, фамилии, ученого звания и степени руководителей, а также резюме. **Резюме** должно содержать не менее 400-500 слов, 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. В конце приводятся контактные данные авторов, 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 7.0.5-2008 «Библиографическое описание документов» (2008). Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом 7.11-78 «Сокращение слов и словосочетаний на иностранных и европейских языках в библиографическом описании произведений печати» и 7.12-77 «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании произведений печати».

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

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

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

Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления - работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента - направляются на рецензию другому независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5

ИЮЛЬ -

август

2011

ТОМ 104

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

Научно-практический рецензируемый журнал
Основан в 1994 г.
8 номеров в год

Иркутск

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, д.м.н. А.Н. Калягин, доцент Ю.В. Зобнин.

Журнал традиционно включает следующие разделы и рубрики: «Научные обзоры», «Оригинальные исследования», «Лекарственные растения», «Образ жизни, экология», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Основы духовной культуры», «Аспекты медицинского права и этики», «Юбилейные даты», «Дискуссии». 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 2011 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 1200 руб., при превышении этого объема взимается плата 150 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2011 г. составляет 2800 руб. (с учетом НДС), одного номера — 350 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 (ГОУ 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».

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, к.э.н.	(Иркутск)
В.В. Шпрах, проф., д.м.н.	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»).
Полные тексты помещаются на сайте «Научной электронной библиотеки» www.elibrary.ru
и на сайте Иркутского государственного медицинского университета www.ismu.irkutsk.ru

«Сибирский медицинский журнал» (Иркутск) 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 доктора наук» с 2001 года.
Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Ступко Е.Е., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В., Сутурина Л.В. Роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии миомы матки и эндометриоза	5
Белый Л.Е., Соловьев Д.А., Болучевский Д.Н. Патогенез нарушений уродинамики при инфравезикальной обструкции мочевых путей у больных доброкачественной гиперплазией простаты	8
Муркамилов И.Т. Анемия, как фактор риска прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений при хронических болезнях почек	11
Никифорова А.Н., Мионов А.Н. Вакцинопрофилактика и поиск новых адъювантов	15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чуйко Е.С., Орлова Г.М., Корякина Л.Б., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г. Динамика уровня мембраносвязанного гемоглобина эритроцитов в ответ на ишемию у больных ишемической болезнью сердца с различной почечной функцией	19
Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Андрейчиков А.А., Андрейчиков А.В., Киселевский М.В. Содержание бактериального эндотоксина и цитокинов в крови онкологических больных с почечной недостаточностью	22
Исаева Е.Н., Исаев Ю.С., Семинский И.Ж. Значение ДНК маркеров при судебно-медицинской экспертизе родства у этнических бурят байкальского региона Восточной Сибири	24
Трусова Ю.С., Шаповалов К.Г. Состояние микроциркуляции у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии	27
Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Брюханов В.М., Кудинов А.В., Мотин Ю.Г. Влияние натрия фитата на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза	30
Гайдаш А.А., Чигодайкин Г.П., Карачёва Ю.В., Прохоренков В.И., Николаев В.Г., Синдеева Л.В., Бабенко О.А. Структура межклеточного матрикса кожи различных соматотипов человека по данным атомно-силовой микроскопии	34
Бычковских В.А. Показатели гуморального и клеточного иммунитета больных с хроническим вторичным пиелонефритом единственной почки при комплексном лечении	39
Ширишов Ю.А., Говорин А.Н. Вегетативные расстройства у больных с гриппом А(Н1N1)	41
Байракова Ю.В., Иванов С.В., Казачек Я.В., Баздырев Е.Д., Малышенко Е.С., Кургузова Е.М., Барбараиш О.Л. Факторы риска развития суправентрикулярных нарушений ритма в госпитальном периоде после коронарного шунтирования	44
Титов К.С., Волков С.М., Шубина И.Ж., Анисимова Н.Ю., Сельчук В.Ю., Киселевский М.В. Возможности внутриперикардальной иммунотерапии с использованием интерлейкина-2 и аллогенных ЛАК-клеток при метастатических экссудативных перикардитах у больных раком молочной железы и яичников	47
Траценко А.С., Ахмедов В.А., Остапенко В.А. Оптимизация диагностики осложнений у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ	52
Якушева Э.В., Уклистая Т.А., Полунина О.С., Воронина Л.П., Нуржанова И.В. Анализ эндотелиальных ритмов микрососудов при хронической обструктивной болезни лёгких	55
Васильева Л.В. Иммунологические показатели пуловинной крови новорожденных с поражением центральной нервной системы	58
Сукач М.С., Долгих В.Т. Влияние адеметионина на системную гемодинамику и вязкость крови при панкреонекрозе	60
Примак Т.Д., Эрдынеева Б.С. Воздействие аэроионов отрицательной полярности и лактобактерий на культуру стафилококков <i>in vitro</i>	62
Власова И.А. Биологический возраст и уровень здоровья пожилых лиц, занимающихся физическими тренировками	65
Колмаков Д.В., Ваизова О.Е., Слизовский Г.В., Афанасьева О.Н., Врублевская М.Л. Эффективность депротеинизированного гемодеривата крови телят (<i>Hemoderivate</i>) в терапии черепно-мозговой травмы и ее последствий у детей	68
Александров Ю.К., Оралов Д.В., Пампутис С.Н. Морфо-функциональные параллели при первичном гиперпаратиреозе	70
Фатахова О.А., Орлова Г.М. Факторы, ассоциированные с развитием хронического почечного заболевания у больных с ревматоидным артритом	72
Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Новый вариант спектрофотометрического определения дротаверина	75
Нагорнова К.А., Бугрова О.В., Беляева О.Н., Овчинникова Н.А. Прогностическое значение оценки профиброгенных цитокинов и коллагена IV типа у больных системной красной волчанкой	77

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Говорин Н.В., Сахаров А.В. Социально-экономические потери в результате алкогольной смертности населения	80
Геллер Л.Н., Раднаев Г.Г., Стрекаловский О.И. Маркетинговая и фармакоэкономическая оценка использования лекарственных средств при ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе лечения	82

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Епифанцев А.Г., Черников А.Н., Кухаренко Д.А., Журбенко И.В., Мадыкин В.Н. Медицинская технология с применением имплантатов с памятью формы в лечении пострадавших с повреждениями С ₁ , С ₂ позвонков	86
Тармаева И.Ю., Гаськова Н.П., Гольшьева Н.А. Особенности элементного статуса детского населения	90
Сингур О.А. Эпидемиологические особенности гонорейной моно- и микст-инфекции в г. Владивостоке	92
Паньков А.С. Характеристика бактериальных ассоциаций при гриппе	94
Лумпова О.М., Колокольцев М.М. Антропометрическая и индексная оценки показателей физического развития девушек юношеского возраста Прибайкалья	98

Марьянян А.Ю., Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б. Течение родов и послеродового периода у женщин с уреамикоплазменной инфекцией в зависимости от исхода лечения101
Напрасникова Е.В., Воробьева И.Б., Власова Н.В. Эколого-биогеохимическое состояние почвенного покрова санатория «Байкал»104
Синдыхеева Н.Г., Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Возможности применения минеральной воды курортной зоны «Жемчуг» для оздоровления населения 106
Филиппов П.Г., Вершинина М.П. Поражение вегетативной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией 109

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Одинец А.Д., Левента А.И., Шукин Д.А., Шабатурова О.В. К антигипоксическому действию препаратов из растительного сырья Байкальской Сибири112

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Скворцов М.Б., Шуликовский В.П., Кожевников М.А., Сандаков П.И., Нечаев Е.В. Рак пищевода: функциональные результаты субтотальной резекции с пластикой целым желудком и пути их оптимизации 115
Козлова Н.М., Гвак К.В., Гаджибалаева Л.Ш. Болезнь Вильсона-Коновалова125
Силин А.П., Петрова Л.М., Лыскова В.А. Редкие формы наследственной апластической анемии у взрослых . . .129
Антипова О.В., Калягин А.Н., Стойко А.С., Черных С.Ю., Григорьева Т.В., Стельмах Ю.Л., Батыгова М.Я. Применение ритуксимаба у больной с вторичным амилоидозом131
Голуб И.Е., Пинский С.Б., Колбасеева О.В., Иванкова Е.Н. Анестезиологическое обеспечение при операциях на щитовидной железе133

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Холмогоров Н.А., Федотченко А.А. Клиническому курорту «Ангара» 80 лет 135
Неделько Н.Ф., Исаев Ю.С., Проскурин В.Н. К 90-летию кафедры судебной медицины ИГМУ 137

ЛЕКЦИИ

Говорушко С.М. Пассивно-ядовитые водные животные: глобальная ситуация 144

РЕЦЕНЗИИ

Усов Л.А., Калягин А.Н., Левента А.И. Рецензия на монографию Т.А. Асеевой и соавт. «Тибетская медицина у бурят» (Новосибирск, 2008) 147

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© СТУПКО Е.Е., ШЕНИН В.А., КОЛЕСНИКОВА Л.И., ЛАБЫГИНА А.В., СУТУРИНА Л.В. - 2011

УДК 578.52/618.14-006.360+618.14

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ В РАЗВИТИИ МИОМЫ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗА

Екатерина Евгеньевна Ступко, Владимир Анатольевич Шенин, Любовь Ильинична Колесникова,
Альбина Владимировна Лабыгина, Лариса Викторовна Сутурина

(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 представлен современный взгляд на патогенез эндометриоза и миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Отмечена роль полиморфизмов генов детоксикации ксенобиотиков в развитии данных патологий. Показан существенный вклад мутаций в генах CYP1A1, CYP1A2, CYP3A5, CYP3A7, SULT1A1 и GSTP1 развитие эндометриоза и миомы матки.

Ключевые слова: эндометриоз, миома матки, полиморфизм генов детоксикации ксенобиотиков.

THE ROLE OF POLYMORPHISMS GENES OF DETOXIFICATION OF XENOBIOTICS IN THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIOSIS AND HYSTEROMYOMA IN WOMEN

E.E. Stupko, V.A. Shenin, L.I. Kolesnikova, A.V. Labygina, L.V. Suturina

(Scientific Centre of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk)

Summary. The review presents a comprehensive view on the pathogenesis of endometriosis and hysteromyoma in the women of reproductive age. The contribution of polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics in the development of these pathologies was studied. The significant contribution of mutations in CYP1A1, CYP1A2, CYP3A5, CYP3A7, SULT1A1 and GSTP1 genes in development of endometriosis and hysteromyoma have been shown.

Key words: endometriosis, hysteromyoma, polymorphisms genes of detoxification of xenobiotics.

В последние десятилетия появилась отчетливая тенденция к изменению частоты гинекологических заболеваний за счет повышения частоты гиперпластических процессов гормонально-зависимых структур репродуктивной системы и опухолей [1,5,6]. Миома матки и эндометриоз делят второе-третье место в структуре гинекологической заболеваемости. Анализ многочисленных клинических данных свидетельствует о высокой степени наследственной отягощенности опухолевыми и нейроэндокринными заболеваниями как при лейомиоме матки [4], так и при эндометриозе [31,38]. Миома матки и эндометриоз нередко являются причиной бесплодия. Эти заболевания имеют общность развития, возможно являясь стадиями одного процесса [5,7,14]. Риск развития данных патологий возрастает при наличии в анамнезе указаний на раннее менархе, бесплодие, ожирение, длительное применение тамоксифена или заместительной гормонотерапии [10,22].

В патогенезе лейомиомы и эндометриоза основное место отводится абсолютной или относительной гиперэстрогемии, а также комплексу нейроэндокринных, метаболических и иммунных нарушений [4]. Эндогенная гиперэстрогемия может быть обусловлена тремя основными причинами: нарушением овуляции, гиперпластическими изменениями в ткани яичников, сопровождающимися повышенной секрецией эстрогенов и/или андрогенов; избыточной секрецией эстрогенов экстрагонадного происхождения [3,5]. Значимость стероидных гормонов для роста миоматозных узлов и развития гиперпластических процессов эндометрия подтверждена данными по пролиферативной активности, уровню стероидных гормонов, а также интенсивности апоптоза в эндометрии, миометрии и миоматозных узлах в разные фазы менструального цикла. [12,13]. Так, у больных позднего репродуктивного возраста содержание рецепторов к эстрогену и прогестерону было выше в миоматозных узлах, чем в миометрии, и увеличивалось в обеих тканях в пролиферативную фазу цикла по сравнению с секреторной. Имелась положительная корреляция между уровнем апоптоза и пролиферативным индексом в миометрии в пролиферативную фазу цик-

ла. Полученные данные интерпретируют как дисбаланс между пролиферацией и апоптозом, являющийся ключевым фактором роста любой опухоли и, в том числе, миомы матки [12].

Патогенетические аспекты сочетанной патологии эндометрия и миометрия, и в частности, гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с миомой матки остаются недостаточно изученными. Между тем, при оценке пролиферативной активности по количеству интерфазных ядер слизистой у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки выявлено достоверное повышение пролиферативной активности клеток эндометрия по сравнению с больными без миомы матки [10,37].

Особое место в этом процессе занимают эстрогены, играющие важную роль в стимуляции клеточной пролиферации в органах-мишенях [37]. Но механизм, по которому эти гормоны стимулируют пролиферацию в раковых клетках матки, остается неясным. Показана роль эстрогенов в активации рецепторов, принимающих участие в регуляции транскрипции многих генов, участвующих в клеточной пролиферации [18]. Все эти исследования объединяет тот факт, что необходимым условием запуска процесса трансформации в клетках-мишенях является увеличение содержания стероидов, в частности эстрогенов. В последнее время появилась концепция локального синтеза эстрогенов в отдельных клетках, влекущего изменение содержания эстрогенов и, как следствие этого, усиление процессов пролиферации, особенно у женщин в постменопаузе [43].

Синтез эстрогенов *in situ* может происходить путем конверсии андрогенов в результате сложной цепи биохимических преобразований. Ключевую роль в конечной цепи превращений играет фермент ароматаза CYP 19 [36]. Кроме того, активные формы эстрогенов могут образовываться путем гидролиза стероидной сульфатазой (STS) биологически неактивных эстроген-сульфатов (E1S) [40]. Ранее считалось, что присоединение сульфатной группы к стероидным гормонам приводит к их гидрофильности, что увеличивает их скорость выведения из организма и, как следствие, уменьшение

концентрации биологически активных гормонов в крови и органах-мишенях [36]. Однако исследования, проведенные в последнее десятилетие, убедительно демонстрируют, что сульфаты стероидов, такие как эстрон-сульфат, могут являться предшественниками для синтеза биологически активных гормонов [31].

В связи с вышесказанным, в настоящее время важно выявление молекулярных маркеров для улучшения диагностики, что расширит возможности выявления данных заболеваний на ранних этапах, а также поможет внедрить новые методы лечения и профилактики.

Цитохромы P-450 1A1 и 1A2 (CYP1A1, CYP1A2), катализируют образование 2-гидроксиэстрогена – метаболита, обладающего слабым эстрогеновым действием и не оказывающего пролиферативного действия. CYP1A1 в больших количествах локализован в микросомальной фракции печени и активируется в ответ на некоторые пищевые ингредиенты, а также на сигаретный дым [25]. Литературные данные о роли полиморфизмов данного гена противоречивы. Так, например, исследования женщин, больных миомой, саркомой тела матки и раком эндометрия, проведенные Л.Ф. Гуляевой [9], показали, что мутация в гене CYP1A1, приводящая к замене Ile>Val и вызывающая увеличение активности фермента, не является фактором риска для всех указанных выше патологий. Исследовательские работы G.A. El-Shennawy и соавт. [20], наоборот, обнаружили, что гетерозиготный генотип Ile462Val гена CYP1A1 ассоциирован с риском развития миомы матки в популяции египетских женщин. Аналогичные данные были получены Y. Yi и соавт. [46] в китайской популяции, а работы S. Herr и соавт. [25] показали, что носительство аллеля C гена CYP1A1 так же приводит к увеличению риска развития лейомиомы у немецких женщин.

CYP1A2 также определяет 2-эстрогенгидрогеназную активность, участвуя в деградации 40-50% циркулирующих эстрогенов. Исходя из этого, можно утверждать, что снижение числа мутантного аллеля определяет более широкую активность этого фермента. Это в свою очередь, способствует формированию гиперэстрогении. Таким образом, следует предположить, что женщины с диким аллелем C гена CYP1A2 имеют более высокий риск развития гиперпластических процессов эндометрия [45].

Если эстрогены подвергаются воздействию цитохрома P450 3A (CYP 3A5 и CYP3A7), это приводит к образованию 16-гидроксиэстрогена (эстриола), «агрессивного» метаболита с онкогенным потенциалом [26]. Показано, что этот эффект обусловлен образованием прочных ковалентных связей 16-гидроксиэстрогена с, являющегося антагонистом эстрогена, с ядерными эстрогеновыми рецепторами. При этом индуцируются оба механизма эстрогензависимого канцерогенеза: усиленная пролиферация и генотоксические повреждения наследственного аппарата [11].

Ключевую роль в конечной цепи превращений играет фермент ароматаза CYP 19 [5]. Для гена CYP19 известен полиморфизм, представляющий собой нуклеотидную замену C>T в 264 кодоне. Эта мутация влияет на стабильность фермента, но не на активность белка. Вероятно, данная мутация в гене ароматазы не является решающим фактором для развития опухолей данной локализации [9].

Нуклеотидная замена G638A в гене SULT1A1 приводит к значительному снижению активности (до 85%) фермента у лиц, гомозиготных по мутантному His аллелю. Т.е. у женщин с диким генотипом отмечается повышение активности фермента SULT1A1 в сравнении с носителями мутантных аллелей [11]. Кроме того, активация сульфотрансферазы может быть обусловлена внешними факторами окружающей среды. Поступление в организм ксенобиотиков вызывает активацию сульфотрансферазы, которая участвует не только в детоксикации эстрогенов и ксенобиотиков, но и в биоактивации потенциальных канцерогенов, таких как ароматические

и гетероциклические амины [8]. Можно предположить, что в возникновение доброкачественных и злокачественных новообразований матки вовлечен механизм химически индуцированного канцерогенеза. В исследованиях Л.Ф. Гуляевой [9] показано существенное снижение частоты встречаемости мутантного аллеля His гена SULT1A1 у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями матки.

Группа генов второй фазы детоксикации представлена суперсемейством глутатион-S-трансфераз (GST), которые катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами N, C, S, O и отвечают за конъюгацию сульфгидрильных групп с молекулами ксенобиотиков [8]. Известно, что глутатион-S-ароматазы присутствуют в самых разных тканях и начинают экспрессироваться уже на ранних эмбриональных стадиях развития [25]. Полиморфизм генов, контролирующих синтез этих ферментов, приводит к повышению или понижению их активности. Это, в свою очередь, может вызвать дисбаланс между ферментами первой и второй фаз детоксикации, синхронная активность которых так важна для эффективной детоксикации экзогенных ксенобиотиков и опасных эндогенных метаболитов [24].

Также известно, что GSTP1 вовлечен в регуляцию процессов клеточной пролиферации и апоптоза посредством прямого взаимодействия с c-Jun N-Terminal киназой (JNK) [24]. Так же GSTP1 вовлечен в ответ на клеточный стресс (эндо- или экзогенный окислительный стресс) и контроль клеточного цикла. Исследования J.E. Ruscoe и соавт. [35] подтвердили, что взаимодействие GSTP1-JNK играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации. Супрессия GSTP1 приводит к увеличению активности JNK, вызывая, таким образом, усиление пролиферации и ослабление апоптоза.

Для гена GSTP1 описано 2 полиморфизма: Ile105>Val, возникающая в результате нуклеотидной замены A1578G, Ala114>Val вследствие замены C2293T [13]. В связи с этим описано 4 аллельных варианта гена GSTP1: A – Ile105/Ala114, B – Val105/Ala114, C – Val105/Val114 и D- Ile105/ Val114. Аллель A считается нормальным. Мутантные B, C и D кодируют функционально менее активные формы фермента (активность снижена в 3-4 раза) [8]. Частота мутантных аллелей B и C в российской популяции составляет около 14% [14]. Фермент, содержащий Ile105, обладает повышенной каталитической активностью по отношению к 1-хлор-2,4-динитробензолу в сравнении с ферментом, содержащим Val105, который, в свою очередь, обладает повышенной каталитической активностью к полициклическим ароматическим углеводородам и диоловым эпоксидам [12,15-17]. Кристаллическая структура фермента Val105, предполагается, подходит меньшему объему субстратов, но обладает большей субстратной специфичностью, чем вариант фермента Ile105 [19]. Аминокислота 105 находится в непосредственной близости к активному центру фермента и поэтому неудивительно, что оказывает влияние на каталитическую активность [19]. Изменение каталитической активности вследствие замены Ala114→Val114 пока изучено слабо, но известно, что она может усиливать эффект замены Ile105→Val105 [15].

Некоторые исследования [21,22] показали роль данных полиморфизмов в развитии различных заболеваний, включая рак. В случае астмы, например, гомозиготный генотип Val105/Val105 связан с уменьшением риска развития гиперчувствительности дыхательных путей и улучшает функционирование легких [23].

S.L. Holley и соавт. [27] исследовали роль полиморфизмов GSTP1 в регуляции клеточного цикла на фибробластах NIH3T3. В ходе данной работы было показано, что экспрессия GSTP1*А замедляет пролиферацию и способствует защите клеток от апоптоза через JNK-независимый метаболический путь, который регулируется ERK сигнальным путем, мишенью которого являются регуляторы фазы G1-S клеточного цикла. Экспрессия мутантного GSTP1*С также не оказывает влияния на

клеточную пролиферацию и защищает от апоптоза через JNK-опосредованный механизм. Дальнейшее исследование функционирования гена GSTP1 позволит полнее понять роль его полиморфизмов в развитии пролиферативных процессов в организме.

Следовательно, проблема эндометриоза и миомы матки сегодня по-прежнему заставляет медицинскую науку и практику сосредоточиться на выявлении этиологических факторов, звеньев патогенеза и закономерностей течения заболеваний, на поиске новых возможностей диагностики и путей повышения эффективности лечения. В ряде исследований [1,31,38] убедительно показана наследственная предрасположенность к развитию эндометриоза и миомы матки. Известно, наследование предрасположенности к развитию данных патологий имеет мультифакториальную природу, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [2,38]. Кроме того, особый вклад в патогенез изучаемых заболеваний вносит неблагопри-

ятная экологическая обстановка, в том числе загрязнение окружающей среды вредными промышленными соединениями и сельскохозяйственными ядами. В связи с этим интересна роль полиморфизмов генов первой, так и второй стадии детоксикации ксенобиотиков в патогенезе лейомиомы и эндометриоза, которая заключается в образовании агрессивных метаболитов, стимулирующих клеточную пролиферацию, а также нарушении детоксикации эндо- и экзогенных ксенобиотиков. Различными авторами было показано, что существенный вклад в патогенез эндометриоза и миомы матки оказывают мутации в генах CYP1A1, CYP1A2, CYP3A5, CYP3A7, SULT1A1 и GSTP1.

Таким образом, изучение генетических, биологических, также биохимических факторов риска развития гиперпластических изменений у женщин репродуктивного возраста является актуальным и перспективным, а прогнозирование будет иметь важное теоретическое и практическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева В.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 192 с.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 263 с.
3. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. и др. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки // Медицина в Кузбассе. – 2004. – Спецвыпуск №11: Актуальные проблемы онкогинекологии. Материалы научно-практ. конф. – Кемерово: Медицина и просвещение, 2004. – С.10-14.
4. Вихляева Е.М., Ходжаева З.С., Фанченко Н.Д. Клинико-генеалогическое изучение наследственной предрасположенности к заболеванию миомой матки // Акуш. и гин. – 1998. – №2. – С.27-31.
5. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2006. – 783 с.
6. Вишневская Е.Е. Предпухольевые заболевания и злокачественные опухоли женских половых органов. – М.: Выssh. shk., 2002. – 416 с.
7. Вишневская Е.Е. Особенности организма и опухоли у молодых молодого возраста при раке эндометрия // Вопр. онкол. – 2004. – Т. 50. №4. – С.440-443.
8. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Н-Л, 2009. – 528 с.
9. Гуляева Л.Ф. Молекулярно-генетические маркеры опухолей матки // Решенные вопросы и установленные факты в акушерстве и гинекологии: Материалы XII Рос. науч.-практ. конф., – Кемерово, 2010. – С.48-51.
10. Кулова Ф.Т., Торчинов А.М., Умаханова М.М. Проллиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом // Сб. научн. Трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопр. практ. мед.». – 2000. – С.294-304.
11. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Под ред. Л.А. Коломиец – Томск: НТЛ, 2007. – 188 с.
12. Оловссон М., Бурлеев В.А., Волков Н.И. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. – 2005. – №4. – С.23-28.
13. Павлович С.В., Волков Н.И., Бурлев В.А. Проллиферационная активность и уровень рецепторов стероидных гормонов в миометрии и миоматозных узлах в разные фазы менструального цикла // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136. №10. – С.446-449.
14. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патологической терапии). – СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2000. – 237 с.
15. Харенкова Е.Л., Артымук Н.В., Иленк Е.В. и др. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма эстрогенов у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – №2. – С.5-8.
16. Adler V., Zhimin Y., Fuchs S.Y., et al. Regulation of JNK signaling by GSTp // The EMBO J. – 1999. – №18. – P.1321-1334.
17. Ali-Osman F., Akande O., Antoun G., et al. Molecular cloning, characterization and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase p variants. Evidence for differential catalytic activity of the encoded proteins // J. Biol. Chem. – 1997. – №272. – P.10004-11112.
18. Bjornstrum L., Sjuberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes // Mol. Biol. – 2003. – Vol. 86. – P.225-230.
19. Carroll W.D., et al. Effects of glutathione S-transferase M1, T1 and P1 on lung function in asthmatic families // Clin. Expl. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P.1155-1161.
20. El-Shennawy G.A., Elbially A.A., Isamil A.E., et al. Is genetic polymorphism of Er- α , CYP1A1, and CYP1B1 a risk factor for uterine leiomyoma? // Arch. Gynecol. Obstet. – June. – 2010. – P.1313-1318.
21. Emons G., Fleckenstein G., Hinney B., et al. Hormonal interactions in endometrial cancer // Endocrine-Related Cancer. – 2000. – Vol. 7. – P.227-242.
22. Ferquhar C.M., Lethaby A., Sowter M. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – Vol. 181. № 3. – P.525-529.
23. Harries L.W., et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer // Carcinogenesis. – 1997. – Vol. 18 – P.641-644.
24. Hemmingsen A., et al. Simultaneous identification of GSTP1 Ile105→Val105 and Ala114→Val114 substitution using an amplification refractory mutation system polymerase chain reaction assay: studies in patients with asthma // Respiratory research. – 2001. – Vol. 2. №4. – P.255-260.
25. Herr S., Bettenorf H., Denschlag D., et al. Cytochrome P2A13 and P1A1 gene polymorphism are associated with the occurrence of uterine leiomyoma // Arch. Gynecol. Obstet. – 2006. – Vol. 274. №6. – P.367-371.
26. Hevira N., Sincovec J., Riznera T.L. Disturbed expression of phase I and phase II estrogen-metabolizing enzymes in endometrial cancer: Lower levels of CYP1B1 and increased expression of S-COMT // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2011. – Vol. 331.1. – P.158-167.
27. Holley S.L., et al. GST polymorphism: where to now? Clinical applications and functional analysis // Toxicology of Glutathione S-Transferases / CRC Press, Boca Raton, FL. – 2006. – Chapter 7. – P.129-154.
28. Holley S.L., Fryer A.A., Haycock J.W., Grubb E.W., et al. Differential effects of glutathione S-transferase pi (GSTP1) haplotypes on cell proliferation and apoptosis // Arcinogenesis. – 2007. – Vol. 28. №11. – P.2268-2273.
29. Hu X., et al. Activity of four allelic forms of glutathione S-transferase hGSTP1-1 for diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1997. – Vol. 238. – P.397-402.
30. Ji X., et al. Structure and function of residue 104 and water molecules in the xenobiotic substrate-binding site in human

- glutathione S-transferase P1-1 // *Biochemistry*. – 1999. – Vol. 38. – P.10231-10238.
31. Lamb K., Hoffman R.C., Nichols T.R. Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends // *Amer. J. Gynecol.* – 1986. – Vol. 154. – P.596.
32. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Altern. Med. Rev.* – 2002. – Vol. 7. №2. – P.112-129.
33. Matthias C., et al. The glutathione S-transferase GSTP1 polymorphism: effects on susceptibility to oral/pharyngeal and laryngeal carcinomas // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8. – P.1-6.
34. Reed M.J., Purohit A., Woo L.W.L., et al. Steroid Sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 26. №2. – P.171-202.
35. Ruscoe J.E., et al. Pharmacologic or genetic manipulation of glutathione S-transferase P1-1 (GSTpi) influences cell proliferation pathways // *J.Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – Vol. 298. – P.339-345.
36. Santen R.J., Brodie H., Simpson E.R., et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target // *Endocr. Rev.* – 2009. – Vol. 30. №4. – P.343-375.
37. Shervin R., Catalano R., Sharkey A. Large-scale gene expression studies of the endometrium: what have we learn // *Reproduction*. – 2006. – Vol. 132. – P.1-10.
38. Simpson J.B. The de Watteville Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 1992. – Vol. 38. – P.261-280.
39. Strott C.A., et al. Steroid sulfotransferases // *Endocrinol. Rev.* – 1996. – Vol. 17. – P.670-697.
40. Sugawara T., Fujimoto S. The potential function of steroid sulphatase activity in steroid production and steroidogenic acute regulatory protein expression // *Biochem. J.* – 2004. – Vol. 380. (Pt.1). – P.153-160.
41. Sundberg K. Differences in the catalytic efficiencies of allelic variants of glutathione transferase P1-1 towards carcinogenic diol epoxides of polycyclic aromatic hydrocarbons // *Carcinogenesis*. – 1998. – Vol. 19. – P.433-436.
42. Tew K.D., et al. GST function in drug and stress response // *Drug Resist. Updat.* – 1999. – Vol. 2. – P.143-147.
43. Thijssen J.H. Local biosynthesis and metabolism of estrogens in the human breast // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 49. – P.25-33.
44. Van Lieshout E., Knapen M., Lange W. Localization of glutathione S-transferase α and π in human embryonic tissues at 8 week gestational age // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 13. – P.1380-1386.
45. Watson M.A., et al. Human glutathione S-transferase P1 polymorphisms: relationship to lung tissue enzyme activity and population frequency distribution // *Carcinogenesis*. – 1998. – Vol. 19. – P.275-280.
46. Ye Yi, Cheng Xiao, Hai-Bo Luo, et al. CYP1A1 and CYP1B1 genetic polymorphisms and uterine leiomyoma risk in Chinese women // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2008. – Vol. 25. – P.389-394.

Информация об авторах: 664003 г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Ступко Екатерина Евгеньевна – м.н.с., e-mail: kateris14@gmail.com; Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор; Шенин Владимир Анатольевич – д.б.н., заведующий лабораторией, e-mail: shenin@mail.ru; Сутурина Лариса Викторовна – д.м.н., руководитель отдела, e-mail: lsuturina@yahoo.com; Лабыгина Альбина Владимировна – д.м.н., заведующая лабораторией, e-mail: albinalab2212@mail.ru

© БЕЛЫЙ Л.Е., СОЛОВЬЕВ Д.А., БОЛУЧЕВСКИЙ Д.Н. – 2011
УДК 616.62-008.22

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ ПРИ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРОСТАТЫ

Лев Евгеньевич Белый¹, Дмитрий Аркадьевич Соловьев², Дмитрий Николаевич Болучевский¹
(¹Ульяновский государственный университет, ректор – д.ф.м.н., проф. Б.М. Костишко, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Мидленко; ²МУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», г. Ульяновска, гл. врач – Г.А. Баюсова)

Резюме. В обзоре рассмотрены вопросы патогенеза инфравезикальной обструкции мочевых путей при доброкачественной гиперплазии простаты. Проведен критический анализ существующих теорий прогрессирования нарушений уродинамики мочевых путей. Описаны ведущие механизмы инфравезикальной обструкции – расстройства уродинамики мочевого пузыря и прогрессирующее мочевого стаза.

Ключевые слова: инфравезикальная обструкция, уродинамика, мочевые пути, доброкачественная гиперплазия простаты, патогенез

THE PATHOGENESIS OF URODYNAMICS DISTURBANCE IN INFRAVESICAL URINARY OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

L.E. Belyi¹, D.A. Soloviev², D.N. Boluchevsky¹
(¹Ulyanovsk State University; ²Ulyanovsk Central Hospital)

Summary. In the review the problems of pathogenesis of infravesical urinary tract obstruction have been considered. The critical analysis of existing theories of urodynamic disorders in patient with benign prostatic hyperplasia has been carried out. The leading mechanisms of pathogenesis – disturbance of urodynamics and progressing of urostasis have been described.

Key words: infravesical obstruction, urodynamics, urinary tract, benign prostatic hyperplasia, pathogenesis.

В настоящее время под нарушениями уродинамики понимают расстройства транспорта мочи по мочевым путям, связанные с изменениями тонуса, сократительной деятельности мочевых путей и давления мочи в них [7].

Вследствие нарушений пассажа мочи функционального или органического генеза возникает комплекс структурно-функциональных изменений почечной паренхимы преимущественно тубулоинтерстициального типа. Независимо от причины и уровня обструкции мочевого тракта, почки подвергаются адаптивным ге-

модинамическим, биохимическим, клеточным и молекулярным изменениям, которые ведут к перестройке тубулоинтерстициальной ткани с возможным исходом в нефросклероз [12]. Обструктивная уропатия может привести к почечной недостаточности как через несколько недель, так и несколько лет. Однако известно, что функции почек начинают страдать даже после непродолжительной обструкции мочевого пузыря [40]. А.С. Переверзев [8] определяет пять условий, способствующих развитию склеротических изменений в почке при обструктивной уропатии: повышение вну-

тримочеточникового давления, редукция внутривещного кровотока, перераспределение венозного оттока, инвазия интерстиция почки активированными клетками иммунной системы, присоединение бактериальной инфекции.

Одной из наиболее частых причин обструктивной уропатии является инфравезикальная обструкция (ИВО) мочевого тракта. Известно, что с анатомической точки зрения существует теснейшая связь между треугольником Льюто, шейкой мочевого пузыря и начальной частью уретры. В связи с этим целесообразно термин «инфравезикальная обструкция» использовать для обозначения нарушения физиологической проходимости пузырно-уретрального сегмента мочевыделительной системы.

Целесообразно различать острый и хронический варианты ИВО [29,36]. Этиология хронической ИВО разнообразна [4]. Это могут быть как врожденные, так и приобретенные заболевания. Наиболее частой причиной ИВО у взрослых мужчин является доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) [1,5,14,15,19].

По данным зарубежных исследователей [30,41] ДГПЖ является самой частой причиной обструктивной уропатии в популяции мужчин старше 60 лет. По статистическим данным, ДГПЖ встречается у 50% мужчин в возрасте 60 лет и у 90% – к 85 годам. Среди мужчин с ИВО, вызванной гиперплазией простаты, обструктивная уропатия встречается в 20-35% случаев, а гидронефроз – в 3,8%.

Патогенез ИВО нельзя упрощать и сводить лишь к механической компрессии шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры и изменению уретровезикального угла. Работы последних лет свидетельствуют о преувеличении роли механического фактора в патогенезе инфравезикальной обструкции [16]. Патогенетическими факторами ИВО являются расстройства кровообращения в системе тазовых вен и повышенный тонус гладкой мускулатуры шейки мочевого пузыря, заднего отдела уретры и простаты [3].

Нарушения кровообращения затрагивают в первую очередь анатомические структуры, функционирующие в условиях повышенной нагрузки. В дистальном отделе мочевых путей это зона пузырно-уретрального сегмента, которая при гиперплазии простаты подвергается деформации, что препятствует свободному открытию шейки мочевого пузыря при мочеиспускании [4]. Уменьшение количества 5 α -андростендиола при ДГПЖ приводит к увеличению активности и количества α 1-адренорецепторов предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, что лежит в основе развития, так называемого, динамического компонента ИВО [5,45].

Активная дилатация мочевого пузыря в фазу его наполнения реализуется путем активации β -адренорецепторов [28,32]. В начальных стадиях ИВО мочевой пузырь опорожняется полностью за счет компенсаторно-приспособительных механизмов – усиления сократительной активности детрузора и мышц передней брюшной стенки. Высокое внутрипузырное давление постепенно приводит к гипертрофии мышечных волокон [23,32,42]. На ранних стадиях гипертрофия сопровождается относительным снижением ёмкости мочевого пузыря на фоне повышения его тонуса и возбудимости. Согласно закону Лапласа, давление, возникающее в ёмкости с круглым сечением (мочевой пузырь), прямо пропорционально напряжению стенки (гипертрофированный детрузор) и обратно пропорционально радиусу (степень наполнения мочевого пузыря). Иными словами, сокращения мочевого пузыря, содержащего меньший объём мочи, в условиях обструкции обладают большей силой.

Выраженность гипертрофии мочевого пузыря весьма объективно отражает степень ИВО [37,39]. Гипертрофия различных отделов мочевого пузыря развивается не одновременно. На начальных этапах пато-

логического процесса утолщается передняя и задняя стенки органа. Мышечные пучки, расположенные у верхушки пузыря, гипертрофируются в незначительной степени. Длительное время не подвергается гипертрофии область треугольника мочевого пузыря, где расположены устья мочеточников [31].

Фактически, прогрессирование уродинамических расстройств приобретает форму конкурентной борьбы между усугублением обструкции и компенсаторным усилением гипертрофии детрузора. Это может приводить к значительному улучшению уродинамических параметров. Так, при урофлоуметрии может быть зарегистрировано приближение к норме как максимальной, так и средней скоростей потока мочи, уменьшение длительности мочеиспускания. Однако уродинамика нижних мочевых путей переходит на принципиально новый качественный уровень, обусловленный значительным повышением внутрипузырного давления [24,32]. В случаях, когда сокращений детрузора для адекватного опорожнения недостаточны, внутрипузырное давление может повышаться произвольно путём дополнительного нагуживания и повышения внутрибрюшного давления. Этот компенсаторный механизм при постоянной релаксации порочен, поскольку усугубляет расстройство кровообращения в системе сосудов малого таза. Кроме того, повышение внутрибрюшного давления не влияет на степень миогенного открытия шейки мочевого пузыря и пропускную способность уретры в отличие от усиления сокращений детрузора [4].

Поскольку гипертрофия детрузора не безгранична, с течением времени обструкция начинает неизбежно превалировать. Ранее было установлено, что развиваются нарушения нейрогуморальной регуляции системы гладкомышечных клеток [18,21,38]. Первоначально это проявляется повышенными возбудимостью, тонусом и сократительной активностью, а в последующем, при постепенном истощении резервов, – прогрессирующими гипореклексией, гипотонией и снижением сократительной способности [34]. Клинически эти явления соответствуют переходу первой стадии заболевания во вторую, связанную с хронической ретенцией мочи в мочевом пузыре [11,13].

При длительной задержке мочеиспускания наряду с гипертрофией мышечных волокон происходит постепенное их замещение соединительной тканью [22,33,35]. Финалом патологического процесса в нижних мочевых путях при ИВО является парадоксальная ишурия.

Вышеописанные процессы не исчерпывают весь спектр патологических нарушений уродинамики при инфравезикальной обструкции. Нарушения эвакуаторной функции мочевого пузыря ведут к развитию расстройств уродинамики в суправезикальном отделе мочевыделительной системы. Для понимания этих процессов следует учитывать особенность строения замыкательного аппарата мочеточникового устья, который сочетает в себе и активные, и пассивные компоненты и может быть представлен в виде качественной гидравлической модели. Устье мочеточника обладает определённой подвижностью, позволяющей активно менять угол направления оси интрамурального отдела мочеточника. Кавернозоподобные образования, расположенные в этой зоне, при наполнении кровью способствуют сокращению гладкомышечных элементов детрузора и замыканию просвета устья, при своём опорожнении увеличивают его просвет и проходимость [10,50]. Также описаны длинные приводящие мышечные волокна мочеточникового устья, которые являются продолжением спиральных мышечных волокон мочеточника и особая мышца, прижимающая мочеточник, образованная мышечными волокнами детрузора. Эта мышца располагается на расстоянии 1-2 см проксимальнее мочеточникового устья, перебрасывается через подслизистый сегмент мочеточника, образуя своеобразную арку, и соединяется по обе стороны от мочеточника с мускулатурой мочевого пузыря [9]. Во время микции эти мышеч-

ные волокна сокращаются, препятствуя забросу мочи в верхние мочевые пути [43,48]. Вне мочеточникового выброса закрытие устья обеспечивается взаимодействием сил упругости и гидростатического давления.

При гипертрофии детрузора, на фоне повышенной возбудимости, тонуса и сократительной активности наблюдается более частое опорожнение мочевого пузыря. Опорожнение терминальных отделов мочеточников может происходить свободно за счёт значительного перепада внутрипузырного давления в различные фазы дыхательного цикла [10]. Однако, частое мочеиспускание в силу нарушения нормальных соотношений между длительностью фаз наполнения и опорожнения, по видимому, приводит к истощению энергетических ресурсов гладкой мускулатуры, что при её низких функциональных резервах может нарушить ритмичность сократительной активности мочевых путей и создать предпосылки для возникновения различных форм декомпенсации [17,32].

Давление в мочевом пузыре оказывает значительное влияние на уродинамику верхних мочевых путей. По мнению некоторых исследователей [27,46], путем измерения давления в полости мочевого пузыря можно диагностировать различные нарушения уродинамики в вышележащих отделах мочевого тракта. D. Holden и соавт. [26] также указывают, что причина развития гидронефроза при ИВО определяется резким подъёмом давления в почечной лоханке в период заполнения мочевого пузыря, что обнаруживается при диуретической нагрузке. Высокое давление в почечной лоханке наблюдали и в эксперименте при сильном наполнении и повышении давления в мочевом пузыре [6,20].

Однако дилатация верхних мочевых путей не всегда объективно отражает тяжесть функциональных расстройств мочевыделительной системы. Несмотря на значительные анатомо-функциональные нарушения в мочевом пузыре, запирающая функция мочеточников обычно сохраняется, что предохраняет верхние мочевые пути от рефлюксов мочи. Причиной повышения давления в верхних мочевых путях является функциональная обструкция пузырно-мочеточникового сегмен-

та, в основе которой лежит несколько механизмов. Во-первых, гипертрофия детрузора может способствовать сдавлению мочеточникового устья и соответственно снижению площади его поперечного сечения. Во-вторых, повышенное внутрипузырное давление создаёт условия минимального присасывающего действия мочевого пузыря на тазовые отделы мочеточников. Это влечёт за собой усиление перистальтики мочеточника, а в ряде случаев появление антиперистальтических сокращений [47]. Активизация перистальтики, в свою очередь, увеличивает давление в мочеточниках и почечных лоханках. При дальнейшем повышении внутримочеточникового давления механизмы активного транспорта мочи становятся неэффективными [6].

Таким образом, характерной чертой развития ИВО является возникновение постоянного перенапряжения системы детрузор – пузырно-уретральный сегмент – терминальный отдел мочеточника [4,25]. Декомпенсация вышеописанных механизмов приводит к утрате клапанной функции пузырно-мочеточникового сегмента и появлению пузырно-мочеточникового рефлюкса [49].

Таким образом, тяжесть заболевания при ИВО определяется не только изменениями в самих нижних мочевых путях, но и состоянием уродинамики верхних отделов мочевого тракта и функциональным состоянием почечной паренхимы. В литературе часто подчеркивается патологическое воздействие на уродинамику и функциональное состояние почек именно инфравезикальной обструкции, а не гиперпластического процесса в простате [44]. Однако некоторые исследователи отмечают, что уродинамические расстройства верхних мочевых путей обусловлены снижением сократительной способности и сильными нестабильными сокращениями детрузора, а не наличием и степенью ИВО [2].

Иными словами, патогенез инфравезикальной обструкции включает и комплекс патологических реакций в верхних мочевых путях, как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. Специфика нарушений уродинамики верхних мочевых путей в условиях инфравезикальной обструкции требует дальнейшего всестороннего изучения в эксперименте и клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н. Уродинамические исследования в диагностике инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология. – 1998. – №6. – С.27-29.
2. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Сократимость мочевого пузыря и показатели функции почек у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Нефрология. – 2006. – Т. 10. №3. – С.86-89.
3. Ассад О., Мешков В.В. Диагностика и лечение урологических осложнений рака предстательной железы (обзор литературы) // Международный Медицинский Журнал. – 2002. – №4. – С.25-27.
4. Борисов В.В. Уродинамика при инфравезикальной обструкции у мужчин // Урология и нефрология. – 1999. – №3. – С.26-30.
5. Лопаткин Н.А. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. – М., 1997. – 169 с.
6. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И. Нарушение уродинамики и сократительной функции верхних мочевых путей при урологических заболеваниях и методы их диагностики // Урология. – 2003. – №3. – С.66-71.
7. Паникратов К.Д. Хронические нарушения уродинамики верхних мочевых путей (причины, диагностика и лечение). – Иваново: Талка, 1992. – 272с.
8. Переверзев А.С. Обструктивная уронефропатия у детей // Материалы трудов VIII Международного конгресса урологов «Актуальные проблемы детской урологии». – Харьков. – 2000. – С.3-28.
9. Пытель Ю.А., Винаров А.З., Бочаров В.Я. Мышца, прижимающая мочеточник, и её роль в замыкательном механизме мочеточниково-пузырного сегмента // Урология. – 1990. – №3. – С.59-62.
10. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Симонов В.А. Физиология человека. Мочевые пути. – М.: Высшая школа, 1992. – 230 с.
11. Стрельников А.И. Диагностика хронических нарушений уродинамики при инфравезикальной обструкции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Иваново, 1989. – 22 с.
12. Хворостов И.Н., Зорькин С.Н., Смирнов И.Е. Обструктивная уропатия // Урология. – 2005. – №4. – С.73-76.
13. Ходжиметов Т.А. Уродинамика при доброкачественной гиперплазии простаты // Проблемы биологии и медицины. – 2001. – Т. 21. №4. – С.31-40.
14. Шулутоко Б.И. Воспалительные заболевания почек. – СПб.: Ренкор, 1998 – 256 с.
15. Barry M.J., Beckley S., Boyle P, et al. Importanse of understanding the epidemiology and natural history of BPH // Proceeding of the International consultation on BPH. – Geneva. – 1997. – P.25.
16. Corica F.A., Jacobsen S.J., King B.F., et al. Prostatic central zone volume, lower urinary tract symptom severity and peak urinary flow rates in community dwelling men // J. Urol. – 1999. – Vol. 161. №3. – P.831-834.
17. Damaser M.S., Haugaard N., Uvelius B. Partial obstruction of the rat urinary bladder: Effects on mitochondria and mitochondrial glucose metabolism in detrusor smooth muscle cells // Neurourology and Urodynamics. – 1997. – Vol. 16. – P.601-607.
18. Dunn M. A study of the bladder blood flow during distention in rabbits // Br. J. Urol. – 1974. – Vol. 46. – P.67-72.
19. Emberton M., Andriole G.L., de la Rosette J, et al. BPH. A progressive disease of the ageing male // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P.267-273.
20. Fichtner J., Boineau F.G., et al. Congenital unilateral hydronephrosis in a rat model: continuous renal pelvic and bladder pressures // J. Urol. (Baltimor). – 1994. – Vol. 52. №2. Pt.2. – P.652-657.
21. Finkbeiner A., Lapides J. Effect of distention on blood flow

in dog's urinary bladder // Invest. Urol. – 1974. – Vol. 12. – P.210-212.

22. Fry C.H., Wu C. The cellular basis of bladder instability // Br. J. Urol. – 1998. – Vol. 81. – P.1-8.

23. Ghoniem G.M., Regnier C.H., Biancani P, et al. Effect of vesical outlet obstruction on detrusor contractility and passive properties in rabbits // J. Urol. – 1986. – Vol. 135. – P.1284-1289.

24. Gilpin S.A., Gosling J.A., Barnard R.J. Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder // Br. J. Urol. – 1985. – Vol. 57. – P.525.

25. Hinman F. Obstruction back pressure or residual volume and laminar flow // J. Urol. – 1971. – Vol. 105. – P.702-708.

26. Holden D., Jones D.A., George N.J. Mechanism of upper tract dilatation in patients with thick walled bladders, chronic retention of urine and associated hydronephrosis // J. Urol. (Balt.). – 1988. – Vol. 139. Pt.2. – P.201A.

27. Jones D.A., Lupton E.W., George N.J.R. Effect of bladder filling on upper tract urodynamics in man // British Journal of Urology. – 1990. – Vol. 65. – P.492-496.

28. Khanna O. Disorders of micturition: neuropharmacologic basis and results of drug therapy // Urology. – 1976. – Vol. 8. №4. – P.316-323.

29. Klahr S., Bueskert J., Morrison A. Urinary tract obstruction // The Kidney – 3th Ed. / Eds B.M. Brenner, F.C. Rector. – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986.

30. Klahr S., Morissey J. The role of growth factors, cytokines and vasoactive compounds in obstructive nephropathy // Semin. Nephrol. – 1998. – Vol. 18. №6. – P.622-632.

31. Kojima M., Inui E., Ochiai A., et al. Ultrasonic estimation of bladder weight as a measure of bladder hypertrophy in men with infravesical obstruction // Urology. – 1996. – Vol. 47. – P.942-947.

32. Levin R.M., Haugaard N., O'Connor L., et al. Obstructive response of human bladder to BPH vs. rabbit bladder response to partial outlet obstruction: a direct comparison // NeuroUrol Urodyn. – 2000. – Vol. 19. – P.609-629.

33. Lin A.T., Chen M.T., Yang C.H., Chang L.S. Blood flow of the urinary bladder: Effects of outlet obstruction and correlation with bioenergetic metabolism // NeuroUrol Urodyn. – 1995. – Vol. 14. – P.285-292.

34. Mattiasson A., Uvelius B. Changes in contractile properties in hypertrophic rat urinary bladder // J. Urol. – 1982. – Vol. 128. – P.1340-1342.

35. Mirone V., Imbimbo C., Sessa G., et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction // J. Urol. (Baltimore). – 2004. – Vol. 172. – P.1386-1389.

36. Mustonen S., Ala-Houhala I., Tammela T. Proteinuria and renal function during and after acute urinary retention // The Journal of Urology. – 1999. – Vol. 161. №6. – P.1781-1784.

37. Naya Y. A possible use of color Doppler flow imaging in predicting the cause of bladder hypertrophy // Tohoku J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 182. №2. – P.139-150.

38. Nemeth C.J., Khan R.M., Kirchner P., Adams R. Changes in canine bladder perfusion with distention // Invest. Urol. – 1977. – Vol. 15. – P.149-150.

39. Oelke M., Hofner K., Jonas U., et al. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume // Eur. Urol. – 2007. – Vol. 52. №3. – P.827-834.

40. Palmieri P.A. Obstructive nephropathy: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management // Nephrology Nursing Journal. – 2002. – Vol. 29. №1. – P.15-22.

41. Policastro M.A. Urinary obstruction / www.emedicine.com/emerg/topic624.htm.

42. Roelofs M., Wein A.J., Monson F.C., et al. Contractility and phenotype transitions in serosal thickening of obstructed rabbit bladder // J. Appl. Physiol. – 1995. – Vol. 78. – P.1432-1441.

43. Roshani H., Dabhoivala N.F., Verbeek F.J., Lamers W.H. Functional anatomy of the human ureterovesical junction // Anat. Rec. – 1996. – Vol. 245. – P.645-651.

44. Rule A.D., Jacobsen D.J., Roberts R.O., et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. №6. – P.2376-2382.

45. Styles R.A., Ramaden P.D., Neal P.E. Chronic retention of urine. The relationship between upper tract dilatation and bladder pressure // Brit. J. Urol. – 1986. – Vol. 58. №6. – P.697-701.

46. Steers W.D. Physiology of the urinary bladder // In Campbell's Urology – 7th ed. / Eds. P.S. Walsh, A.B. Retik, et al. – W.B. Saunders, Philadelphia, 1998.

47. Tanagho E.A., Smith D.R., Guthrie T.H. Pathophysiology of functional ureteral obstruction // J. Urol. – 1970. – Vol. 104. – P.73-88.

48. Thomson A.S., Dabhoivala N.F., Verbeek F.J., Lamers W.H. The functional anatomy of the ureterovesical junction // Br. J. Urol. – 1994. – Vol.73. – P.284-291.

49. Ueda T. Clinical study of prostatic hypertrophy patients with impaired renal functions. Operative indication and postoperative course // Nishinon J. Urol. – 1984. – Vol. 46. №4. – P.785-788.

50. Vereecken R.L. The physiology and pathophysiology of the ureter // Eur. Urol. – 1976. – Vol. 2. №1. – P.4-7.

Информация об авторах: Белый Лев Евгеньевич – профессор кафедры, д.м.н., e-mail: lbely@yandex.ru;
Соловьев Дмитрий Аркадьевич – врач-уролог, к.м.н., e-mail: solda81@mail.ru;
Болучевский Дмитрий Николаевич – аспирант, e-mail: dimmed87@post.ru

© МУРКАМИЛОВ И.Т. – 2011

УДК 616.12-008.64: 612.127-005.4: 616.132.2-008.64: 616.155.194: 616.61.-002.2

АНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК

Ильхом Торобекович Муркамилов

(Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан, ректор – член-корр. НАН КР, д.м.н., проф. А.З. Зурдинов, кафедра терапии общей практики с курсом семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Р.Р. Калиев)

Резюме. Анемия как следствие сниженного синтеза эритропоэтина интерстицием почек является достаточно ранним осложнением у больных с хроническими болезнями почек (ХБП). В последние годы все большее внимание уделяется изучению роли анемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с ранней стадии ХБП. У значительного числа больных к началу заместительной почечной терапии анемия весьма выражена. Коррекция анемии может способствовать уменьшению темпов прогрессирования ХБП, в то время как некорректируемая анемия способствует более быстрому прогрессированию осложнений ХБП, повышая риск гибели больных от сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, анемия, сердечно-сосудистые осложнения.

ANEMIA AS A RISK FACTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

I.T. Murkamilov

(Kirgiz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan)

Summary. Anemia as a consequence of decreased production of erythropoietin by kidney, is an early complication of chronic kidney disease (CKD). In the last few years a lot of investigations paid attention to the role of anemia in development of cardiovascular complications (CVC) in patients with early stages of CKD. At the moment of initial renal replacement therapy the anemia in many patients is quite severe. Anemia correction can help to retard the rate of progression of CKD. At the same moment uncorrected anemia increases the risk of progressive complications of CKD, increasing risk of patient deaths by development of cardiovascular catastrophe.

Key words: chronic kidney disease, anemia, cardiovascular complications.

Еще в 1895 г. Хьюго Вильгельм фон Цимссен писал: «Можно с определенностью сказать, что систематическое исследование гемоглобина наряду с другими диагностическими и прогностическими методами признано играть значительную роль для суждения о ходе болезненного процесса при хронических почечных страданиях» [10,14]. По современным представлениям, ренальная анемия является наиболее ранним и частым осложнением хронической почечной недостаточности (ХПН), развитие которой связывают с нефросклерозом и снижением выработки эритропоэтина. Общеизвестно, что при хронической болезни почек (ХБП) анемия развивается чаще, чем в популяции лиц, не страдающих ХБП. По результатам исследования NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) только у 1% обследованных здоровых лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин была зарегистрирована анемия. В то же время в группе больных с ХБП СКФ > 50 мл/мин снижение уровня гемоглобина (Hb) менее 12 г/дл было отмечено у 25% участников исследования [57]. Анемия может наблюдаться при СКФ < 90 мл/мин/1,73 м² у мужчин и < 70 мл/мин/1,73 м² у женщин. При ХБП в стадии азотемии анемия у мужчин начинается несколько раньше, чем у женщин. По-видимому, это объясняется угнетающим влиянием андрогенов на эритропоэз [15]. Среди женщин выраженность ренальной анемии меньше, что может быть обусловлено более низким уровнем андрогенов, меньшей приверженностью к никотину и высокобелковой пище. Мужчины с терминальной ХПН в большей степени страдают от негативного влияния анемии на сердечно-сосудистую систему, потому что имеют более выраженное падение Hb. Но при стабильном снижении СКФ половые различия в становлении анемии уже стираются.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа при нормальных значениях СКФ анемия регистрировалась в 24,5% случаев, а среди больных СД 1 типа частота анемии достигала 23,3% [1,12]. Еще одним фактором, ускоряющим развитие анемии у больных ХБП, является протеинурия [55]. При формировании стойкой нефротической протеинурии, анемия выявляется у каждого второго больного с ХБП. С другой стороны сохраняющаяся анемия приводит к усилению внутригломерулярной гипертензии, нарастанию степени протеинурии и ретенции натрия в организме. Так, по данным М.С. Thomas, у больных СД 2 типа с протеинурией и почечной недостаточностью наблюдалось снижение уровня Hb на 1-2 г/дл в год, чего не отмечалось у больных с СД 2 типа, не имеющими протеинурии, но при сохранной функции почек, у которых значение Hb оставалось стабильным в течение последующих пяти лет наблюдения. Им же было показано, что при диабетической нефропатии снижение значения Hb крови более чем на 2 г/дл в год отмечается у половины больных с протеинурией и только у 10% больных с сохранной азотовыделительной функцией почек [56]. В результате при раннем начале лечения анемии у больных со сниженной СКФ значительно замедлялся темп прогрессирования ХБП, что позволяло отсрочить начало заместительной почечной терапии, а также снизить степень протеинурии. С этой точки зрения можно объяснить, почему сочетание анемии и протеинурии ускоряет прогрессирование ХБП и ССО.

Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти прямо пропорционален

снижению уровня Hb [34]. Исследование ARIC подтвердило, что анемия может способствовать увеличению риска смерти у больных уже с III стадией ХБП, имеющих атеросклероз коронарных артерий сердца [2]. В стадии азотемии у больных с ХБП часто ангиографически подтверждается атеросклеротическое поражение субэпикардальных коронарных артерий. Малокровие у таких больных провоцирует ранимость атероматозных бляшек, ухудшая эндотелий-зависимую вазодилатацию. В другом ретроспективном исследовании также было обнаружено, что анемия является самостоятельным фактором риска госпитализации или смерти у больных ХБП как в додиализном периоде, так и у диализных больных [33], у которых при развитии анемии отмечено увеличение смертности на 33-45% [26].

Возникающая на фоне анемии хроническая гипоксия приводит к дилатации периферических сосудов, снижению сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). Для поддержания стабильного уровня АД включаются такие механизмы, как вазоконстрикция периферических сосудов, увеличение частоты сокращений сердца и ударного объема на фоне повышения активности симпатической нервной системы [53]. Это в свою очередь запускает механизмы вазоконстрикции почечных сосудов. Таким образом, происходит замедление кровотока в почках и СКФ, с последующим развитием ишемии почек. Другим эффектом замедления кровотока в почках является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и выделение антидиуретического гормона, что способствует задержке жидкости в организме. Накопление чрезмерного количества жидкости ведет к повышению объема циркулирующей крови, а затем к дилатации левого желудочка (ЛЖ) как результат увеличения нагрузки. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) приводит к апоптозу и гибели кардиомиоцитов, что является причиной возникновения сердечной недостаточности (СН). Биологические активные субстанции, такие как ренин, ангиотензин и альдостерон, выделяемые в повышенных количествах, также оказывают прямое повреждающее действие на кардиомиоциты, усугубляя существующее поражение [41]. Кроме того, при СН наблюдается повышение уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ряда цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6). Предполагается, что кардиомиоциты синтезируют ФНО-α в ответ на анемию, что приводит к дальнейшему повреждению сердца. Повышенная продукция ФНО-α является одним из дополнительных механизмов развития ССО и может ухудшать течение анемии у больных ХБП [32].

Вероятно, именно тканевая гипоксия является общим знаменателем, привязывающим анемию к органоспецифической дисфункции. Более того, наличие анемии усиливает оксидативный стресс. Мишенью, которого является нарушение структуры и функции сосудистого эндотелия, приводящего к изменению геометрии ЛЖ [30]. Избыток оксидантов способствует пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению медиального слоя сосудистой стенки, нарушает состав внеклеточного матрикса и структура артериальной стенки в целом [36,31]. Так как эритроциты обладают высокой антиоксидантной активностью, полная коррекция анемии приводит к усилению репаративных возможностей организма и, вследствие этого, к снижению риска возникновения ССО у пациентов с ХБП.

Малокровие способствует активации митогенных и фиброгенных процессов, факторов ангиогенеза и

апоптоза. Являясь постоянным и значимым синдромом при ХБП, анемия влияет на течение нефропатии. Выдвигалось мнение, что при анемии ткани и функция почек нарушаются вследствие выработки цитокинов, таких как фактор HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1), значимого маркера почечной ишемии. HIF-1 делится на две субъединицы: альфа и бета. Первая сохраняет свою активность в условиях анемии [11,54], что имеет двойное физиологическое значение. Во-первых, альфа субъединица регулирует эритропоэз, во-вторых, влияет на состояние эндотелия и потенцирует действие ангиотензина II на сосудистое русло, ускоряя процессы атеросклеротического изменения и фиброобразования. При этом происходит стимуляция симпатической активности, снижается почечный кровоток и СКФ. Изменения канальцев и интерстиция почек обычно рассматриваются как вторичный феномен, вызванный анемией. Кроме того, развитию интерстициального фиброза при анемии способствует активация синтеза ангиотензина II в почках. Ангиотензин II повышает синтез фибронектина и коллагена I типа в фибробластах почечного интерстиция [17], усиливает апоптоз клеток канальцев и интерстиция при ХБП [8,48]. Порочный круг патофизиологических взаимосвязей заболевания почек, анемии и сердечно-сосудистой патологии был назван «кардиоренальный анемический синдром» [19,22,52].

Исследованиями последних лет показано, что анемия является самостоятельным предиктором высокого риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5] в течение шести лет у лиц в возрасте 45-64 лет. В то время как у больных с терминальной ХПН анемия увеличивает риск уже в возрасте 20-30 лет и может служить причиной смерти от ССО [8,43].

Данные о взаимосвязи между заболеваниями сердца и почек были получены также в исследовании Foley R.N и соавт. [27], в котором были обследованы 433 больных с терминальной стадией ХПН. Было показано, что 31% этих больных страдали СН, стенокардией и коронарной болезнью сердца (КБС). В другой работе наличие СН служило важнейшей причиной ежегодных госпитализаций у 20% диализных больных. К тому же исследование 11041 больного, находящегося на хроническом гемодиализе, показало, что при уровне Hb 12 г/дл и выше снижается летальность [45]. В это же время среди больных с додиализными стадиями ХБП отмечено улучшение фракции выброса ЛЖ после повышения уровня Hb с 10,5 до 13,0 г/дл [46]. Есть доказательства, что анемия приводит к ложному снижению уровня гликозилированного Hb у больных с диабетической нефропатией, что затрудняет адекватную оценку углеводного обмена, а сохраняющаяся гипергликемия способствует прогрессированию нефропатии и ССО [21]. Более того, установлено, что анемия у больных с диабетической нефропатией независимо от тяжести самого диабета способствует прогрессированию ССО. Сохраняющаяся анемия также ускоряет развитие диабетической ретино- и нейропатии.

У больных, получающих лечение хроническим гемодиализом, риск сердечно-сосудистой смерти почти в 65 раз выше, чем в общей популяции. Так, в исследовании RENAAL [42] было показано, что у больных СД 2 типа выраженность анемии явилась фактором риска удвоения сывороточного креатинина, развития терминальной почечной недостаточности и смерти больных. В ретроспективном исследовании, проведенном в отделении диабетической нефропатии ГУ ЭНЦ РАМН, было установлено, что наличие анемии повышает риск развития ХПН у больных СД 1 типа в 3,3 раза ($p < 0,01$), у больных СД 2 типа – в 5,3 раза ($p < 0,001$) [12]. Результаты популяционного исследования, включившего более 12 000 человек с впервые выявленной СН (из них 26,7% – с СД), показали, что у больных с анемией распространенность ХПН, АГ и КБС была значимо выше, а выживаемость значимо ниже ($p < 0,0001$), чем в группе больных без анемии [25]. В недавно проведенном исследовании S.

Philipp и соавт. обнаружили, что у больных диабетической нефропатией уровень Hb в крови значимо снижался по мере увеличения тяжести хронической СН I по IV стадию (согласно классификации NYHA) [47]. По данным А.Н. Калягина [6,7], коррекция анемии у больных с СН ревматической этиологии приводит к уменьшению темпов прогрессирования заболевания ($p < 0,05$), а сохраняющаяся анемия может служить также причиной не только госпитализации, но и сохранения симптомов декомпенсации СН. Разработаны расчетные показатели концентрации Hb у больных ревматическими пороками сердца для прогнозирования течения СН [5].

Особенно велик вклад анемии в прогрессирование экстремической формы ГЛЖ, обнаруживаемой у 45-55% больных, поступающих на лечение программным гемодиализом. Критерием ГЛЖ служит превышение индекса массы миокарда ЛЖ более 130 г/м² у мужчин и более 110 г/м² у женщин. Рост мышечной массы ЛЖ, представляет одну из серьезных кардиологических проблем у больных с ХБП, что обусловлено его важной ролью как в развитии различных ССО, так и в определении выживаемости больных. Если в общей популяции его частота составляет 20% [31], то при ХБП он достигает 25-50% [38]. В снижении податливости гипертрофированной стенки ЛЖ важную роль играют миокардиальный фиброз, изменение релаксации кардиомиоцитов и дилатация [15,51]. Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, происходит его дилатация, изменяется эктопическая активность в виде суправентрикулярных нарушений ритма. Диастолическую дисфункцию ЛЖ выявляют у 30-40% больных еще в до азотемической стадии ХБП и у 53-68% – с ХБП в терминальной стадии [18]. Так, среди 158 больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, двухлетняя выживаемость в отсутствие ГЛЖ составила 97%, в то время как при умеренной и выраженной гипертрофии была отчетливо ниже (85% и 53% соответственно) [39]. Прогрессирование ГЛЖ сопровождается развитием более глубоких негативных последствий, что обозначается как «перехлест» компенсации. При этом развиваются нарушения диастолической и систолической функций ЛЖ, а также коронарной гемодинамики и электрической активности сердца. Известно, что до 45% больных ХПН с Hb ниже 11,4 г/дл имеют ГЛЖ. По данным R.N. Foley и соавт. [28] ГЛЖ была выявлена у 74% больных к началу лечения уремии, что подтверждается данными A. Levin и соавт. [37], установивших, что при каждом снижении Hb на 10 г/дл риск развития ГЛЖ возрастает на 6%. С другой стороны, ГЛЖ регрессирует при коррекции анемии у больных с функционирующими почками [9,35]. J. Radermacher и соавт. [49] наблюдали уменьшение массы миокарда ЛЖ при коррекции анемии в группе из 18 больных с терминальной ХПН. В другом исследовании также было показано, что достижение целевого уровня Hb у больных с азотемией привело к регрессии ГЛЖ независимо от контроля АД [50]. ГЛЖ выявляется у 45-76% больных, получающих лечение гемодиализом, и у 52-82% больных, находящихся на лечении перитонеальным диализом. При этом встречаемость ГЛЖ возрастает с увеличением продолжительности диализной терапии. Среди больных, перенесших трансплантацию почки, частота ГЛЖ составляет 25-60%, КБС клинически и/или ангиографически выявляется в 11-15% случаев [24]. Длительно существующая ГЛЖ увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда в 3-6 раз, острой левожелудочковой недостаточности и тяжелых нарушений ритма – в четыре раза [3,4]. Результаты исследований, у больных с ХБП, в том числе получающих гемодиализ, показали, что при повышении уровня Hb с $< 10,0$ до $> 10,0$ г/дл наблюдается регрессия ГЛЖ и улучшение показателей сердечной деятельности [20].

В исследовании R.N. Foley и соавт. специально оценивалось влияние анемии в сочетании ГЛЖ на сердечно-сосудистые исходы у 2423 больных с 3 стади-

ей ХБП. Было показано, что сама анемия не оказывает влияния на смертность больных от ССО, но вызывает у них прирост общей смертности в 1,51 раза. У больных с недиабетической нефропатией при уровне Hb ниже 100 г/дл риск смерти повышается в 1,43 раза. Уменьшение уровня Hb на 1 г/дл приводит к увеличению риска дилатации левого желудочка на 42%, СН – на 18% и летального исхода – на 14% [29].

В другом исследовании, в котором наблюдалось более 1000 больных с СН, было показано, что низкий уровень Hb является независимым фактором смертности [40]. N. Ofsthun с соавт. [44], J.W. Eschbach и соавт. [23]

при наблюдении 44550 больных показали, что относительный риск смертности у больных, имеющих уровень Hb 12,0-12,9 г/дл, был ниже (ОР 0,84) по сравнению с теми, чей уровень Hb был 11,0-11,9 г/дл.

Таким образом, анемия играет важную роль в развитии и прогрессировании ССО, высокая частота, которой встречается у больных с ХБП. Являясь инициатором ССО, анемия параллельно способствует прогрессированию нефропатии. Своевременная диагностика и лечение анемии у больных ХБП на любых стадиях азотемии позволит значительно замедлить скорость развития и прогрессирование ССО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Мельник А.В. Управление сахарным диабетом: анемия и необходимость ее коррекции // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14. №26. – С.1926-1931.
2. Волгина Г.В., Перепеченных Ю.В., Бикбов Б.Т. и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2. №4. – С.252-259.
3. Гендлин Г.Е., Шило В.Ю., Томилина Н.А. и др. Гипертрофия миокарда левого желудочка и ее прогностическое значение при хронической болезни почек // Клиническая нефрология. – 2009. – №1. – С.22-28.
4. Дзгоева Ф.У., Кочисова З.Х., Кадзаева З.К. и др. Гипертрофия левого желудочка на разных стадиях хронической болезни почек: роль оксидативного стресса и анемии // Актуальные проблемы региональной нефрологии // Материалы III съезда нефрологов Юга России. – Ростов-на-Дону: Октябрь, 2010. – С.77-79.
5. Калягин А.Н. Факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца, методика ведения больных и воздействия на факторы риска: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2009. – 48 с.
6. Калягин А.Н. Анемия как фактор риска неблагоприятного прогноза хронической сердечной недостаточности // Тезисы II конгресса Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность 2007». – М., 2007. – С.17.
7. Калягин А.Н. Оценка влияния анемии на прогноз больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ревматических пороков сердца // Тезисы VI ежегодной Всероссийской конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность-2005». – М., 2005. – С.18-19.
8. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А. и др. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6. №1. – С.54-58.
9. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза // Тер. архив. – 2000. – №2. – С.672-677.
10. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. – М.: Издание Терапевтической клиники I МГУ, 1929. – 20 с.
11. Швецов М.Ю., Иванов А.А., Попова О.П. и др. Взаимосвязи почечного экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией, с выраженностью нефросклероза и анемии при хроническом гломерулонефрите // Клиническая нефрология. – 2009. – №2. – С.66-70.
12. Шестакова М.В., Кошель Л.В., Вагодин В.А. и др. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Тер. архив. – 2006. – №5. – С.57-63.
13. Шестакова М.В., Мартынов С.А., Ильин А.В. и др. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патофизиологические аспекты // Тер. архив. – 2008. – №6. – С.41-47.
14. Шило В.Ю. Перспективы лечения анемии больных с хронической почечной недостаточностью // Клиницист. – 2006. – №4. – С.4-13.
15. Abe S., Yoshizawa M., Yamamoto Y. Arrhythmia in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol. 9. №7. – P.973.
16. Al - Khoury S., Afzali B., Shah N., et al. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease- prevalence and predictors //

- Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. №6. – P.1183-1189.
17. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology // Kidney Int. – 1996. – Vol. 49. – P.1774-1777.
18. Brown J.H. Pretransplant management: cardiovascular disease and bone disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 1995. – Vol. 10. – P.14-19.
19. Cardio Renal Anemia Syndrome / Ed. H. Hampl. – 2000. – 138 p.
20. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients // Am. J. Kidney. Dis. – 2001. – Vol. 38. – P.26-29.
21. Carmargo J.L., Gross J.L. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method // J. of Clinical Pathology. – 2004. – Vol. 57. – P.346-349.
22. Denton K.M., Shweta A., Anderson W.P. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia // J Am Soc. Nephrol. – 2002. – U.504-510.
23. Eschbach J.W., Glenny R., Robertson T., et al. Normalizing the hematocrit in hemodialysis patients with EPO improves quality of life and is safe (abstract) // J. Am. Soc. Nephrol. – 1993. – P.4-445.
24. Elsner D. How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update// Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol. 16. – P.1103-1108.
25. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes // Circulation. – 2003. – Vol. 21. – P.223-225.
26. Feldman H.I., Israni R.K., Yang W., et al. Hemoglobin variability and mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P.583.
27. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol. 32 [Suppl3]. – P.2-119.
28. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D., et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy // Kidney Int. – 1995. – Vol. 47. – P.186-192.
29. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end - stage renal disease // Am. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 28. – P.53-61.
30. Grune T., Sommerburg O., Siems W.G. Oxidative stress in anemia // Clinical Nephrology. – 2000. – Vol. 53 (Suppl. 1). – P.18-22.
31. Gouva C., Nikolopoulos P, Ioannidis J.P.A., et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P.753-760.
32. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T. Continuous activation of gp130 a signal-transduction receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice // Proc. Nat. Acad. USA. – 1995. – Vol. 92. – P.4862-4866.
33. Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: A retrospective cohort study // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2000. – Vol. 15. – P.650-658.
34. Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C., et al. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P.504-551.
35. Ifudu O., Uribarri J., Rajwari I., et al. Adequacy of dialysis and differences in hematocrit among dialysis facilities // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36. – P.166-174.
36. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival // Circ Res – 2000. – Vol. 87. – P.179-190.
37. Levin A., Thompson C.R., Eithe J., et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in

hemoglobin // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – Vol. 34. – P.25-34.

38. Levin A., Singer J., Thompson C.R., et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention // Am. J. Kidney Dis. – 1996. – Vol. 27. – P.347-354.

39. Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: A review of the current state of knowledge // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61 (Suppl 80). – P.35-38.

40. Lyall F., Morton J.J., Lever A.F., et al. Angiotensin II activates Na-H exchange and stimulates growth in vascular smooth muscle cells // J. Hypertens. – 1988. – Vol. 6. Suppl. 14. – P.438-441.

41. Keane W., Brenner B., de Zeeuw D., et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63. – P.499-507.

42. Macdougall I.C. Steering Committee of the CREATE trial, and CREATE Study Group. CREATE: new strategies for early anaemia management in renal insufficiency // Nephrol Dial Transplant. – 2003. – Vol. 18 (suppl 2). – P.3-6.

43. McClellan W.M., Jurkovic C., Abramson J. The epidemiology and control of anaemia among pre-ESRD patients with chronic kidney disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 35. (Suppl 3). – P.58-65.

44. Ofsthun N., Labrecque J., Lacson E., et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients // Kidney Int. – 2003. – Vol. 63. – P.1908-1914.

45. Pisoni R.L., Bragg-Gresham J.L., Young E.W., et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 44. №1. – P.94-111.

46. Portoles J., Torralbo A., Martin P., et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // Am. J. Kidney Dis. – 1997. – Vol. 29. – P.541-548.

47. Philipp S., Ollmann H., Schimk T., et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P.915-919.

48. Praga M. Synergy of low nephron number and obesity: a new focus on hyperfiltration nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – №20. – P.2594-2597.

49. Radermacher J., Koch K.M. Treatment of renal anemia by erythropoietin substitution-the effects on the cardiovascular system // Clin. Nephrol. – 1995. – Vol. 44. – P.56-60.

50. Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P., et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P.1181-1191.

51. Silverberg D., Wexler D., Blum M., et al. The cardio-renal anemia syndrome does it exist? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18 (Suppl. 8). – P.7-12.

52. Silberberg J.S., Rahal D.P., Patton R., Saniderman A.D. Role of anaemia in the pathogenesis of LVH in ESRD // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P.222-224.

53. Stevens P., O'Donogue D., Lameire N. Anemia in patients with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? // Curr. Med. Res. Opin. – 2003. – Vol. 19. – P.395-401.

54. Stockmann C., Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2006. – Vol. 33. №10. – P.968-979.

55. Thomas M.C., Cooper M.E., Rossing K., et al. Anemia in diabetes: is there a rationale to treat? // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P.71-115.

56. Thomas M.C., Tsalamandris C., MacIsaac R.J., et al. Epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes // Am. J. of Kidney Dis. – 2006. – Vol. 48. – P. 537-545.

57. US Renal Data System. USRD 2005; Annual Data Report.

Информация об авторе: Муркамилов Ильхом Торбекович – аспирант кафедры, e-mail: murkamiлов.i@mail.ru

© НИКИФОРОВА А.Н., МИРОНОВ А.Н. – 2011

УДК 615.371

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА И ПОИСК НОВЫХ АДЪЮВАНТОВ

Александра Николаевна Никифорова¹, Александр Николаевич Миронов²

(¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, Москва, ген. директор – Л.В. Григорьев;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, ген. директор – д.м.н. А.Н. Миронов)

Резюме. Обзор посвящен проблемам вакцинологии. Рассмотрены основные виды уже используемых и разрабатываемых вакцин и адъювантов. Обсуждаются вопросы и направления создания ареактогенных, хорошо переносимых вакцин с высокой иммуногенностью, за счет внедрения в их состав безопасных и эффективных адъювантов.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, адъюванты, синтетические полиэлектролиты.

VACCINAL PREVENTION AND SEARCH OF NEW ADJUVANTS

A.N. Nikiforova¹, A.N. Mironov²

(1FSUC «SIC «Microgen» MOHSD RF, Moscow, 2FSGFI «SCERMU» MOHSD RF)

Summary. The review is devoted to the vaccinology problems. The main forms of used already and developing vaccines and adjuvants have been considered. The problems and trends of development of areactogenic, well tolerant vaccines with high immunogenicity due to the introduce in its content safe and effective adjuvants are discussed.

Key words: vaccinal prevention, adjuvants, synthetic polyelectrolyte.

Вспышки инфекционных заболеваний возникали на протяжении всей истории человечества, нанося серьезный ущерб как здоровью населения, так и экономическому развитию. В настоящее время наблюдается возрастание роли так называемых «новых» инфекций (ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, хламидиозы, герпес и др.), в тоже время возвращаются «старые» инфекции (туберкулез, сифилис, гонорея, дизентерия, сальмонеллез, холера). Кроме того, эпидемическая ситуация осложняется быстрой генетической изменчивостью циркулирующих штаммов, появлением высокорезистентных внутрибольничных инфекций. Игнорирование сложившейся ситуации неминуемо приведет к повышению заболеваемости инфекционными болезнями и хрониза-

ции инфекционных процессов.

Профилактика и лечение, основанные на иммунологических принципах, позволили снизить детскую смертность, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни всех возрастных групп населения. Вакцинопрофилактика, считается наиболее эффективным и экономичным мероприятием, направленным на охрану здоровья населения [20].

В России производится более 40 видов вакцин, удовлетворяющие по основным показателям требования ВОЗ по безопасности и эффективности, но, несмотря на это, почти каждая нуждается в усовершенствовании.

Живые вакцины представляют собой взвесь аттенуированных (ослабленных) штаммов микроорганизмов.

Такие штаммы получают путем инактивации гена, ответственного за образование фактора вирулентности, или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих вирулентность.

Живые вакцины обладают рядом как положительных, так и отрицательных свойств.

Наряду с генетически закрепленной утратой патогенных свойств вакцинные штаммы способны размножаться в месте введения, лимфоузлах и внутренних органах. Вакцинная инфекция не сопровождается клинической картиной заболевания, но приводит к формированию прочного и длительного иммунитета подобного постинфекционному иммунитету.

К сожалению, живые вакцины трудно дозируются и поддаются биоконтролю. Они крайне чувствительны к действию высоких температур и требуют неукоснительного соблюдения холодовой цепи. Кроме того, живая вакцина, как правило, содержит большое количество (до 99%) балластных структур, что может приводить к повышению реактогенности. Также, нельзя упускать из внимания возможность реверсии вирулентных форм, что может стать причиной заболевания вакцинируемого. Для обеспечения безопасности живых вакцин необходимо иметь генетически стабильный гомогенный аттенуированный штамм и проводить постоянный контроль на реверсию вирулентности возбудителя [1,5].

Для получения инактивированных вакцин возбудителей лишают вирулентных свойств путем нагревания, обработки формалином, ацетоном, спиртом и др., что обеспечивает надежную инактивацию и минимальное повреждение структуры антигенов. Лиофильное высушивание вакцин обеспечивает высокую стабильность препаратов и снижает концентрацию некоторых примесей. Инактивированные вакцины в целом менее эффективны, чем живые, однако при повторном введении создают достаточно стойкий иммунитет. При производстве инактивированных вакцин необходимо особое внимание обращать на полноту инактивации вакцин.

Субъединичные и сплит-вакцины имеют низкую реактогенность, высокую степень специфической безопасности и достаточную иммуногенную активность. Вирусный лизат, используемый для приготовления таких вакцин, получают обычно с помощью детергента, для очистки материала применяют разнообразные методы, что позволяет добиться высокой степени очистки (>95%). Использование адъювантов позволяет заметно повышать эффективность этих вакцин.

Анатоксины представляют собой экзотоксины различных микроорганизмов, обезвреженные фиксирующими антигенами, такие вакцины обычно сорбируют на гидроксиде алюминия. Они обеспечивают формирование антитоксического иммунитета (антитела против анатоксинов), который, однако, не предотвращает бактерионосительства.

Рекомбинантные вакцины основаны на применении генноинженерных продуктов. Они достаточно эффективны, безопасны, для их получения используют высокоэффективную технологию. Такие вакцины могут быть использованы для разработки комплексных вакцин, создающих иммунитет одновременно против нескольких инфекций.

Вакцины с искусственным адъювантом основаны на использовании естественных антигенов и синтетических адъювантом. Примером может служить разработанная и широко применяемая в России гриппозная вакцина с химически синтезируемым веществом – полиоксидонием, который обладает выраженным иммуномодулирующим действием.

Комбинированные вакцины включают в состав компоненты, обеспечивающие создание протективного иммунитета против нескольких инфекций. Наиболее известна среди них АКДС-вакцина, состоящая из инактивированных бактерий *Bordetella pertussis* и очищенных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, адсорбированных на гидроксиде алюминия [5,6,9].

В настоящее время основной проблемой при использовании рекомбинантных, синтетических и инактивированных вакцин является их недостаточная иммуногенность, которая намного ниже, чем у предшествующих им живых и цельноклеточных вакцин [39]. Такая ситуация привела к пониманию того, что продукты рекомбинантных технологий и инактивированные вакцины обязательно должны сочетаться с адъювантами, а разработка новых более безопасных и эффективных адъювантов является важнейшим элементом развития вакцинологии [29].

Адъювант – вещество, способное неспецифически усиливать адаптивный иммунный ответ на антиген, введенный совместно с ним. Слово адъювант произошло от латинского *adjuvare* и означает помогать или усиливать [53]. Первые представления об адъювантах зародились в 1920 гг. в работах Ramon и Glenny [39,40].

Использование адъювантов преследует следующие цели:

1. повышение иммуногенности высокоочищенных или рекомбинантных антигенов;
2. снижение количества антигена или кратности иммунизации при создании стойкого протективного иммунитета;
3. повышение эффективности вакцинации в группах риска: дети (в т. ч. новорожденные), пожилые и т.д.;
4. средство доставки антигена [34,35].

В идеале, адъюванты должны быть стабильными (с длительным периодом полужизни), биодegradуемыми и не вызывать аутоиммунные и другие токсические реакции, их получение не должно требовать больших материальных затрат, и они должны адекватно повышать иммунный ответ (клеточный и/или гуморальный) [23].

До изготовления вакцины выгода от применения адъюванта должна быть соотнесена с возможным риском развития нежелательных явлений. К сожалению, эффективность адъювантов часто коррелирует с ростом токсичности, как например, в случае с полным адъювантом Фрейнда. Таким образом, основной задачей является поиск эффективных адъювантов с минимальной токсичностью. Трудность достижения этой цели находит свое отражение в том факте, что алюминий вот уже более 80 лет остается основным адъювантом, используемым при производстве вакцин [30].

В настоящее время разрабатывают и испытывают несколько десятков новых адъювантов. По механизму действия адъюванты делят на:

- препараты, взаимодействующие с антигеном; усиливают поглощение антигена антигенпрезентирующими клетками (АПК), доставляют антиген в зоны локализации иммунокомпетентных клеток;
- иммуноактиваторы; действуют непосредственно на иммунокомпетентные клетки, прежде всего на АПК, активизируют формирование специфического иммунитета [8,52].

В первую группу входят соли алюминия, разного рода эмульсии, сапонины и катионные липиды. Вторую группу представляют природные и синтетические агонисты TLRs, цитокины, хемокины и костимулирующие молекулы. В России был разработан и внедрен в практику препарат Полиоксидоний, который обладает свойствами адъювантов как первой, так и второй группы [8].

Соли алюминия, главным образом фосфат алюминия и гидрат окиси алюминия, стали широко применяться в качестве адъювантов с исследований Glenny [33]. К сожалению, соли алюминия являются относительно слабыми адъювантами [43,50]. Их активность направлена на гуморальный ответ, который развивается преимущественно по Th2-типу.

Ранее считалось, что соли алюминия действуют по принципу «депо», из которого адсорбированный антиген медленно элюирует в окружающую среду и создается локальный очаг воспаления, куда устремляются

АПК. Это представление стало отнюдь не бесспорным. Установлено, что само по себе депонирование антигена не обеспечивает существенного усиления иммунного ответа. В настоящее время полагают, что сорбирование антигенов на солях алюминия усиливает их фагоцитоз.

Вакцины с солью алюминия, как правило, хорошо переносятся, хотя при подкожном и внутрикожном введении часто образуются гранулемы, которые отсутствуют при внутримышечном введении [14,48]. Другими нежелательными явлениями, характерными для солей алюминия, являются повышение уровня IgE, аллергенность и нейротоксичность [13,27]. При нормальных условиях низкие дозы алюминия экскретируются с мочой, но при почечной недостаточности алюминий аккумуляруется в теле человека и становится высокотоксичным.

Соли кальция, железа и циркония также могут абсорбировать антигены, хотя и в меньшей степени, чем соли алюминия [14]. По своим свойствам фосфат кальция схож с солями алюминия, но имеет преимущество по переносимости. Фосфат кальция способствует увеличению титра IgG, при этом титр IgE остается неизменным. Кроме того, на вакцины, содержащие фосфат кальция, реже отмечаются неврологические реакции [41].

Производное сапонина Quil A представляет собой водный экстракт коры *Quillaja saponaria*. Очищенные фракции этого экстракта, главным образом QS-21, рассматривают в качестве альтернативы солям алюминия. Quil A представляет собой смесь более 23 различных сапонинов и индуцирует сильный иммунный ответ как на Т-зависимые, так и на Т-независимые антигены. Его успешно применяют в ветеринарии, но он слишком токсичен для человека, вызывая тяжелые местные реакции, а также гемолиз, отражающий сродство сапонина к холестерину мембран эритроцитов [21]. QS-21 менее токсичен и его можно применять в терапевтических вакцинах против таких тяжелых заболеваний, как ВИЧ инфекция [31].

Бактерии, вирусы и их производные представляют собой главный ресурс поиска адъювантов. В качестве адъювантов используют следующие бактерии: *Mycobacterium spp.*, *Corynebacterium parvum*, *S. granulorum*, *Bordetella pertussis* и *Neisseria meningitidis*. К сожалению, большинство аттенуированных и инактивированных микроорганизмов слишком токсичны для человека [54].

MPL⁺ – монофосфорилированный липид А, антагонист TLR4. Получен из липополисахарида бактерий *S. minnesota*. Сохраняет адъювантную активность липополисахаридов, обладая минимальной токсичностью. В 2007 г. на разных стадиях клинических исследований находились 32 модификатора, ориентированных на TLR [42]. При этом в качестве вакцинных адъювантов исследовали 8 модификаторов.

Для применения в практике разрешены агонисты TLR4 (MPL⁺) и TLR7 (imiquimod). MPL⁺ входит в состав комбинированного адъюванта ASO4 (базовый компонент Al(OH)₃), который включен в вакцину против гепатита В (Fendrix).

Этот класс включает водно-масляные эмульсии, такие как неполный адъювант Фрейнда, Монтанид, Адъювант 65, Липовант и MF59 [26]. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при использовании эмульсий являются – воспалительные реакции, гранулемы и язвы в месте введения.

MF59 – представляет собой водно-масляную эмульсию, состоящую из стабилизированных капель жира (метаболиты холестерина) и двух сурфактантов (твин 80, спан 85). В основе адъювантного действия лежит привлечение в зону инъекции макрофагов и дендритных клеток. MF59 разрешен для применения человеку. Входит в состав инактивированной гриппозной вакцины Flaud, лицензированной в Европе [38]. Усиливает иммунный ответ (гуморальный и клеточный) сильнее, чем соли алюминия. Следует, однако, отметить, что субъединичная вакцина с MF59 несколько более реак-

тогенна по сравнению с обычными субъединичными вакцинами.

Липосомы – синтетические сферы, состоящие из липидных слоев, которые инкапсулируют антиген и могут выступать в качестве адъюванта и системы доставки вакцины. Эффективность липосом зависит от количества липидных слоев [45], электрического заряда [12], состава [28] и способа приготовления [28,51]. Липосомы помогают увеличить время полужизни антигенов в крови, обеспечивая более длительное взаимодействие АПК с антигеном после вакцинации [32]. Отсутствие внедренных в клиническую практику адъювантов на основе липосом, по-видимому, связано с проблемами стабильности и воспроизведением качественного препарата.

На данный момент идут активные исследования полимерных (поли-DL-лактид-со-гликолидных) микросфер. Биологически совместимые и биodeградируемые микросферы способны взаимодействовать с различными антигенами. Одним из преимуществ этой системы является возможность изменять кинетику распада микросфер в зависимости от их состава, что позволит контролировать доступность антигена [24,25].

В современную классификацию адъювантов включены цитокины. В опытах на животных исследуют адъювантную активность как отдельных цитокинов (ИЛ-2, -12, ГМ-КСФ, ИНФ-γ), так и их сочетаний (ИЛ-12 + ГМ-КСФ, ФНО-α + ИЛР + ИЛ-18 и т.д.) [36,47]. Применение цитокинов ограничивается необходимостью многократного введения, токсичностью и иммуногенностью к гетерогенным цитокинам [15]. Применение цитокинов перспективно при разработке ДНК-вакцин, где цитокин экспрессируется тем же вектором, что и антиген. Существует мнение, согласно которому использование агонистов TLRs, индуцирующих синтез определенных цитокинов, позволит получить более стандартный адъювантный эффект, нежели применение цитокинов как таковых [16,26].

Особую группу адъювантов составляют пептиды, полученные с помощью рекомбинантной технологии или искусственного синтеза. Например, синтетический фрагмент ИЛ-1 163–171, лишенный пирогенности, но сохраняющий стимулирующий эффект этого цитокина. Синтетические аналоги мурамилдипептида и липида А нашли широкое применение в создании экспериментальных вакцин [47].

Некоторые сложные углеводороды природного происхождения стимулируют клетки иммунной и ретикуло-эндотелиальной систем [22].

Инулин-γ эффективно поддерживает иммунный ответ, при этом практически не оказывает токсического действия. Инулин-γ можно комбинировать с другими адъювантами, например, гидратом окиси алюминия (Алгаммулин), чтобы регулировать уровни активности по отношению к Th1 и Th2 [18,19]. Адъюванты, основанные на инулине, успешно тестируются на многих моделях животных. Основным преимуществом инулин-содержащих адъювантов является индукция клеточного и гуморального иммунного ответа, без повышения уровня IgE и отсутствие значительных местных и системных реакций [46]. Инулин распадается на простые сахара – фруктозу и глюкозу, поэтому у него отсутствует токсичность, связанная с аккумулярованием.

Такие полисахариды как глюкоканы, декстраны, лентинаны, глюкоманнаны и галактоманнаны используются в качестве адъювантов в экспериментальных терапевтических противоопухолевых вакцинах. *In vitro* было показано, что маннаны активируют моноциты и макрофаги, при этом высвобождаются ИНФ, ФНО, ГМ-КСФ, ИЛ-1 и ИЛ-6 [44].

Ацеманнан, природный полисахарид, полученный из *Aloe barbadensis*, стимулирует увеличение числа цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и цитотоксическую активность НК-клеток [55]. Недавно была продемонстрирована способность ацеманнана усиливать иммунный

ответ на введение назальной вакцины против гепатита В (НВsAg). Титр IgG в сыворотке крови был сравним с титрами, полученными после внутримышечного введения НВsAg абсорбированного на алюминии [11].

Большинство исследований по созданию конъюгатов антиген-полимер выполнено на базе довольно узкого круга синтетических макромолекул. В основном используются полимеры акриловой кислоты, винилпирролидона и винилпиридина [2,4].

В настоящее время внедрена в практику гриппозная вакцина с полиоксидонием. Этот синтетический стимулятор представляет собой N-оксидированное производное полиэтиленипирозина с высокой молекулярной массой [7]. В основе механизма иммуностимулирующего действия полиоксидония – его активирующее влияние на фагоцитоз и антителообразование. Полиоксидоний воздействует на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, повышает продукцию цитокинов, оказывает иммунокорригирующее влияние [10].

В качестве иммуoadъюванта представляется интересным препарат СОВИДОН™ – сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, показавший в доклинических исследованиях иммуностимулирующее действие в составе вакцины против сибирской язвы у животных и против классической чумы свиней. При этом было показано отсутствие у препарата алергизирующего и местно-раздражающего действия [3].

Препарат способен образовывать наночастицы высокой электронно-оптической плотности размером 80-350 нм, в которые локализуются антигены, образуя конгломераты, внешне напоминающие вирусоподобные частицы. Таким образом, можно предположить,

что более мелкие частицы до 150 нм будут попадать в иммунокомпетентные клетки, например, дендритные клетки, путем опосредованного рецепторами эндоцитоза с использованием, так называемых оаимленных клатрином ямок в клеточной мембране и накапливаться в дренирующих лимфатических узлах. Такие небольшие частицы способны индуцировать реакцию Th1-клеток, а, следовательно, клеточный ответ. Более крупные конгломераты могут поглощаться макрофагами путем фагоцитоза и индуцировать реакцию Th2-клеток, а, следовательно, гуморальный ответ [17,37,49].

В настоящее время инфекционная патология характеризуется ростом доли хронических инфекционных заболеваний, часто с множественной устойчивостью к антибиотикам, и снижением иммунологической реактивности населения [20]. Представленные данные свидетельствуют о повышении интенсивности иммунных реакций при иммобилизации антигенов на микро- и наночастицах. Таким образом, перспективным решением для повышения иммуногенности вакцин является введение в их состав иммуoadъювантов.

В ведущих научных центрах мира активно проводятся исследования по изучению различных классов адъювантов, в том числе и синтетических полимеров. К настоящему времени накоплен обширный материал по основным закономерностям комплексообразования синтетических макромолекул с биополимерами [2,4,8,29,30,39].

Однако внедрение в практику новых адъювантов связано с проведением весьма затратных клинических исследований, что усложняет переход от идеи нового адъюванта к признанию его пригодным для человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинсбург Н.Н. Живые вакцины. – М.: Медицина, 1969. – 336 с.
2. Кабанов В.А., Хаитов Р.М. Новый принцип создания искусственных иммуногенов // Журн. Всесоюзного хим. общества им. Д.И. Менделеева. – 1996. – №4. – С.57-68.
3. Пат. 2000004 РФ, МПК С 08 F 226/10// (С 08 F 226/10.226:06) // А 61 К 31/79. Сополимеры 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона, обладающие иммуностимулирующим действием / Кедик С.А., Федоров Е.К., Свергун В.И. и др. – Оpubл. 15.02.1993. – Бюл. №6. – С.9.
4. Манько В.М., Руднева Т.Б., Гаджиев Р.И. и др. Исследование иммуномодулирующей активности имидазолсодержащих полиэлектролитов // Иммунология. – 1990. – №5. – С.63-66.
5. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
6. Новиков В.В., Добротина Н.А., Бабаев А.А. Иммунология: Учеб. пособие. – Нижний Новгород: Изд-во ННГУ им. Н.И. Лобачевского, 2004. – 212 с.
7. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 1999. – №3. – С.3-6.
8. Петров Р.В., Кабанов В.А., Хаитов Р.М. и др. Конъюгированные полимер-субъединичные иммуногены и вакцины // Иммунология. – 2006. – Т. 23. – С.324-328.
9. Иммунология / Под ред. У. Пола. – Пер. с англ. – В 3 т.: Т. 3. – М.: Мир, 1988. – 360 с.
10. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизмах действия полиоксидония // Иммунология. – 2005. – №4. – С.197-199.
11. Aguilar J.C., Muzio V.L., Leal M.J., et al. Center of Genetic Engineering and Biotechnology. – 1998 September 11, assignee. Immunopotentiating formulations for vaccinal use. WO98/39032.
12. Allison A.C., Gregoriadis G. Liposomes as immunological adjuvants // Nature. – 1974. – Vol. 252. – P.252-258.
13. Brewer J.M., Conacher M., Sato A., et al. In interleukin-4-deficient mice, alum not only generates T helper 1 responses equivalent to Freund's complete adjuvant, but continues to induce T helper 2 cytokine production // Eur J. Immunol. – 1996. – Vol. 26. – P.2062-2066.
14. Butler N.R., Voyce M.A., Burland W.L., Hilton M.L. Advantages of aluminum hydroxide adsorbed diphtheria, tetanus and pertussis vaccines for the immunization of infants // Br. Med. J. – 1969. – Vol. 1. – P.663-666.
15. Byars N.E., Allison A.C. Immunologic adjuvants: general properties, advantages, and limitations. In: Zola H (ed.) Laboratory Methods in Immunology. Boca Raton: CRC Press. – 1990. – P.39-51.
16. Chabalgoity J.A., Baz A., Rial A., et al. The relevance of cytokines for development of protective immunity and rational design of vaccines // Cytokine Growth Factor Rev. – 2007. – Vol. 18. – P.195-207.
17. Chen Y., Norkin L.C. Extracellular simian virus 40 transmits a signal that promotes virus enclosure within caveolae // Exp. Cell Res. – 1999. – Vol. 246. – P.83-90.
18. Cooper P.D., Steele E.J. Algammulin: a new vaccine adjuvant comprising gamma inulin particles containing alum, preparation and in vitro properties // Vaccine. – 1991. – Vol. 9. – P.351-357.
19. Cooper P.D., McComb C., Steele E.J. The adjuvanticity of Algammulin, a new vaccine adjuvant // Vaccine. – 1991. – Vol. 9. – P.408-415.
20. Coker R., Atun R., McKee M. Системы здравоохранения и проблемы инфекционных заболеваний. Опыт Европы и Латинской Америки. – ВОЗ, 2009. – 308 с.
21. Dalsgaard K. Adjuvants // Vet Immunol. Immunopathol. – 1987. – Vol. 17. – P.145-153.
22. Davis S.E., Lewis B.A. Physiological effects of mannans, galactomannans, and glucomannans // Phys. Effects Food Carb. – 1976. – Vol. 6. – P.296-311.
23. Edelman R. Vaccine Adjuvants // Rev. Infect. Dis. – 1980. – Vol. 2. – P.370-383.
24. Eldrige J.H., Staas J.K., Meulbroek J.A., et al. Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system // Mol. Immunol. – 1991. – Vol. 28. – P.287-290.
25. Eldrige J.H., Staas J.K., Meulbroek J.A., et al. Biodegradable and biocompatible poly (DL-Lactide-Co-Glycolide) microspheres as an adjuvant for Staphylococcal enterotoxin B toxoid which enhances the level of toxin-neutralizing antibodies // Infect. Immun. – 1991. – Vol. 59. – P.2978-2983.
26. Fraser C.K., Diener K.R., Brown M.P., et al. Improving vaccines by incorporating immunological coadjuvants // Expert Rev. Vaccines. – 2007. – Vol. 6. – P.559-578.
27. Gupta R.K., Rost B.E., Relyveld E., Siber G.R. Adjuvant Properties of Aluminium and Calcium Compounds. In: Powell

MF, Newman MJ (eds). Vaccine Design: the Subunit and Adjuvant Approach, New York: Plenum Press. – 1995. – P.229-248.

28. Heath T.D., Edwards D.C., Ryman B.E. The adjuvant properties of liposomes // Biochem. Soc. Trans. – 1976. – Vol. 4. – P.49-52.

29. Jordan Report 25th Anniversary. Accelerated Development of Vaccines / Ed. J. Hilleman. – Washington, 2007. – 164 p.

30. Novel Vaccination Strategies / Ed. S. Kaufmann. – Weinheim, 2004. – 670 p.

31. Kensil C.R., Wu J.-Y., Soltysik S. Structural and immunological characterization of the vaccine adjuvant QS-21. In: Powell M.F., Newman M.J. (eds). Vaccine Design The Subunit and Adjuvant Approach. – 1995, New York: Plenum Press. – P.525-541.

32. Kramp W.J., Six H.R., Kasel J.A. Post-immunization clearance of liposome-entrapped adenovirus type 5 hexon // Proc. Soc. Exp. Biol. Medical. – 1982. – Vol. 169. – P.55-59.

33. Lindblad E.B. Aluminium Adjuvants // The Theory and Practical Application of Adjuvants. Chichester. Stewart-Tull DES (ed.) John Wiley & Sons Ltd. – 1995. – P.21-35.

34. Marx P.A., Compans R.W., Gettie A. Protection against vaginal SIV transmission with microencapsulated vaccine // Science. – 1993. – Vol. 28. – P.1323-1327.

35. McElrath M.J. Selection of potent immunological adjuvants for vaccine construction // Seminars Cancer Biol. – 1995. – Vol. 6. – P.375-385.

36. Neutra M.R., Kozlowski P.A. Mucosal vaccines: the promise and the challenge // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – Vol. 6. – P.148-158.

37. Nunes-Correia I., Eulalio A., Nir S., et al. Caveolae an additional route for influenza virus endocytosis in MDCK cells // Cell. Mol. Biol. Lett. – 2004. – Vol. 9. – P.47-60.

38. O'Hagan D.T., Rappuoli R. Novel approaches to vaccine delivery // Pharm. Res. – 2004. – Vol. 21. – P.1519-1530.

39. Petrovsky N., Aguilar J.C.A. Vaccine adjuvants: Current state and future trends // Immunology and Cell Biology. – 2004. – Vol. 82. – P.488-496.

40. Ramon G. Sur la toxine or surranatoxine diphtheriques // Ann. Inst. Pasteur. – 1924. – Vol. 38. – P.1-7.

41. Relyveld E.H. Preparation and use of calcium phosphate adsorbed vaccines // Dev. Biol. Stand. – 1986. – Vol. 65. – P.131-136.

42. Romagne F. Current and future drugs targeting one class of innate immunity receptors: the Toll-like receptors // Drug Discov.

Today. – 2007. – Vol. 12. – P.80-87.

43. Schirmbeck R., Melber K., Mertens T., Reimann J. Antibody and cytotoxic T-cell responses to soluble hepatitis B virus (HBV) S antigen in mice: implications for the pathogenesis of HBV-induced hepatitis // J. Virol. – 1994. – Vol. 68. – P.1418-1425.

44. Sheets M.A., Unger B.A., Giggleman G.F.J., Tizard I.R. Studies of the effect of acemannan on retrovirus infections: clinical stabilization of feline leukemia virus-infected cats // Mol. Biother. – 1991. – Vol. 3. – P.41-45.

45. Shek P.N., Yung B.Y.K., Stanacev N.Z. Comparison between multilamellar and unilamellar liposomes in enhancing antibody formation // Immunology. – 1983. – Vol. 49. – P.37-40.

46. Silva D., Cooper P.D., Petrovsky N. The search for the ideal adjuvant; inulin derived adjuvants promote both Th1 and Th2 immune responses with minimal toxicity // Immunol. Cell Biol. – 2004. – Vol. 82. №6. – P.611-616.

47. Stevceva L., Ferrari M.G. Mucosal adjuvants // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11. – P.801-811.

48. Straw B.E., MacLachlan N.J., Corbett W.T., et al. Comparison of tissue reactions produced by Haemophilus pleuropneumoniae vaccines made with six different adjuvants in swine // Can. J. Comp. Med. – 1985. – Vol. 49. – P.149-151.

49. Stuart-Harris C.H. Adjuvant influenza vaccines // Bull. WHO. – 1969. – Vol. 41. – P.617-621.

50. Traquina P., Morandi M., Contorni M., Van Nest G. MF59 adjuvant enhances the antibody response to recombinant hepatitis B surface antigen vaccine in primates // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 174. – P.1168-1175.

51. Tyrrel D.A., Heath T.D., Colley C.M., Ryman B.E. New aspects of liposomes // Biochim. Biophys. Acta. – 1976. – Vol. 457. – P.259-263.

52. Ulmer J.B., Valley U., Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solution // Nat. Biotechnol. – 2006. – Vol. 24. – P.1377-1383.

53. Vogel F.R. Adjuvants in Perspective. In: Brown F, Haaheim LR, (eds). Modulation of the Immune Response to Vaccine Antigens // Dev. Biol. Stand. – Basel: Karger. – 1998. – Vol. 92. – P.241-248.

54. Waters R.V., Terrell T.G., Jones G.H. Uveitis induction in the rabbit by muramyl dipeptides // Infect. Immunol. – 1986. – Vol. 51. – P.816-825.

55. Womble D., Helderman J.H. Enhancement of allo-responsiveness of human lymphocytes by acemannan (Carrisyne) // Int. J. Immunopharmacol. – 1988. – Vol. 10. – P.967-974.

Информация об авторах: 115088, г. Москва, ул. Дубровская, д. 15, ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, тел. (495) 790-77-73 (доб. 21-26), e-mail: a.n.nikiforova@microgen.ru, Никифорова Александра Николаевна – главный специалист отдела; Миронов Александр Николаевич – д.м.н., генеральный директор.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЧУЙКО Е.С., ОРЛОВА Г.М., КОРЯКИНА Л.Б., КУЗНЕЦОВА Э.Э., ГОРОХОВА В.Г. – 2011

УДК: 616.12-005.4:577.152.1:577.112.864

ДИНАМИКА УРОВНЯ МЕМБРАНОСВЯЗАННОГО ГЕМОГЛОБИНА ЭРИТРОЦИТОВ В ОТВЕТ НА ИШЕМИЮ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗЛИЧНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИЕЙ

Евгения Сергеевна Чуйко¹, Галина Михайловна Орлова¹, Лариса Борисовна Корякина²,
Эмма Эфраимовна Кузнецова², Виктория Григорьевна Горохова²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ РАМН, г. Иркутск, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. У 64 больных II-IV функциональными классами стабильной стенокардии исследовались показатели мембраносвязанного гемоглобина до и после ишемической нагрузки и почечная функция. С помощью статистического анализа была выявлена взаимосвязь между снижением уровня адаптивного ответа эритроцитов, функциональным классом стенокардии ($r=0,27$; $p=0,02$) и скоростью клубочковой фильтрации ($r=0,3$; $p=0,03$).

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мембраносвязанный гемоглобин, почечная функция.

DYNAMICS OF LEVEL OF EMBRANE-BOUND HAEMOGLOBIN OF ERYTHROCYTES IN REPLY TO THE ISHEMIA IN THE PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITH VARIOUS NEPHRITIC FUNCTION

E.S. Chujko¹, G.M. Orlova¹, L.B. Koryakina², E.E. Kuznecova², V.G. Gorochova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Centre of Reconstructive and Restorative Surgery, RAMS)

Summary. In 64 patients with II-IV functional class of stenocardia the indicators of membrane-bound haemoglobin before and after ischemic test and nephritic function have been investigated. By means of the statistical analysis the interrelation between decrease of level of the adaptive answer erythrocytes, a functional class of a stenocardia and nephritic function has been defined.

Key words: ischemic heart disease, membrane-bound haemoglobin, nephritic function.

Результаты научных исследований последних лет убедительно демонстрируют существование тесной связи между почечной дисфункцией и кардиоваскулярной патологией. Ишемическое повреждение клеток у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), вероятно, усугубляется нарушением их адаптивных свойств под влиянием почечной недостаточности. В связи с этим особый интерес представляет исследование клеточных механизмов адаптации к ишемии у больных ИБС с различной почечной функцией. Судить о функциональном состоянии эритроцитов можно на основании изучения содержания мембраносвязанного гемоглобина (МСГ) эритроцитов [1,2].

Цель исследования: изучить содержание мембраносвязанного гемоглобина эритроцитов и его динамику в ответ на ишемическую нагрузку у больных ИБС с различной почечной функцией.

Материалы и методы

В исследование включены 64 больных, подписавших добровольное информированное согласие. Все больные – мужчины. Средний возраст больных $55,3 \pm 2,4$ лет.

Диагноз стабильной стенокардии устанавливался по общепринятым критериям (ВНОК, 2008). По степени тяжести стенокардии больные распределились следующим образом: группа с функциональным классом (ФК) II – 22 (34,4%), с ФК III – 27 (42,2%), с ФК IV – 15 (23,4%). Существенных различий между группами по возрасту, длительности ИБС, проводимому лечению не отмечено. Все больные подвергнуты комплексному лабораторному обследованию с изучением нарушений функции сосудистого эндотелия, липидного спектра крови, реологических свойств крови и др.

Уровень МСГ определялся спектрофотометрическим методом в гемолизате (длина волны 536 нм) до и после 5-ти минутного пережатия плечевой артерии манжетой аппарата Короткова, чтоб его показатели превышали систолическое давление больного на 10 мм рт.ст. [6]. Рассчитывался также показатель Δ МСГ как отношение содержания МСГ после ишемии к уровню МСГ до ишемии.

Для оценки устойчивости эритроцитов к ишемии, кроме МСГ, спектрофотометрическим методом анализировалось содержание метгемоглобина (метНв) до ишемии, после ишемии и Δ метНв. Определялись также: 1) суммарный метаболический пул продуктов, сорбированных на мембране эритроцитов (ОП), отражающий степень повреждения мембраны эритроцитов; 2) содержание окисленных нуклеотидов (ОН) в мембране эритроцитов как показатель состояния обменных процессов в клетке. Эти параметры исследовали в супернатанте эритроцитов после осаждения суспензии эритроцитов треххлоруксусной кислотой и снятия ультрафио-

летовых спектров в интервале длин волн 210-300 нм. Кроме параметров, определенных до и после ишемической нагрузки, оценивались Δ ОП и Δ ОН.

Для расчета коэффициента устойчивости эритроцитов к ишемии (К) использована математическая модель, разработанная Ю.И. Пивоваровым и соавт. (2005), и выражающаяся формулой:

$$K = 0,25 * (\Delta \text{МСГ} + \Delta \text{метНв} + \Delta \text{ОП} + \Delta \text{ОН}) * 0,1 [5].$$

Почечная функция оценивалась путем расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голта и соотнесения результатов с классификацией хронических болезней почек по степени тяжести К-DOQI, (2002). По почечной функции больные распределились следующим образом: с СКФ выше 90 мл/мин – 22 (34,4%), СКФ 60-89 – 35 (54,75), СКФ ниже 60 – 7 (10,9%). Наибольшая доля больных с СКФ ниже 60 мл/мин выявлена среди больных со стенокардией ФК IV. У больных с ФК IV определен и самый низкий средний уровень СКФ (рис. 1).

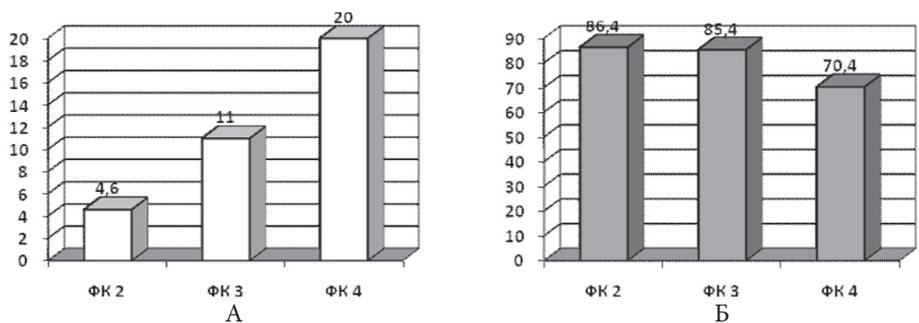


Рис. 1. Почечная функция у больных ИБС. Доля больных с СКФ ниже 60 мл/мин у больных со стенокардией разного ФК, % (А). Средний уровень СКФ у больных со стенокардией разного ФК, мл/мин (Б).

Полученные результаты подвергались математической обработке с использованием пакетов статистических программ «STATISTICA, версия 6.0» и «BIOSAT». Использовались параметрические методы статистического анализа: t-критерий Стьюдента. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение ряда параметров не подчинялось закону нормального распределения, в работе использовались непараметрические методы статистического анализа. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия χ -квадрат. При сравнении изменений уровня мембраносвязанного гемоглобина и оценки почечной функции в разных группах больных использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень МСГ до ишемии в группах больных, разделенных как по ФК стенокардии, так и по почечной функции, значимо не различался, хотя имел тенденцию к снижению у больных с СКФ ниже 60 мл/мин (рис. 2).

Значимые различия были получены при анализе по-

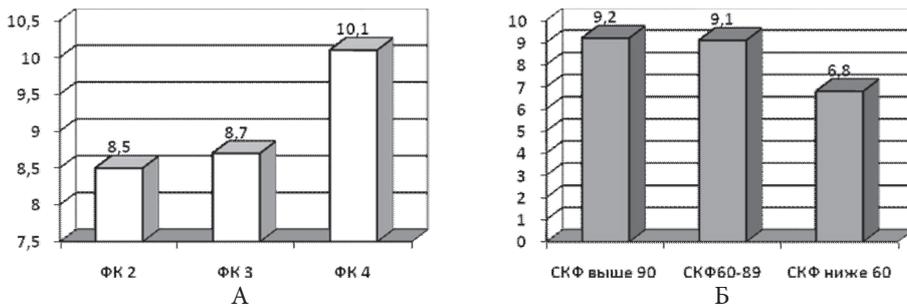


Рис. 2. Уровень МСГ эритроцитов до ишемии у больных ИБС, %. Уровень МСГ эритроцитов у больных стенокардией разного ФК (А). Уровень МСГ эритроцитов у больных ИБС с разной почечной функцией (Б), $p > 0,05$.

казателя Δ МСГ. Он отличается у больных с ФК IV по сравнению с больными с более легкими формами ИБС. Динамика уровня МСГ в ответ на ишемию имеет существенную зависимость и от почечной функции (рис. 3). У больных с СКФ ниже 60 мл/мин Δ МСГ значимо меньше, чем у больных с СКФ выше 60 мл/мин.

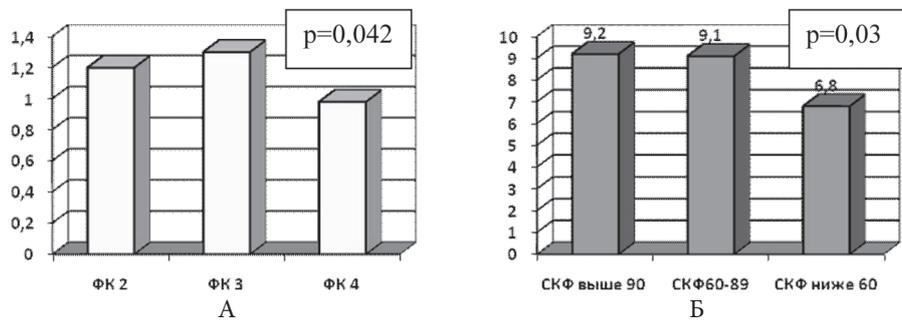


Рис. 3. Δ МСГ у больных с ИБС. Δ МСГ у больных ИБС разного ФК (А). Δ МСГ у больных ИБС с разной почечной функцией (Б).

Объяснить полученные результаты непросто. Известно, что мембраны эритроцитов человека играют ключевую роль в обеспечении и регуляции физиологической активности этих клеток. Специфические функции мембран обеспечивает сложная структурная организация, главным компонентом которой являются белки, достаточно хорошо изученные в норме и при патологии [4]. Вместе с тем в научной литературе не получил должного освещения вопрос о МСГ, об его изменениях в условиях гипоксии, свойственной ИБС, а при почечной недостаточности содержание МСГ вообще не изучалось. Ряд исследователей считает, что повышение содержания МСГ способствует нарушению структурно-функционального состояния липидного бислоя мембран эритроцитов [7]. Однако, по мнению S. Knutton и соавт. (1998), эритроцитарные мембраны с малым содержанием связанного с ними гемоглобина более подвержены дегидратации и разрушению липопротеиновой структуры [3]. В связи с этим незначительные изменения МСГ в ответ на ишемию свидетельствуют о слабой адаптивной реакции мембраны. Можно предположить, что почечная дисфункция со свойственной ей гипоксией, дефицитом энергообеспечения, активацией перекисного окисления липидов, оксидативным стрессом вызывает структурно-функциональное повреждение эритроцитов. Эритроциты больных с почечной дисфункцией характеризуются сниженным адаптивным ответом на ишемическую нагрузку. Расчет коэффици-

ента устойчивости эритроцитов к ишемии, оценка корреляционной связи между К и Δ МСГ демонстрируют следующую зависимость: чем меньше изменяется содержание МСГ в ответ на ишемию, тем ниже устойчивость эритроцитов к ишемии ($r=0,27$; $p=0,02$). Аналогичная ассоциация определяется между К и СКФ ($r=0,3$; $p=0,03$).

Широкий анализ корреляционных зависимостей (табл. 1) обнаружил, что Δ МСГ связан с изменением уровня плазминогена крови. В группе больных с нормальной почечной функцией Δ МСГ имеет связь с вязкостью крови, агрегацией тромбоцитов. В группе больных с СКФ 60-89 мл/мин, кроме корреляции с вязкостью крови, выявляется положительная связь с уровнем малонового диальдегида (МДА) плазмы и с концентрацией общего холестерина, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Аналогичные результаты обнаружены и при анализе корреляционных зависимостей в группе больных с СКФ ниже 60 мл/мин.

Вероятно, выявленные ассоциации позволяют говорить о сложных взаимообусловленных и взаимосвязанных обменных изменениях, реологических нарушениях и сниженной адаптивной реакции эритроцитов, характерных для ИБС и почечной дисфункции. Дальнейшие исследования в этом направлении представляют несомненный научный и практический интерес.

Таблица 1
Корреляционные связи Δ МСГ и различных лабораторных показателей у больных ИБС

Группы больных с разной почечной функцией	Показатель	r	p
Все больные (n=64)	Δ Плазминоген крови	-0,29	0,017
СКФ выше 90 мл/мин (n=22)	Вязкость крови	0,5	0,005
	Агрегация тромбоцитов	0,56	0,006
СКФ 60-89 мл/мин (n=35)	Вязкость крови	0,43	0,03
	Δ МДА	0,43	0,002
	Общий холестерин крови	-0,33	0,05
СКФ ниже 60 мл/мин (n=7)	ЛПОНП	-0,34	0,05
	Триглицериды крови	-0,71	0,05
	ЛПОНП	-0,46	0,05

Таким образом, почечная дисфункция снижает адаптивный ответ мембраны эритроцитов на ишемию (анализ по МСГ). Существуют сложные взаимосвязанные и взаимообусловленные ассоциированные воздействия почечной дисфункции, ишемии миокарда на структурно-функциональное состояние эритроцитов, возможно, реализуемое через дисфункцию эндотелия, изменение реологических свойств крови, обменные нарушения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюменфельд Л.А. Гемоглобин // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – №4. – С.33-38.
 2. Громов П.С., Шандала А.М., Ковалев Л.И., Шишкин С.С. Изучение белков мембран эритроцитов человека методом

двумерного электрофореза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – №7. – С.28-30.
 3. Кленова Н.А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов человека в различных условиях функционирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003.

– 24 с.

4. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. – Томск, 2004. – С.35-52.

5. Патент № 2296992 от 18.07.2005. Способ определения состояния мембран эритроцитов. / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, А.А. Рунович и др.

6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection on the of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P.1111-1115.

7. Smith J.E. Erythrocyte membrane: structure, function and pathophysiology // Vet. Pathol. – 1987. – Vol. 24. №6. – P.471-476.

Информация об авторах: 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952)407926, Чуйко Евгения Сергеевна – аспирант, e-mail: gorelova10000@rambler.ru; Орлова Галина Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор; Корякина Лариса Борисовна – к.м.н, с.н.с.; Кузнецова Эмма Эфраимовна – к.м.н, с.н.с.; Горохова Виктория Григорьевна – к.х.н, с.н.с.

© АНИСИМОВА Н.Ю., ГРОМОВА Е. Г., КУЗНЕЦОВА Л.С., АНДРЕЙЧИКОВ А.А., АНДРЕЙЧИКОВ А.В., КИСЕЛЕВСКИЙ М.В. – 2011
УДК 616.61-008.64

СОДЕРЖАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЭНДОТОКСИНА И ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Наталья Юрьевна Анисимова¹, Елена Георгиевна Громова¹, Людмила Сергеевна Кузнецова¹,
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. Предполагается, что у больных с острой и хронической почечной недостаточностью наблюдается нарушение механизмов, регулирующих секрецию провоспалительных цитокинов, которые, вероятно, ответственны за дисбаланс иммунной системы этих больных. Целью настоящей работы являлось изучение содержания липополисахарида (ЛПС), а также про- и противовоспалительных цитокинов в крови онкологических больных с почечной недостаточностью. Результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о том, что развитие почечной недостаточности у больных в послеоперационном периоде сопровождалось увеличением содержания в сыворотке ЛПС, ИЛ-6 при острой и ИЛ-8 при хронической форме течения.

Ключевые слова: онкологические больные, почечная недостаточность, цитокины, липополисахарид.

THE CONTENT OF BACTERIAL ENDOTOXIN AND CYTOKINES LEVEL IN BLOOD OF CANCER PATIENTS WITH RENAL INSUFFICIENCY

N.Y. Anisimova¹, E.G. Gromova¹, L.S. Kuznetsova¹, A.A. Andrejchikov¹, A.V. Andrejchikov², M.V. Kiselevsky¹
(¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS; ²Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky)

Summary. It is supposed that patients with acute and chronic renal insufficiency have an inadequate proinflammatory cytokines secretion. The mediators are responsible for an immune system disbalance of these patients. The purpose of the work was the estimation of the lipopolysaccharide (LPS) and pro- anti-inflammatory cytokines level in blood of cancer patients with renal insufficiency. As a result of the research it has been revealed that progress of renal insufficiency in the postoperative period was accompanied by increase in LPS, IL-6 (acute disease) and IL-8 (chronic disease).

Key words: cancer patients, renal insufficiency, cytokines, lipopolysaccharide.

Современная противоопухолевая терапия и течение основного заболевания нередко приводят к истощению функциональных резервов почек у онкологических больных, особенно на фоне развившихся инфекционно-воспалительных осложнений. Согласно имеющимся литературным данным, частота нефрологических осложнений у данной группы больных может достигать 25-30% [7,10]. Патогенез острой почечной недостаточности (ОПН) при сепсисе в значительной мере обусловлен бактериальными токсинами, в частности, эндотоксинами грамотрицательных микроорганизмов – липополисахаридами (ЛПС), которые приводят к микроциркуляторным нарушениям, вызывающим ишемическое поражение почечных клубочков и канальцев [15]. Кроме того, известно, что ЛПС является мощным индуктором высвобождения медиаторов воспаления, также неблагоприятно влияющих на выделительную функцию почек. Некоторые исследователи отводят медиаторам воспаления, продуцируемым иммунокомпетентными клетками, ведущую роль в развитии почечной недостаточности [5,16]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-6) наблюдается не только при ОПН, но и при хрониче-

ской почечной недостаточности (ХПН) даже на фоне иммунодефицитных состояний. При этом лейкоциты онкологических больных с почечной недостаточностью более активно секретируют цитокины в ответ на стимуляцию ЛПС [8,12].

Таким образом, имеется достаточно оснований полагать, что у больных с ОПН и ХПН наблюдается нарушение механизмов, регулирующих секрецию провоспалительных цитокинов, которые, вероятно, ответственны за дисбаланс иммунной системы этих больных.

Целью настоящей работы являлось изучение содержания липополисахарида и цитокинов в крови онкологических больных с почечной недостаточностью.

Материалы и методы

Концентрацию ЛПС и содержание цитокинов исследовали в крови онкологических больных с осложнением ОПН (n=9) или декомпенсацией ХПН (n=8). В качестве группы контроля использовали параметры крови здоровых доноров (n=17). У всех больных и доноров было получено информированное согласие на забор крови для проведения научных исследований.

Определение концентрации свободных цитокинов осуществляли с использованием наборов реагентов для иммунофлуоресцентного анализа (ИФА) фирмы «Вектор Бест» (РФ), а также наборов 11-plex фирмы MedBenderSystem (USA) в соответствии с инструкциями производителей. Концентрацию ЛПС определяли с помощью коммерческих тест-систем Hbt (Netherlands).

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических критериев, определяя медиану и размах 25-го и 75 квартилей данных в группах. Межгрупповые множественные сравнения осуществляли с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Данна. Значимыми считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены результаты определения содержания цитокинов в крови онкологических больных с ХПН и ОПН в сравнении с данными группы здоровых доноров. Проведенный статистический анализ, с использованием критерия Крускала-Уоллиса

На рисунке 1 приведены значения концентраций ЛПС в группах больных с осложнениями, по сравнению с данными здоровых доноров. Проведенный статистический анализ с использованием критерия Крускала-Уоллиса позволил установить наличие различий в этих группах ($p=0,034$), а применение критерия Данна для попарного сравнения групп дает основание заключить, что достоверные отличия в содержании ЛПС имеют место только между больными с ОПН и здоровыми донорами ($p=0,032$). В крови всех доноров контрольной группы ЛПС не обнаруживался, в то время как у больных с ОПН значения этого показателя составляли 0,09 (0,05-0,25) МЕ/мл, а максимальные значения в отдельных случаях достигали 2,5 МЕ/мл. У больных с ХПН концентрация ЛПС в сыворотке крови соответствовала 0,08 (0-0,8) МЕ/мл.

В крови всех здоровых доноров уровень ЛПС был ниже детектируемого.

Сепсис и септический шок, главной детерминантой которых является свержагрессивный и нерегулируемый системный воспалительный ответ, рассматриваются в качестве основной причины ОПН, наблюдаемой более чем у половины септических больных [13,15]. Известно, что совокупность гуморальных медиаторов, включающая цитокины, фактор активации тромбоцитов, метаболиты арахидоновой кислоты, эндотелин-1 и компоненты комплемента, попав в системную циркуляцию, приводит к активации лейкоцитов, инфильтрирующих органы. Наблюдается локальное повреждение тканей из-за высвобождения кислородных радикалов, протеаз и дальнейшей продукции цитокинов. Лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие результируется в гиперемии почечных клубочков, что на фоне интраклубочковой вазоконстрикции, обусловленной дисбалансом регуляции гладкой мускулатуры сосудов, ведет к усугублению расстройств регионального кровотока [11]. Дисфункция каскадов коагуляции/фибринолиза способствует тромбированию почечных клубочков. В почечных канальцах наблюдается отслоение клеток эпителия и деструкция тубулярных структур, что приводит к дисфункции всего органа [5].

Описанные патологические процессы традиционно связывают с действием медиаторов воспаления, прежде всего провоспалительных цитокинов. Однако многочисленные исследования показали, что на фоне сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН), далеко не во всех случаях в системном кровотоке удается зарегистрировать повышенные концентрации этих эндогенных биорегуляторов. Вероятно, это связано с тем, что доступные на сегодняшний день коммерческие тест-системы для исследования цитокинового профиля крови предполагают измерение концентрации только несвязанных (растворимых) цитокинов. Это является серьезным препятствием для оценки величины общего количества продуцируемых в кровотоке цитокинов.

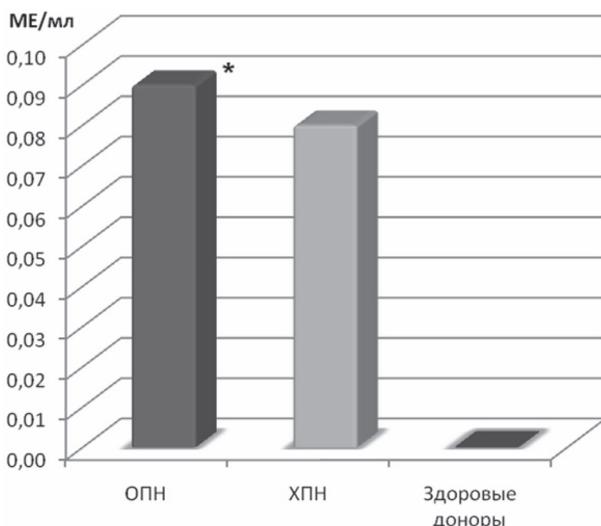
При отсутствии в крови свободных цитокинов могут существовать их связанные формы в виде лиганд-рецепторных комплексов, т.е. может иметь место так называемая «скрытая цитокинемия» – наличие в биологических жидкостях высоких концентраций цитокинов, которые нельзя выявить рутинными методами [1]. Проведенные нами исследования сывороточного цитокинового профиля онкологических больных с ОПН позволили установить, что из 8 исследуемых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-17) у данной категории больных значимо повышается концентрация только ИЛ-6. В крови здоровых доноров концентрация этого цитокина практически не детектировалась с помощью использованных нами методов, а медианное значение содержания ИЛ-6 в группе больных

Таблица 1
Цитокиновый профиль онкологических больных с почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми донорами (медиана; 25%- 75%; пг/мл)

Диагноз	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИФН γ	ФНО α	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-17
ОПН	100*	14	40	0	0	0	4	100
	61-140	11-16	34-188	0-0	0-0	0-10	4-12	7-101
ХПН	19	55*	21	0	0	0	4	47
	19-51	18-294	20-31	0-15	0-4	0-3	4-5	23-52
Здоровые доноры	0	3	80	2	0	0	10	89
	0-1	0-11	0-108	0-16	0-0	0-0	2-12	46-72

Примечания: * значения, существенно отличающиеся от значений контрольной группы здоровых доноров ($p < 0,05$).

свидетельствует о том, что значимые различия между онкологическими больными с почечной недостаточностью и здоровыми донорами отмечаются по содержанию ИЛ-6 и ИЛ-8. Применение критерия Данна для попарного сравнения групп позволило установить достоверное повышение концентрации в крови онкологических больных с ОПН ИЛ-6 ($p=0,032$), а у больных с ХПН – ИЛ-8 ($p=0,028$), по сравнению со здоровыми донорами. Медианные значения концентраций ИЛ-6 у больных ОПН и ХПН составляли 100 пг/мл и 19 пг/мл, а ИЛ-8 – 14 пг/мл и 55 пг/мл соответственно. При этом у здоровых доноров ИЛ-6 в сыворотке не детектировался, а концентрация ИЛ-8 составляла 3 пг/мл.



Примечания: * значение, существенно отличающееся от значения параметра контрольной группы здоровых доноров ($p=0,032$).

Рис. 1. Концентрация ЛПС в сыворотке крови онкологических больных с ОПН, ХПН.

с ОПН достигало 140 пг/мл. Вероятной причиной повышенного содержания в крови этого провоспалительного цитокина, является его гиперпродукция резидентными макрофагами, в частности, Купфферовскими клетками печени, которая, как установлено ранее, коррелирует с синтезом белков острой фазы [3]. Кроме того, в результате проведенных исследований было установлено, что онкобольные с ХПН характеризовались повышенным уровнем ИЛ-8 в сыворотке крови. Аналогичные результаты приводятся и другими исследователями [4,14]. Повышение ИЛ-8 указанными авторами рассматривалось как нарушение Th1/Th2 баланса, у иммунокомпрометированных онкологических больных с ХПН.

Вышеперечисленные факты, а также транслокация бактерий и их токсинов из кишечника на фоне нарушений функционирования желудочно-кишечного тракта, вызванных ХПН [9], могут являться причиной установленной нами тенденции повышенной концентрации ЛПС в крови больных. При наличии ОПН были обнаружены еще более высокие уровни ЛПС в крови, в то время как у здоровых доноров в крови эндотоксин не детектировался. Известно, что при синдроме системной воспалительной реакции (ССВР) эндотоксемия может усиливаться не только за счет поступления бак-

терий и их токсинов из первичного очага воспаления, но и за счет усиления трансинтестинальной транслокации. Экспериментально была показана возможность бактериальной транслокации из кишечника при шоке и стрессе [2,6]. Если рассматривать ОПН как явление, сопутствующее манифестации ССВР, то можно ожидать, что поступление бактерий или их токсинов из кишечника вполне может иметь место при данной патологии.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о том, что развитие почечной недостаточности у онкологических больных в послеоперационном периоде сопровождается увеличением содержания в сыворотке ЛПС, а отличительной характеристикой цитокинового профиля больных с ОПН является повышение (около 100 пг/мл) уровня концентрации ИЛ-6, в то время как наличие ХПН сопровождается повышением в сыворотке крови ИЛ-8. Представленные данные позволяют заключить, что из исследованных показателей в качестве маркеров ОПН могут рассматриваться только ИЛ-6 и ЛПС. Детектируемое повышение ЛПС и ИЛ-8 у онкологических больных с ХПН может быть следствием обострения вялотекущих инфекций на фоне развившейся иммуносупрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Киселевский М.В., Матвеев В.Б. Кинетика цитокинов в сыворотке крови, моче и отделяемом из дренажей в периоперационном периоде у больных раком почки // Иммунология. – М., 2002. – Т. 23. №4. – С.232-235.
2. Дугин С.Ф., Анищенко Н.В., Агаджанян З.С. и др. Стрессогенная потенциация трансинтестинального антигенного транспорта как физиологическая основа развития системных и локальных воспалительных процессов // Кардиологический вестник. – М., 2006. – №2. – С.21-24.
3. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – М., 2009. – №2. – С.14-19.
4. Abou-Shousha S. A., Youssef A.I. Interleukin-2 regulatory effect on P-selectin and interleukin-8 production in patients with chronic renal failure // Egypt. J. Immunol. – 2006. – Vol. 13. № 1. – P.11-18.
5. An S. De Vriese. Prevention and Treatment of Acute Renal Failure in Sepsis // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol.14. – P.792-805.
6. Ando T., Brown R.F., Berg R.D., Dunn A.J. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279. №6. – R2164-R2172.
7. Arjmandi-Rafsanjani K., Hooman N., Vosoug P. Renal function in late survivors of Iranian children with cancer: Single centre experience // Ind. J. Cancer – 2008. – Vol. 45. №4. – P.154-157.

8. Asmis R., Stevens J., Begley J.G., et al. The isoflavone genistein inhibits LPS-stimulated TNFalpha, but not IL-6 expression in monocytes from hemodialysis patients and healthy subjects // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 65. №4. – P.267-275.
9. Brunini T. M., Moss M. B., Siqueira M. A., et al. Nitric oxide, malnutrition and chronic renal failure // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2007. – Vol. 5. №2. – P.155-161.
10. Dogan E., Izmirli M., Ceylan K., et al. Incidence of renal insufficiency in cancer patients // Adv. Therapy. – 2005. – Vol. 22. №4. – P.357-362.
11. Khan R.Z., Badr K.F. Endotoxin and renal function: perspectives to the understanding of septic acute renal failure and toxic shock // Nephrol. Dial. Transplant. – 1999. – Vol. 14. – P.814-818.
12. Malaponte G., Bevelacqua V., Fatuzzo P., et al. IL-1beta, TNF-alpha and IL-6 release from monocytes in haemodialysis patients in relation to dialytic age // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. №11. – P.1964-1970.
13. Meduri G.U. New rationale for glucocorticoid treatment in septic shock // J. Chemotec. – 1999. – Vol. 11. №6. – P.541-550.
14. Nairn J., Hodge G., Henning P. Leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure // Cell Mol. Immunol. – 2006. – Vol. 3. №2. – P.151-154.
15. Schmidt C., Höcherl K., Bucher M. Cytokine-mediated regulation of urea transporters during experimental endotoxemia // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2007. – Vol. 292. №5. – P.F1479-F1489.
16. Tanaka T., Nangaku M. Pathogenesis of tubular interstitial nephritis // Contrib. Nephrol. – 2011. – Vol. 169. – P.297-310.

Информация об авторах: Анисимова Наталья Юрьевна – с.н.с., к.б.н. 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: n.u.anisimova@gmail.com; Громова Елена Георгиевна – заведующая, д.м.н., e-mail: e_gromova05@mail.ru; Кузнецова Людмила Сергеевна – врач; 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.

© ИСАЕВА Е.Н., ИСАЕВ Ю.С., СЕМИНСКИЙ И.Ж. – 2011
УДК: 340.6:577.21.08

ЗНАЧЕНИЕ ДНК МАРКЕРОВ ПРИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ РОДСТВА У ЭТНИЧЕСКИХ БУРЯТ БАЙКАЛЬСКОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Елена Николаевна Исаева, Юрий Сергеевич Исаев, Игорь Жанович Семинский
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев, кафедра биологии с курсом медицинской генетики, зав. – д.б.н., проф. А.А. Майборода)

Резюме. В настоящей работе на примере из практики проведения судебно-медицинской экспертизы по факту установления биологического родства убедительно показано значение распределения частот аллелей девяти ауто-сомных STR-локусов (F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS) с учетом этнической принадлежности обследуемых.

Ключевые слова: STR-локусы, генетическое разнообразие, популяционные исследования населения России (Бурятия байкальского региона), ДНК-идентификация.

SIGNIFICANCE OF DNA MARKERS IN FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF RELATIONSHIP IN ETHNIC BURYATS OF BAIKAL REGION OF EAST SIBERIA

E. Isaeva, Y. Isaev, I. Seminsky
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In this paper, an example from the practice of forensic medical expertise on the definition of a biological relationship convincingly demonstrated the value of the distribution of allele frequencies of nine autosomal STR-loci (F13A01, LPL, D13S317, D7S820, D16S539, TH01, D18S51, FGA, FESFPS), taking into account the ethnic appliance of the people under survey.

Key words: autosom microsatellite, genetic diversity, population studies in Russia (Buryat of Baikal Region), DNA-identification.

Молекулярно-генетические технологии, используемые при судебно-медицинских экспертных исследованиях, позволяют проводить количественную оценку доказательственного значения совпадения или несовпадения признаков при идентификации личности, а так же при экспертизе установления родства. Принципиальным вопросом при проведении такого рода экспертных исследований является степень их доказательности.

Уровень доказательности экспертного вывода представляется ключевым моментом, от которого зависит практическая значимость выполненной экспертизы. В арсенале методов современных судебно-биологических исследований молекулярно-генетический анализ является единственным методическим подходом, который позволяет проводить количественную оценку доказательственного значения совпадения или несовпадения признаков при идентификационных исследованиях, а также в экспертизе установления родства.

Вероятность точной идентификации – это тот цифровой показатель количественной оценки, который и представляется в суде. Его величина зависит от корректности расчетной части экспертизы и определяется используемыми эталонными (референтными) аллельными частотами. Практически для всех локусов, используемых в экспертной практике зарубежных стран, продемонстрирована высокая межрасовая вариабельность уровня и характера полиморфизма. Для отдельных популяций характерны различия как в числе, так и в частотном распределении аллелей по отдельным локусам. Это связано в первую очередь с историческими, культурными и социальными факторами, которые обуславливают формирование популяций и соответственно, генофонда каждого конкретного региона.

Несмотря на прогресс в создании баз данных о распределении аллелей и генотипов STR-локусов в региональных группах населения мира и в отдельных этнических группах, сведений о полиморфизме аутомомных микросателлитных локусов в этнически дифференцированном населении России пока еще очень мало.

На территории Российской Федерации проживают более 160 различных народностей и национальностей. Знание конкретных частот встречаемости ДНК-маркеров различного типа у населения местной этнической принадлежности является необходимым условием корректного применения методов ДНК-анализа при идентификации личности и биологических следов. Данное требование фигурирует в числе необходимых условий, оговоренных приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 12 мая 2010 г. N 346н "Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации". Согласно указанному приказу в Российской Федерации при экспертизе спорного происхождения детей, в случае неисключения родительства вероятность отцовства/материнства, рассчитанная как

байессова постериорная вероятность, должна составлять не менее 99,90%.

В настоящее время территориальные бюро судебно-медицинской экспертизы используют частоты, рекомендованные фирмой-производителем отечественных реагентов для идентификации личности НПФ «АТТ-Биотех» г. Москва (регистрационное удостоверение № ФС 012а2004/1631-05). В основу этих данных положены частоты встречаемости аллелей среди кавказоидов Америки (Butler J., Schoske., Valljne P., Redman J., Kline M., 2003). Однако использование этих данных в качестве стандартных на все популяции России нельзя считать корректным. Использование данных по другим популяциям с помощью специальных коэффициентов перерасчета (L.A. Zhivotovsky, A. Boris, B.A. Malyarchuk, M.V. Derenko, M. Wozniak, T. Grzybowski, 2008) снижает надежность идентификации.

В настоящей работе на примере конкретного экспертного случая оспариваемого отцовства обсуждены вопросы, которые иллюстрируют необходимость проведения масштабных популяционных исследований этнически дифференцированного населения Российской Федерации.

Материалы и методы

Объектами экспертизы явились образцы крови предполагаемого отца, матери и ребенка. Согласно опроса проходящих по делу, мать и предполагаемый отец постоянно проживали в Усть-Ордынском бурятском автономном округе Иркутской области, не являлись родственниками и относились к этническим бурятам предположительно до восьмого-десятого поколения.

ДНК из образцов жидкой крови выделяли по стандартной методике фенол-хлороформным методом [3]. В реакционную смесь для полимеразной цепной реакции (ПЦР) объемом 25 мкл вносили 20 нг геномной ДНК. Параллельно осуществляли постановку образцов «отрицательного контроля амплификации» и «положительного контроля амплификации» фирмы-изготовителя. ПЦР проводили на термоциклере «Терцик» («ДНК-Технология», Москва) с использованием наборов реагентов для амплификации ДНК, разработанных НПФ «АТТ-Биотех» г. Москва согласно протокола разработчика.

Полиморфные по длине амплифицированные фрагменты ДНК анализировали электрофоретически в денатурирующих полиакриламидных гелях (8% ПААГ). После завершения электрофореза результаты документировали путем окрашивания гелей серебром [3] с последующим компьютерным сканированием фореграмм.

Индекс отцовства (Paternity Index, PI) и вероятность истинного отцовства (Probability of Paternity, PP) рассчитывали на основе байесовых алгоритмов, рекомендованных Минздравом РФ [1].

Результаты и обсуждение

В качестве иллюстрации на примере конкретной

экспертизы по факту установления отцовства приведены исходные данные результатов генотипирования

Таблица 1

В препаратах ДНК, выделенных из образцов крови проходящих по делу, установлены следующие генотипические аллельные комбинации:

№ п/п	Объект Локус	генотип предполагаемого отца	генотип ребёнка	генотип матери
1	F13A01	3.2/6	6/6	5/6
2	LPL	10/12	10/10	10/12
3	D13S317	8/9	9/12	12/12
4	D7S820	8/14	8/11	11/12
5	D16S539	9/11	9/13	8/13
6	TH01	6/7	7/9	9/9.3
7	D18S51	13/14	14/16	13/16
8	FGA	22/24	21/24	21/25
9	FESFPS	10/13	10/13	10/12

предполагаемого отца, матери и ребенка (табл. 1).

В основе молекулярно-генетического подхода к анализу родства лежит сравнительное изучение аллельных

сят с требуемыми стандартами доказательности.

По стандартным формулам были рассчитаны значения индекса и вероятности отцовства [1] с использованием значений аллельных частот указанных локусов, рекомендуемых для использования в инструкции к наборам НПФ «АТГ-Биотех» г. Москва (табл. 2) и установленных нами при проведении популяционных исследований этнических бурят (табл. 3).

На конкретном примере показано, что при использовании рекомендуемых аллельных частот (НПФ «АТГ-Биотех», Москва) вероятность отцовства составляет не менее 99,999660%, что является высоко доказательным, но не убедительным без учета этнической принадлежности тестируемых. При этом пороговая величина вероятности отцовства (99,90%) была достигнута при исследовании всего шести полиморфных локусов – D16S539, D13S317, D18S51, LPL, FGA, F13A01. При использовании этнических частот аллелей по девяти полиморфным локусам вероятность отцовства оказалась ниже приемлемого стандарта доказательности и составила всего 99,810987% и при дальнейшем исследовании вероятность исключения отцовства сохраняется.

Следовательно, при одинаковых генетических профилях, установленных в ходе экспертизы спорного происхождения ребенка, показатели вероятности отцов-

Таблица 2

Расчет показателя вероятности отцовства на конкретном примере установления генетического родства с использованием рекомендуемых частот аллелей НПФ «АТГ-Биотех», Москва

Вариант I: Ребенок и мать имеют один общий аллель или они оба гомозиготны				Вариант II: Ребенок и мать гетерозиготны и их генотипы одинаковы				PI=1/∏pi=1Qn (индекс отцовства)	PP=[1/(1+ ∏ni=1Qn)]100% (вероятность отцовства, %)	
Формула расчета статистической частоты отцовского аллеля в генотипе ребенка										
Q=q(2-q)				Q=(q1+q2)(2-q1-q2)						
№ п/п	Название локуса	Аллель ребенка совпадающий с предполагаемым отцом		№ п/п	Название локуса	Аллель ребенка совпадающий с предполагаемым отцом		Аллель ребенка, не совпадающий с предполагаемым отцом, либо второй аллель, совпадающий с предполагаемым отцом в случае, когда генотипы всех троих одинаковы		
		NTR	частота аллеля, q			NTR	частота аллеля, q1		NTR	частота аллеля, q2
1	D16S539	9	0,113	1					294402	99,999660%
2	D13S317	9	0,075	2						
3	D18S51	14	0,137	3						
4	LPL	10	0,412	4						
5	FGA	24	0,136	5						
6	F13A01	6	0,287	6						
7	TH01	7	0,19	7						
8	FESFPS	13	0,028	8						
9	D7S820	8	0,151	9						

вариантов высокополиморфных локусов в геномах ребенка и его предполагаемых биологических родителей. При наличии совпадающих аллелей во всех исследованных одноименных локусах у ребенка и предполагаемого отца делается вывод о возможности получения ребенком наследственного материала именно от этого индивидуума. Это означает, что отцовство не исключается. Доказательственное значение совпадений признаков оценивают средствами теории вероятностей и математической статистики. Затем полученные оценки соотно-

ства в различных популяциях отличаются и являются в конкретном случае завышенными при использовании частот, рекомендованных для вероятностных расчетов НПФ «АТГ-Биотех», Москва.

Полученные в данной экспертизе результаты наглядно иллюстрируют логическую необходимость изучения базовых оценочных характеристик полиморфных локусов генома человека основных этнических групп Российской Федерации с целью повышения эффективности экспертного применения индивидуализирующих систем.

Таблица 3

Расчет показателя вероятности отцовства на конкретном примере установления генетического родства с использованием частот установленных для этнических бурят

Формула расчета статистической частоты отцовского аллеля в генотипе ребенка											
Q=q(2-q)				Q=(q1+q2)(2-q1-q2)							
№ п/п	Название локуса	Аллель ребенка совпадающий с предполагаемым отцом		№ п/п	Название локуса	Аллель ребенка совпадающий с предполагаемым отцом		Аллель ребенка, не совпадающий с предполагаемым отцом, либо второй аллель, совпадающий с предполагаемым отцом в случае, когда генотипы всех троих одинаковы			
		NTR	частота аллеля, q			NTR	частота аллеля, q1	NTR	частота аллеля, q2		
1	D16S539	9	0,2956	1							
2	D13S317	9	0,1552	2							
3	D18S51	14	0,2882	3							
4	LPL	10	0,739	4							
5	FGA	24	0,3079	5							
6	F13A01	6	0,4631	6							
7	TH01	7	0,2946	7							
8	FESFPS	13	0,2027	8							
9	D7S820	8	0,2389	9							
										528	99,810987%

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов П.Л. Использование индивидуализирующих систем на основе полиморфизма длины амплифицированных фрагментов (ПДАФ) ДНК в судебно-медицинской экспертизе идентификации личности и установлении родства // Методические указания. – Минздрав РФ, Москва, 1999. – С.1-12.

2. Budowle B., Baechtel F.S. Modifications to improve the effectiveness of restriction fragment length polymorphism typing // *App.Theor. Electrophoresis*. – 1990. – Vol. 1. – P.181-187.

3. Sambrook J., Fritsch E.E., Maniatis T.R. 1989. *Molecular cloning. A Laboratory Manual*. Cold spring Harbour, N.Y. Cold Spring Harbor Lab. Press.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Исаева Елена Николаевна – заведующая отделением; тел.8-(39-52)-33-35-16; Исаев Юрий Сергеевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Семинский Игорь Жанович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.

© ТРУСОВА Ю.С., ШАПОВАЛОВ К.Г. – 2011.
УДК 616.381 - 002

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Юлия Сергеевна Трусова, Константин Геннадьевич Шаповалов
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н. К.Г. Шаповалов)

Резюме. Выполнена оценка состояния микроциркуляторного русла у 17 больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде и у 15 пациентов с перитонитом без сопутствующей патологии. Методом ИФА определялись концентрация антигена ADAMTS-13 и его ингибитора, уровень TFPI. Установлено, что у пациентов с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имеется реологический дисбаланс, проявляющийся изменениями показателей микроциркуляции и гемостаза. У больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии увеличивался показатель микроциркуляции в 1,2 раза, повышалась концентрация ADAMTS-13 в 1,4 раза, возрастал уровень TFPI в 2 раза. Таким образом, течение системного воспалительного процесса и артериальная гипертензия потенцировали отклонения функционального состояния клеток эндотелия.

Ключевые слова: микроциркуляция, гемостаз, дисфункция эндотелия.

THE CONDITION OF MICROCIRCULATION IN THE PATIENTS WITH PERITONITIS ON THE BACKGROUND OF ARTERIAL HYPERTENSION

J.S. Trusova, K.G. Shapovalov
(Chita State Medical Academy)

Summary. The purpose of the work was to study the microcirculation in 17 patients with peritonitis on the background of arterial hypertension in the early postoperative period and in 15 patients with peritonitis without concomitant diseases. The concentration of ADAMTS - 13 and its inhibitor and the level of TFPI were determined by ELISA. It was established, that in patients with peritonitis on the background of arterial hypertension there was a rheological imbalance, manifesting by revised indicators of microcirculation and haemostasis. The level ADAMTS-13 is 1,4 times increased in patients with peritonitis on

the background of hypertension, rate of microcirculation 1,2 times increased, the levels of TFPI 2 times increased. Thus, systemic inflammation and arterial hypertension caused the deviation of the functional state of endothelial cells.

Key words: microcirculation, haemostasis, dysfunction of endothelium.

В перечне актуальных проблем хирургии остаются вопросы лечения абдоминальных гнойно-воспалительных заболеваний и их осложнений. В структуре хирургической заболеваемости перитонит и вызывающие его деструктивные поражения органов брюшной полости занимают одно из первых мест [8]. Массивная микробная инвазия, связанная с перитонитом, оперативное вмешательство, интенсивное многокомпонентное медикаментозное лечение приводят к развитию у больного вторично индуцированного иммунодефицита, дисфункции эндотелия, нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции [3,8]. Отягощенный наличием сопутствующих заболеваний анамнез в значительной степени усложняет проведение хирургического вмешательства, анестезиологического пособия и течение раннего послеоперационного периода. Особое значение приобретает артериальная гипертензия как самое распространенное заболевание среди сопутствующей патологии при острых хирургических процессах в брюшной полости. Известно, что артериальная гипертензия является самостоятельным предиктором отклонений состояния эндотелия и системы гемостаза [8].

Между тем, патогенетические механизмы изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при перитонитах на фоне артериальной гипертензии изучены в недостаточной степени, имеются предположения потенцирования неблагоприятных эффектов артериальной гипертензии и системного воспаления на систему микроциркуляции [8].

Цель работы – оценить особенности изменений микроциркуляции и состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Обследовано 32 больных с перитонитом в раннем послеоперационном периоде (1 сутки после лапаротомии по поводу перфорации язвы желудка или 12 перстной кишки) в условиях отделения реанимации на базе городской клинической больницы №1 г. Читы. В работе с людьми соблюдались этические принципы, предьявляемые статьей 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964). Исследования проводились с информированного согласия больных и после положительного решения локального этического комитета. Первая группа представлена 15 больными, не имеющими в анамнезе артериальной гипертензии, вторую группу составили больные с перитонитом, страдающие артериальной гипертензией (17 больных). Средний возраст больных составил 44±5 лет. Диагностическими критериями артериальной гипертензии являлись анамнестические данные, ЭКГ – признаки гипертрофии левого желудочка. Для оценки состояния микроциркуляторного русла нами использовался неинвазивный метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). ЛДФ-граммы регистрировались в течение 7 мин., датчик устанавливался в зоне Захарьина-Геда (область наружной поверхности левого предплечья в точке, находящейся выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей на 3-4 см по срединной линии). Оценивались показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Кв). С помощью вейвлет-преобразования осцилляций кровотока получали показатели шунтирования (ПШ), нейрогенного (НТ) и миогенного (МТ) тонуса сосудов, максимальные амплитуды эндотелиаль-

ного (Аэ), нейрогенного (Ан), миогенного (Ам), дыхательного (Ад) и пульсового (Ас) диапазона колебаний сосудистой стенки[2].

Методом ИФА определялись концентрация антигена ADAMTS-13 и его ингибитора с использованием реактивов фирмы Technoclone GmbH (Австрия), уровень TFPI (American Diagnostica Inc. (США)). Группой клинического сравнения являлись 20 здоровых добровольцев.

Результаты представлены в виде $M \pm m$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Biostat с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Манна-Уитни и χ^2) статистических методов. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных с перитонитом без артериальной гипертензии в анамнезе в раннем послеоперационном периоде при анализе ЛДФ-грамм отмечалось уменьшение ПМ в 1,2 раза по сравнению с группой контроля ($p<0,05$), а у больных с перитонитом и артериальной гипертензией в анамнезе ПМ практически не изменился (табл. 1). Среднеквадратичное отклонение σ у больных 1 группы уменьшалось в 1,4 раза, а во 2 – увеличивалось в 1,6 раз по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Коэффициент вариации повышался в 1,3 раза ($p<0,01$) у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии относительно контрольной группы, при этом в 1 группе существенно не менялся. Отмечалось возрастание нейрогенного тонуса в 1,2 раза ($p<0,05$) во 2 группе больных относительно группы контроля, а также отмечалось увеличение миогенного тонуса в 1,4 раза ($p<0,05$) в этой же группе. Показатель шунтирования у больных 1 группы увеличивался в 1,3 раза, а во 2 – в 1,1 раз ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. При анализе спектра максимальных амплитуд колебаний

Таблица 1
Показатели микроциркуляции и колебаний кровотока у больных с перитонитом ($M \pm m$)

Показатель	Группы больных		
	контроль (n=20)	1 (n=15)	2 (n=17)
ПМ, пф.ед.	5,4±0,4	4,3±0,2 $p=0,016$	5,2±0,3 $p=0,6$ $p_1=0,016$
σ , пф. ед.	1,3±0,2	0,9±0,1 $p=0,07$	2,1±0,3 $p=0,03$ $p_1=0,001$
Кв, %	25,3±1,8	26,4±1,7 $p=0,6$	34,7±2,1 $p=0,002$ $p_1=0,04$
НТ	2,3±0,3	2,1±0,1 $p=0,5$	2,8±0,3 $p=0,2$ $p_1=0,02$
МТ	2,0±0,1	2,6±0,2 $p=0,015$	2,8±0,2 $p=0,001$ $p_1=0,4$
ПШ	0,9±0,1	1,2±0,1 $p=0,04$	1,0±0,1 $p=0,4$ $p_1=0,1$
ИЭМ	1,0±0,2	1,2±0,1 $p=0,3$	1,0±0,3 $p=1$ $p_1=0,5$

Примечание здесь и далее: p – статистическая значимость различий показателей относительно группы контроля; p_1 – статистическая значимость различий между показателями 1 и 2 групп.

Таблица 2
Максимальные амплитуды компонентов регуляции колебаний сосудистого тонуса у больных с перитонитом (M±m)

Показатель	Группы больных		
	контроль (n=20)	1 (n=15)	2 (n=17)
Аэ, пф.ед.	0,9±0,1	0,5±0,05 p=0,001	0,7±0,06 p=0,09 p ₁ =0,015
Ан, пф.ед.	0,5±0,02	0,45±0,05 p=0,3	0,32±0,05 p=0,002 p ₁ =0,07
Ам, пф.ед.	0,7±0,06	0,55±0,08 p=0,1	0,37±0,06 p=0,001 p ₁ =0,08
Ад, пф.ед.	0,2±0,02	0,3±0,03 p=0,01	0,8±0,2 p=0,006 p ₁ =0,01
Ас, пф.ед.	0,2±0,05	0,2±0,03 p=1	0,7±0,06 p=0,001 p ₁ =0,001

кровотока отмечалось уменьшение Аэ в 1,8 раз в 1 группе, в 1,3 раза – во 2 группе по сравнению с группой контроля (p<0,05). Амплитуды максимальных колебаний в нейрогенном и миогенном диапазонах уменьшались в 1,1 раз и 1,2 раз соответственно (p<0,05) в 1 группе больных и в 1,5 и 1,8 раз соответственно во 2 группе относительно группы контроля (p<0,05). Максимальные амплитуды колебаний в дыхательном и пульсовом диапазонах во 2 группе увеличивались в 4 и 3,5 раз (p<0,05) соответственно относительно группы контроля, а в 1 группе возрастали незначительно (табл. 2).

Установлено, что у больных с перитонитом без артериальной гипертензии в анамнезе в венозной крови отмечалось увеличение концентрации антигена ADAMTS-13 в 1,4 раза (p<0,05) относительно больных, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию, и в 1,2 (p<0,01) раза при сравнении с группой контроля (табл. 3). При этом отсутствовала разница ингибитора ADAMTS-13 в крови больных обеих групп относительно группы контроля (p<0,05), однако зафиксировано увеличение уровня TFPI в крови больных 1 группы в 1,9 раз и 2 группы – в 2 раза относительно показателей у здоровых (p<0,05).

Таблица 3
Показатели системы гемостаза у больных с перитонитом (M±m)

Показатель	Группы больных		
	контроль (n=20)	1 (n=15)	2 (n=17)
Антиген ADAMTS-13, %	53,6±4,1	66,7±5,3 p=0,06	45,7±2,8 p=0,1 p ₁ =0,002
Ингибитор ADAMTS-13, u/ml	96,5±1,1	102,9±2,6 p=0,03	101,8±5,1 p=0,3 p ₁ =0,8
TFPI, ng/ml	124±14	236±28 p=0,001	248±34 p=0,002 p ₁ =0,7

Уменьшение показателя микроциркуляции у больных с перитонитом без артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой клинического сравнения свидетельствовало о замедлении кровотока и, следовательно, на фоне поврежденного эндотелия создавало условия для активации системного гемостаза. У больных с перитонитом и артериальной гипертензией в послеоперационном периоде уровень ПМ уменьшался незначительно. Одновременное повышение нейрогенного и миогенного тонуса подтверждает наличие спазма сосудов микроциркуляторного русла у данных больных [2,6].

Кроме того, увеличение показателя шунтирования свидетельствует о сбросе значительной части крови через артериовенозные и артериовенулярные шунты, минуя интракапиллярный обмен. Таким образом, у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии наблюдаются признаки изменения функционального состояния эндотелиоцитов, что может являться триггерующим фактором реакций системы гемостаза и нарушенной микроциркуляции [4].

ADAMTS-13 – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков, биологической ролью которой является отщепление фрагментов от мультимерной молекулы фактора Виллебранда. Эндотелиальные клетки образуют и секретируют в кровь не только гемостатически активные молекулы фактора, но и его необычно большие мультимеры (ULVWF) [6]. Эти мультимеры фиксируются на поверхности эндотелия и к ним адгезируются тромбоциты. При действии на этот комплекс напряжения сдвига текущей крови молекулы растягиваются и экспонируют места отщепления для ADAMTS-13. Образовавшиеся молекулы фактора Виллебранда меньшего размера сохраняют гемостатический потенциал, но имеют меньшую адгезивно-агрегационную активность, что предохраняет организм от неоправданной агрегации тромбоцитов в зоне микроциркуляции. Таким образом, этот фермент необходим для высвобождения фактора Виллебранда в плазму, а также для регулирования его активности [3].

Уменьшение содержания metalloпротеиназы ADAMTS-13 в крови больных с перитонитом и артериальной гипертензией в анамнезе, по сравнению с больными без артериальной гипертензии, позволяет судить о генерализованном повреждении эндотелия. Вместе с тем, уровень ингибитора ADAMTS-13 практически не менялся, что, возможно, объяснялось относительной «инертностью» механизмов его высвобождения, потреблением в процессе реализации гемостатических реакций [6].

В процессе развития воспалительной реакции, в том числе и при перитонитах, цитокины модулируют активность системы гемостаза, уменьшая экспрессию тромбомодулина и активацию протеина С, и параллельно способствуют генерации и попаданию в кровоток тканевого фактора (TF), селективно нарушая баланс между прокоагулянтной и антикоагулянтной составляющими системы [5,6]. Ранний путь вмешательства эндотелия в предотвращение чрезмерного образования тромбина вне зоны повреждения сосуда осуществляется путем экспрессии естественного антикоагулянта – ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [3]. При действиях первых следов тромбина TFPI выделяется из специфических гранул хранения, размещается в связи с протеогликанами на эндотелиальной поверхности, откуда может высвобождаться в плазму. Таким образом, баланс между TF-TFPI является одним из основных узлов равновесия в системе гемокоагуляции.

Наблюдалось увеличение концентрации TFPI у больных с артериальной гипертензией в анамнезе и у больных без наличия данной сопутствующей патологии по сравнению с группой клинического сравнения. TFPI является основным антикоагулянтом эндотелиального генеза, сдвиг его концентрации отражает состояние и активность клеток эндотелия [4]. Таким образом, активация плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имела системный характер [5], что на микроциркуляторном уровне усугубляло нарушения реологии и микрогемодинамики. Наличие артериальной гипертензии и ремоделирование сосудистой стенки не сопровождалось в исследованной группе больных значимыми изменениями уровня TFPI в плазме.

У больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии имеется реологический дисбаланс, проявляющийся изменениями показателей микроциркуляции и гемостаза. Таким образом, течение системного воспали-

тельного процесса и артериальная гипертензия взаимопотенцировали влияния на функциональное состояние клеток эндотелия.

Нами установлено, что у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии увеличивался показатель микроциркуляции в 1,2 раза относительно группы больных без артериальной гипертензии и уменьшался в 1,2 раза относительно группы клинического сравнения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М.: Ньюдиамед-АО, 1998. – 45 с.
2. Кузник Б.И. Физиология и патофизиология системы крови. – Чита: Степанов М.А., 2002. – 136 с.
3. Кузник Б.И., Максимова О.Г. Общая гематология: гематология детского возраста. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – 573 с.
4. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Рук-во для врачей / Под ред. А.И. Куропаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.
5. Лычев В.Г., Усынин В.В., Андриенко А.В., Самойлова Т.М. Исследование ритмов микроциркуляции и реологии крови у больных гипертонической болезнью // Вестник Санкт-

У больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии отмечалось увеличение концентрации металлопротеиназы ADAMTS-13 в 1,4 раза по сравнению с больными без артериальной гипертензии, при этом уровень ингибитора ADAMTS-13 не менялся. Установлено, что у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии уровень TFPI возрастал в 2 раза относительно группы клинического сравнения.

Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2009. – №2. – С. 12-15.

6. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – 380 с.

7. Сеидова Г.Б. Дисфункция эндотелия и развитие ИБС // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – №4. – С.13-19.

8. Шаповалов К.Г., Сизоненко В.А., Бурдинский Е.Н. Изменения компонентов сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожениях нижних конечностей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2008. – №3. – С.67-68.

9. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб., 2000. – 208 с.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, а/я 60, ул. Горького 39а, ГОУ ВПО ЧГМА, кафедра анестезиологии и реаниматологии, e-mail: juliadok@rambler.ru, Трусова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры; Шаповалов Константин Геннадьевич – заведующий кафедрой, д.м.н.

© ЖАРИКОВ А.Ю., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ЛАМПАТОВ В.В., БРЮХАНОВ В.М., КУДИНОВ А.В., МОТИН Ю.Г. – 2011
УДК 616.613-003.7:615.1:615.9:546.41

ВЛИЯНИЕ НАТРИЯ ФИТАТА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Александр Юрьевич Жариков, Яков Федорович Зверев, Вячеслав Витальевич Лампатов, Валерий Михайлович Брюханов, Алексей Владимирович Кудинов, Юрий Григорьевич Мотин
(Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра гистологии, зав. – д.м.н., проф. С.В. Талалаев)

Резюме. Цель исследования – изучить влияние натрия фитата на течение экспериментального нефролитиаза. Исследование проводилось на самцах крыс линии Wistar, у которых с помощью этиленгликоля моделировался нефролитиаз, на фоне которого в лечебных целях в виде питья применялся 1% раствор натрия фитата. Осуществлялось определение показателей функции почек, измерение активности маркерных ферментов и процесса свободно-радикального окисления, а также морфометрическое исследование почечных срезов. Установлено, что применение натрия фитата значительно облегчает течение экспериментального нефролитиаза.

Ключевые слова: натрий фитат, нефролитиаз, функция почек.

THE INFLUENCE OF SODIUM PHYTATE ON THE EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

A. Yu. Zharikov, Ya. F. Zverev, V. V. Lampatov, V. M. Bryukhanov, A. V. Kudinov, Yu. G. Mothin
(Altay State Medical University, Barnaul)

Summary. The aim of present investigation was to study the sodium phytate's influence on the experimental oxalate nephrolithiasis. Experiment was performed on male Wistar rats, which caught nephrolithiasis according to ethylenglycol model. Sodium phytate was administrated as 1% solution. During the experiment there were detected the parameters of renal function, activity of marker enzymes and free radicals oxidation process, carrying out morphological researches. It was concluded that sodium phytate administration considerably relieve the symptoms of experimental oxalate nephrolithiasis.

Key words: sodium phytate, nephrolithiasis, renal function.

Мочекаменная болезнь (МКБ) – одно из самых распространенных заболеваний почек, которым страдают 10-12% населения в развитых странах мира. Основной клинической формой МКБ является оксалатный нефролитиаз, поскольку от 50 до 80% почечных камней в качестве главного структурного компонента содержат оксалат кальция [1,6,7]. К сожалению, сегодня возможности фармакологической коррекции оксалатного нефролитиаза весьма ограничены, что определяет высокую актуальность поиска эффективных антилитогенных средств.

Важную роль в развитии оксалатного нефролитиаза играет пересыщение мочи ионами Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $C_2O_4^{2-}$ и

их нерастворимыми биоминералами (вевеллит, апатит и др.), которые при определенных условиях выпадают в осадок, преципитируются на уротелии и формируют в интерстиции тонкого отдела петли Генле очаг первичного литогенеза [5,6]. В этой связи изучение средств, способных уменьшить пересыщение, является весьма перспективным.

Среди упомянутых ионов, определяющих пересыщение мочи, первостепенное место принадлежит ионам кальция, металлу, играющему ключевую роль в процессах биоминерализации в организме человека, в том числе – в почках [10]. Поэтому целесообразной выглядит возможность снижения концентрации кальция в моче

без вмешательства в фундаментальные биохимические процессы. Эта возможность предусматривает известную способность ионов Ca^{2+} образовывать хелатные комплексы, в которых металл, находясь в их центре и будучи связанным ковалентными и водородными связями с атомами кислорода, теряет возможность реагировать с анионами щавелевой и фосфорной кислот. Как следствие – ослабление пересыщения мочи нерастворимыми биоминералами. Поэтому на применение хелатирующих молекул в качестве антилитогенных средств в последнее время возлагаются большие надежды. В данном контексте появились предпосылки для изучения солей фитиновой кислоты – фитатов (инозитолгексафосфатов). Фитиновая кислота имеет высокую способность хелатировать кальций [9], а значит, ее соли могут обладать значительным потенциалом для сдерживания литогенных процессов. Нас заинтересовала перспектива фармакологической коррекции нефролитиаза при помощи солей фитиновой кислоты, тем более что данный вопрос практически не исследован. Таким образом, цель настоящей работы – изучить влияние натрия фитата на течение экспериментального нефролитиаза.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на 20 самцах крыс линии Wistar, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной диеты. С целью моделирования экспериментального нефролитиаза на протяжении трех недель животные получали в виде питья 1% раствор этиленгликоля (ЭГ). Данная схема широко известна, ее эффективность и корректность общепризнаны [3]. Затем в течение последующих трех недель осуществлялось лечение экспериментальной патологии. Основываясь на литературных данных, была выбрана следующая схема введения препарата: крысы в свободном доступе получали в виде питья водный раствор, содержащий 1% ЭГ (для поддержания патологических условий) и 1% натрия фитата (в лечебных целях) [8]. На протяжении всего эксперимента один раз в 3-4 дня в моче, собранной за сутки, определялась концентрация креатинина, ионов Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ и измерялся уровень pH мочи. Ионы кальция в моче определяли методом фотоэлектроколориметрии (ФЭК) по реакции с о-крезолфталейн-комплексом при длине волны $\lambda=590$ нм. Фосфат-ионы в моче также определяли методом ФЭК при длине волны $\lambda=440$ нм по реакции образования фосфорно-молибденованадиевого комплекса, имеющего характерную желтую окраску. Оксалат-ионы в моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве элюентов использовались 0,1% раствор серной кислоты и 80% ацетонитрил при градиенте последнего от 0 до 100%. Скорость подачи элюентов – 100 мкл/мин, объем элюирования – 1000 мкл, температура хроматографической колонки – 35°C. Детекцию осуществляли при длине волны $\lambda=210$ нм. Расчеты проводили по методу сравнения со стандартом, используя для построения калибровочного графика раствор оксалат-ионов в концентрации 1 мг/мл (фирма Fluka).

Кроме того, каждые 7 дней по общепринятым биохимическим методикам проводилось определение активности в моче маркерных ферментов повреждения почечного эпителия: лактатдегидрогеназы – ЛДГ (КФ1.1.1.27), γ -глутамилтрансферазы – ГГТ (КФ2.3.2.2), N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы – НАГ (КФ3.2.1.52). Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации креатинина в моче, выражавшейся в мг/л, и обозначалась в единицах, как U/мг креатинина.

На 21-й и 42-й день эксперимента часть крыс подвергалась декапитации путем дислокации шейного позвонка под эфирным наркозом с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для эксперименталь-

ных или иных научных целей» (Страсбург, 1986 г), и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. У декапированных крыс изымались почки, которые служили материалом для изучения активности процесса свободнорадикального окисления (СРО), а также для морфологических исследований.

Активность процессов СРО оценивали по совокупности показателей окислительного и антиоксидантного статусов в гомогенате коркового вещества почек. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободнорадикальных метаболитов – общую прооксидантную активность (ОПА) – оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой. Дополнительно определяли концентрацию в ткани малонового диальдегида (МДА) и других тиобарбитуратреактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП). Для оценки антиоксидантного статуса клеток определяли показатели общей антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). ОАА оценивали по степени ингибирования Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного окисления ТВИН-80 гомогенатом ткани (гемолизатом эритроцитов). Активность КАТ определяли по подавлению ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода. Активность СОД оценивали по содержанию в пробе нитроформазана, окрашенного продукта восстановления нитротетразолия супероксидными радикалами. Маркером активности ГПО служило определение неокисленного глутатиона по цветной реакции с реактивом Эллмана.

Морфологические исследования проводились при помощи метода светооптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости применялся 10% раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового вещества почки срезы ткани толщиной 4-6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. На срезах толщиной 10-15 мкм гистохимическим методом Косса определялось наличие соединений кальция и проводилось морфометрическое исследование величины выявленных депозитов и их количества.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом парных сравнений с использованием критерия Манна-Уитни. Все расчеты велись по общепринятым формулам. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, выборка (n) для каждой из групп в конкретный период эксперимента представлена в таблицах. Значимыми считались различия

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что длительное применение ЭГ спровоцировало появление в моче крыс оксалат-ионов, чего не наблюдалось у интактных животных. Так, уже на 3-й день опыта мочевая концентрация аниона щавелевой кислоты составила $0,7 \pm 0,11$ мг/мл, после чего она сохранялась на данном уровне вплоть до 10 дня (табл. 1). Затем был зафиксирован рост величины описываемого показателя в 1,3-1,8 раза, в результате чего к 21 дню опыта она стабилизировалась на уровне $0,9 \pm 0,10$ мг/мл. В этих условиях динамика изменений концентрации в моче ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} , равно как и динамика мочеотделения и экскреции креатинина, на протяжении первых 3-х недель была стабильной.

В процессе моделирования нефролитиаза наблюдался сдвиг pH мочи в кислую сторону (табл. 1). Особенно отчетливо это проявилось в период с 10-го по 17-й день, когда pH существенно снижался на 15-18% относительно контроля.

Кроме того, был зафиксирован выраженный рост активности в моче маркерных ферментов повреждения

Влияние 1% раствора натрия фитата на показатели экскреторной функции почек у крыс в условиях экспериментального нефролитиаза

Дни	Диурез (мл/сутки)	Оксалат (мг/мл)	Фосфат (мг/мл)	Кальций (мкмоль/мл)	pH	Креатинин (ммоль в сутки)
Интактные Крысы (n=20)	7,2±0,44	0	9,6±0,22	2,2±0,05	6,2±0,13	11,2±0,52
Моделирование нефролитиаза						
3 (n=20)	8,7±0,76	0,7±0,11*	9,4±0,56	1,8±0,06*	5,8±0,11	12,5±0,56
7 (n=20)	10,4±1,14*	0,7±0,10*	9,0±0,49	2,1±0,11	5,9±0,05	17,5±1,54*
10 (n=20)	9,3±0,92*	0,6±0,10*	9,4±0,37	1,8±0,15*	5,3±0,05*	12,9±0,88
14 (n=20)	9,5±1,33*	не определялось	9,8±1,12	1,7±0,22*	5,7±0,08*	13,1±0,84
17 (n=20)	10,3±1,29*	1,3±0,20*	6,6±0,48*	не определялось	5,6±0,05*	10,2±0,57
21 (n=20)	8,1±1,46	0,9±0,10*	9,9±1,59	2,1±0,43	5,9±0,18	12,2±0,87
Лечение						
7 (n=15)	5,0±0,86*	<u>0,6±0,09*</u>	9,6±0,61	1,1±0,13*	6,0±0,12	10,2±0,73
10 (n=15)	5,3±0,95*	<u>0,6±0,09*</u>	10,2±0,73	1,3±0,09*	6,1±0,13	5,3±0,95*
14 (n=15)	5,2±1,50	<u>0,5±0,05*</u>	11,2±1,20	1,6±0,27*	5,9±0,08	5,2±1,50
17 (n=15)	5,3±1,73	0,8±0,12*	13,0±1,87*	1,7±0,20*	<u>7,2±0,36*</u>	9,2±1,82
21 (n=15)	5,8±2,17	1,3±0,18*	15,8±2,62*	не определялось	<u>7,2±0,40*</u>	10,1±1,99

Примечание: здесь и далее: звездочками обозначены значимые изменения ($p < 0,05$) относительно интактных значений; подчеркнуты значимые изменения ($p < 0,05$) относительно 21 дня моделирования нефролитиаза.

уротелия (табл. 2). Так, к исходу третьей недели применения ЭГ активность ЛДГ по сравнению с показателями здоровых крыс увеличилась в 1,6 раза; ГГТ – в 1,2; НАГ – в 1,6 раза.

Таблица 2

Влияние 1% раствора натрия фитата на ферментативную активность в моче крыс на фоне экспериментального нефролитиаза

Дни	ЛДГ	ГГТ	НАГ
	U / мг креатинина в сутки		
Интактные Крысы (n=20)	0,30±0,021	0,22±0,011	8,3±0,32
Моделирование нефролитиаза			
7 (n=20)	0,34±0,020	0,23±0,016	6,1±0,55*
14 (n=20)	0,51±0,030*	0,28±0,025*	13,8±1,04*
21 (n=20)	0,48±0,039*	0,27±0,012*	12,9±0,94*
Лечение			
7 (n=15)	0,45±0,026*	<u>0,18±0,020</u>	<u>10,2±0,80*</u>
14 (n=15)	0,40±0,027*	не определялось	<u>9,2±0,95</u>
21 (n=15)	<u>0,33±0,04</u>	<u>0,13±0,037*</u>	<u>7,1±0,88</u>

Как известно, важным показателем, указывающим на развитие нефролитиаза, является активность процесса СРО в почечной ткани [5]. В наших экспериментах на пике развития экспериментальной патологии наблюдался мощный оксидативный стресс. Из таблицы 3 видно, что его главными признаками стали увеличение концентрации ТБРП в 4,4 раза и ослабление на 7,3% ак-

тивности ГПО, главного антиоксидантного энзима.

Весомым подтверждением возникновения в почках подопытных животных литогенных процессов стали результаты морфометрии. По всему периметру почечного сосочка, в просвете собирательных трубок и прилегающем интерстиции отмечалось наличие многочисленных кальциевых депозитов (21,4±4,03 в поле зрения), средний размер которых составил 16,5±1,68 мкм.

Таким образом, в результате трехнедельного применения этиленгликоля у всех животных индуцировался выраженный оксалатный нефролитиаз.

На этом фоне применение натрия фитата привело к облегчению течения заболевания. Так, с самого начала терапии наметилась тенденция к снижению концентрации оксалат-ионов в моче, которая выражалась в уменьшении данного показателя на 33-44% в течение первых двух недель введения препарата (табл. 1). Динамика изменений мочевого концентрации ионов кальция на протяжении курса терапии была достаточно стабильной, хотя отмечалась некоторая тенденция к снижению описываемого показателя. Концентрация фосфат-ионов в моче изменялась несколько иначе. Так, в течение первых двух недель лечения величина данного показателя держалась на исходном уровне, а затем наблюдалось ее увеличение в 1,6 раза к моменту окончания опыта.

Кроме того, был зафиксирован рост pH мочи крыс. Как следует из таблицы 1, за время применения натрия фитата он увеличился на 1,3 единицы относительно 21 дня, достигнув к заключительной неделе эксперимента нейтральных значений.

Следует также отметить, что в результате трехнедельного введения препарата наблюдалось значительное ослабление активности в моче маркерных ферментов. Величина экскреции всех трех энзимов в этот период поступательно снижалась, вследствие чего по завершению опыта она соответствовала уровню здоровых животных (табл. 2).

Изучение активности процесса СРО в почках крыс, прошедших курс экспериментальной терапии, показало, что зафиксированный на пике заболевания оксидативный стресс в значительной степени подавлялся (табл. 3). Это проявилось в трехкратном снижении концентрации ТБРП, нормализации активности СОД и ГПО, усилении на 8,9% активности КАТ, а также в увеличении ОАА на 6,7%.

Финальным подтверждением ослабления проявлений нефролитиаза явились результаты морфометрии, которые показали, что после применения фитата натрия количество кальций-позитивного материала в области почечного сосочка уменьшилось в 1,5 раза (14,2±2,00), а их размер – в 2,8 раза (5,9±0,41 мкм).

Хорошо известно, что интенсивность камнеобразования в почке напрямую зависит от степени пересыщения мочи литогенными ионами Ca^{2+} , PO_4^{3-} , $C_2O_4^{2-}$. Роль каждого из них в указанном процессе достаточно хорошо изучена и рассматривалась нами подробно [4-6]. Здесь же напомним, что катионы кальция – основной химический «инструмент» синтеза нерастворимых био-

Влияние 1% раствора натрия фитата на показатели свободно-радикального окисления в условиях экспериментального нефролитиаза

ТБРП (мкМоль)	ОПА%	КАТ%	СОД%	ГПО%	ОАА%
Здоровые крысы					
2,9±0,18 (n=15)	75,5±2,71 (n=15)	11,9±0,79 (n=15)	14,9±1,61 (n=15)	37,4±1,88 (n=15)	18,0±1,47 (n=15)
3 недели заболевания					
12,9±1,03* (n=18)	66,8±1,67* (n=19)	15,5±1,06* (n=20)	18,4±1,90 (n=21)	30,1±1,85* (n=19)	18,2±1,73 (n=21)
3 недели лечения					
4,2±0,27* (n=10)	82,5±1,64* (n=15)	24,4±1,60* (n=19)	14,2±0,89 (n=20)	33,6±1,74 (n=20)	24,9±3,12* (n=14)

Примечание: n – количество образцов гомогената почечной ткани, полученных из 10 почек декапитированных крыс.

минералов. Кроме того, кальций выполняет функцию мишени в кристаллической решетке для взаимодействия с модуляторами камнеобразования, что также обсуждалось ранее [4]. Учитывая это, понятно, что, связав ионы Ca²⁺, можно повлиять одновременно на несколько звеньев литогенеза, добившись тем самым благоприятного эффекта. Поэтому была поставлена задача изучить антилитогенную активность натрия фитата как вещества, обладающего способностью хелатировать кальций.

Трехнедельное употребление крысами 1%-го раствора ЭГ привело к развитию нефролитиаза, характерными признаками которого явились пересыщение мочи оксалат-ионами, закисление мочи, усиление активности маркерных ферментов повреждения почечного эпителия, развитие оксидативного стресса, а также отложение значительного количества кальциевых депозитов в почечной ткани.

В этих условиях натрия фитат продемонстрировал весьма ощутимые антилитогенные свойства, причем некоторые его эффекты оказались весьма неожиданными. Так, например, было зафиксировано уменьшение концентрации в моче оксалат-ионов, что, без сомнения, является положительным результатом проведенной терапии. Кроме того, на фоне введения исследуемого препарата наблюдалось некоторое увеличение концентрации в моче фосфат-ионов, что, по-видимому, можно объяснить неспецифической реакцией используемых в методике реагентов с фосфатными группировками самого фитата. Наконец, в процессе лечения не было зафиксировано существенного уменьшения мочевой концентрации ионов кальция, что, на первый взгляд, противоречит хелатирующим способностям фитатов. Однако, как известно, в основе любого хелатного комплекса находится ион металла, который связан с органической молекулой двумя типами связей – ковалент-

ными и водородными. Вместе с тем, кальций по своим основным свойствам слабее натрия, и видимо, его способность вытеснить последний из комплекса с фитат-ионом ограничена. Как следствие – низкая вероятность образования столь необходимых для хелатного комплекса ковалентных связей. Не исключено, что гораздо более важную роль может играть процесс образования водородных связей между ионами кальция, встроенными в грани кристаллической решетки апатита и вевеллита, и поляризованным атомом кислорода в фосфатных группировках фитата. В результате такого взаимодействия кристаллы теряют способность контактировать с отрицательно заряженными центрами молекул стимуляторов кристаллизации и проникать интерстициальное пространство тонкого отдела петли Генле, где происходит первичное камнеобразование, а также не осаждаются на бляшках Рэндалла в просвете собирательных трубок.

К положительным сторонам антилитогенного действия натрия фитата можно отнести нормализацию среды мочи. Учитывая, что образование оксалатов кальция различной гидратированности и их осаждение из пересыщенного раствора максимально активно происходит при значениях рН=4,5-7,0 [2], сдвиг рН мочи в слабощелочную сторону мог в определенной мере ослабить указанный процесс.

Кроме того, важным показателем уменьшения проявлений нефролитиаза под влиянием натрия фитата следует считать выраженное уменьшение активности маркерных ферментов, что указывает на восстановленные нормальной структуры и функции уротелия, а также подавление оксидативного стресса. Эти процессы традиционно принято считать взаимосвязанными, поэтому такой синергетический эффект вполне логичен. Вероятно, препарат оказывает протективное действие в отношении почечного эпителия вследствие связывания ионов металлов, подавляя тем самым цепную реакцию образования активных форм кислорода.

В конечном счете, описанные стороны действия натрия фитата привели к главному результату: количество кальциевых депозитов в почках по сравнению с контролем заболевания снизилось в 1,5 раза (14,2±2,00), а их размер – в 2,8 раза (5,9±0,41 мкм).

Таким образом, проведенное исследование показывает, что применение натрия фитата значительно облегчает течение экспериментального нефролитиаза за счет ослабления пересыщения мочи оксалат-ионами, нормализации рН мочи, восстановления структуры и функциональной активности уротелия, а также уменьшения количества и размеров почечных конкрементов.

ЛИТЕРАТУРА

- Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. и др. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза // Нефрология. – 2008. – Т. 12. №1. – С.69-74.
- Голованова О.А., Борбат В.Ф. Почечные камни. – М: Мед. книга, 2005. – 172 с.
- Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза // Нефрология. – 2008. – Т. 12. №4. – С.28-35.
- Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации // Нефрология. – 2009. – Т. 13. №1. – С.56-72.
- Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе // Нефрология. – 2009. – Т. 13. №4. – С.37-50.
- Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза // Нефрология. – 2009. – Т. 13. №1. – С.39-50.
- Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. – СПб.: Питер, 2000. – 384 с.
- Grases F, Garcia-Gonzalez R., Torres J.J., Llobera A. Effects of phytic acid on renal stone formation in rats // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1998. – Vol. 32. №4. – P.261-265.
- Marini M.A., Evans W.J., Morris N.M. Calorimetric and potentiometric studies on the binding of calcium by phytic acid // J Appl Biochem. – 1985. – Vol. 7. №3. – P.180-191.
- Ryall R.L. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria, and lessons from phylogeny // Urol. Res. – 2008. – Vol. 36. №2. – P.77-97.

Информация об авторах: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40, ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, кафедра фармакологии; e-mail: zharikov_a_u@mail.ru, Жариков Александр Юрьевич – доцент, к.б.н.; Зверев Яков Федорович – профессор, д.м.н.; Лампатов Вячеслав Витальевич – профессор, д.б.н.; Брюханов Валерий Михайлович – заведующий кафедрой, д.м.н.; Кудинов Алексей Владимирович – аспирант; Мотин Юрий Григорьевич – ассистент, к.м.н.

СТРУКТУРА МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА КОЖИ РАЗЛИЧНЫХ СОМАТОТИПОВ ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

Александр Александрович Гайдаш, Геннадий Петрович Чигодайкин, Юлия Викторовна Карачёва, Виктор Иванович Прохоренков, Валериан Георгиевич Николаев, Людмила Викторовна Синдеева, Оксана Николаевна Бабенко

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

Резюме. Методом атомно-силовой микроскопии изучены структура и физические свойства внеклеточного матрикса дермы, у лиц, относящихся к различным соматотипам. Выявлены особенности межклеточного вещества кожи, зависящие от типа конституции, обусловленные вариациями в структуре пор и вязкости интерстициальной жидкости.

Ключевые слова: кожа, внеклеточный матрикс дермы, конституция человека, атомно-силовая микроскопия

THE STRUCTURE OF INTERCELLULAR SKIN MATRIX OF DIFFERENT HUMAN SOMATOTYPES ACCORDING TO ATOMIC-FORCE MICROSCOPY

A.A. Gaidash, G.P. Chigodaykin, Yu.V. Karacheva, V.I. Prokhorenkov, V.G. Nikolaev, L.V. Sindeeva, O.A. Babenko
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

Summary. The structure and physical properties of extracellular matrix of derma have been studied by the method of atomic-power microscopy in the persons referred to various constitution. Features of intercellular substance of the skin depending on the type of the constitution, caused by variations in structure of pores and viscosity of interstitium liquids have been revealed.

Key words: skin, extracellular matrix of derma, human constitution, atomic-force microscopy.

Как известно, внеклеточный матрикс дермы состоит из волокон коллагена I типа, погруженных в гель, образованный протеогликанами (в основном кислыми гликозаминогликанами) и водой. В состав нативного коллагена входит связанная вода, составляющая около 2/3 (или ~66%) от полной массы, что и предопределяет гипергидратированное состояние межклеточного вещества. Нитчатые макромолекулы протеогликанов образуют сетевидные структуры, стенки которых, формируют нанопоры, структурирующие интерстициальную жидкость. Значение физико-химических свойств тканевой жидкости (подвижность, поверхностное натяжение, адгезивность и т.п.) в механизмах патологических состояний является мало изученной проблемой. Ранее нами показано, что матриксная вода, большая часть которой в норме входит в состав коллаген-протеогликановых интерфейсов [2,3,4], при буллезных дерматозах, может стать источником объемной фазы отечной жидкости [7,8]. В этих исследованиях не учитывались индивидуальные конституциональные особенности пациентов. Понимая, что тонкая структура кожи, контролируется генетически, мы решили проверить простирается ли этот механизм детерминирования на супрамолекулярный уровень организации внеклеточного матрикса дермы. В соответствии с этим был подобран и объект исследования – образцы кожи, биопсированные у здоровых лиц, соматотипы, которых охарактеризованы стандартизированными антропометрическими показателями.

Цель: изучить взаимосвязь между структурными особенностями внеклеточного матрикса здоровой кожи и антропологической конституцией человека.

Материалы и методы

Всего обследовано 125 белокожих юношей в возрасте 17-20 лет. Антропометрическое обследование проведено по методике В.В. Бунака [6] с последующим расчетом абсолютного количества жировой, мышечной и костной тканей по формулам J. Matiegka [12]. Соматотип определяли методом Z. Rees - H. Eysenck [13] по формуле: $L*100 / D_{th}^*6$, где L – длина тела (см), D_{th} – поперечный диаметр (см) грудной клетки. Юноши, имеющие величину данного индекса более 106, отнесены к астеническому соматотипу, значения, лежащие в пределах от 96 до 106, соответствовали нормостеническому соматотипу. У юношей, чей индекс был менее 96,

тип телосложения определен как пикнический. Выбор выше обозначенной методики соматотипирования обусловлен ее универсальностью – опыт различных исследований показывает возможность использования ее независимо от пола, возраста и этнической принадлежности [14]. У 17 обследуемых (10 юношей астенического, 9 – нормостенического и 7 – пикнического соматотипов) на основании информированного согласия и наличия разрешающих документов этического комитета Красноярского государственного медицинского университета были взяты образцы кожи. Биопсию производили в межлопаточной области, используя проводниковую анестезию лидокаином. Структурные характеристики межклеточного матрикса изучены методом атомно-силовой микроскопии (AFM-сканирование) на базе зондовой нанолaborатории NTEGRA Prima. Выбор метода AFM обусловлен, прежде всего, высокой разрешающей способностью (в пределах 1 нм). При этом процедура приготовления образцов минимальна, что практически исключает появление артефакциальных изменений, обусловленных пробоподготовкой. Однако главным достоинством AFM является возможность проводить локальные адгезиометрические испытания, что дает информацию об уровне гидратации, вязкости и смачиваемости достаточно точно позиционированных тканевых структур [13]. AFM-сканирование осуществлено со стороны дермы без предварительной фиксации образцов контактным методом на воздухе с помощью кремниевых зондов серии CSG10 (радиусом закругления 10 нм) в условиях постоянной силы и высоты с частотой развертки 1,56 Гц. Локальную адгезиометрию проводили методом силовой спектроскопии.

Значимость различий средних значений морфометрических и адгезионных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$ [9].

Результаты и обсуждение

Обследованные юноши распределились по соматотипам следующим образом. Астенический тип регистрировался существенно ($p<0,001$) чаще других – 79 (63,2%) наблюдений. У 33 (26,4%) юношей выявлен нормостенический соматотип. Пикнический соматотип имели 13 юношей (10,4%). В таблице 1 представлены антропометрические характеристики и компонентный

Антропометрическая характеристика и состав тела представителей различных соматотипов

Параметры	Астеники (n=79)	Нормостеники (n=33)	Пикники (n=13)	Значимость различий
Длина тела, см	178,94±0,83	178,67±1,30	176,46±1,89	нет
Масса тела, кг	64,50±1,11	71,63±1,95	87,55±4,65	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3,2-3} < 0,001$
Средняя жировая складка, мм	3,44±0,17	3,83±0,39	7,70±0,97	$p_{1-2,2-3} < 0,001$; p_{1-2} - нет
Диаметр плеч, см	36,25±0,25	37,52±0,44	38,35±1,33	$p_{1-2,1-3} < 0,01$; p_{2-3} - нет
Диаметр таза, см	28,39±0,25	29,14±0,52	30,27±0,97	$p_{1-3} < 0,05$; $p_{1-2,2-3}$ - нет
Поперечный диаметр грудной клетки, см	26,85±0,17	29,88±0,24	33,07±0,72	$p_{1-2,1-3,2-3} < 0,001$
Обхват грудной клетки, см	87,95±0,62	93,00±0,91	105,04±2,28	$p_{1-2,1-3,2-3} < 0,001$
Жировая масса, кг	8,32±0,46	9,74±1,12	21,12±3,07	$p_{1-3,2-3} < 0,001$; p_{1-2} - нет
Мышечная масса, кг	32,01±0,65	34,83±1,03	37,58±1,28	$p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$; p_{2-3} - нет
Костная масса, кг	11,44±0,19	12,38±0,28	13,47±0,56	$p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,1$

состав юношей разных соматотипов. По длине тела соматотипических различий выявлено не было. При этом масса тела отличалась существенно, достигая максимальных значений у пикников. Увеличение массы тела обусловлено повышенными значениями всех тканевых компонентов сомы, но в большей степени за счет чрезмерного развития жировой ткани у представителей пикнического соматотипа.

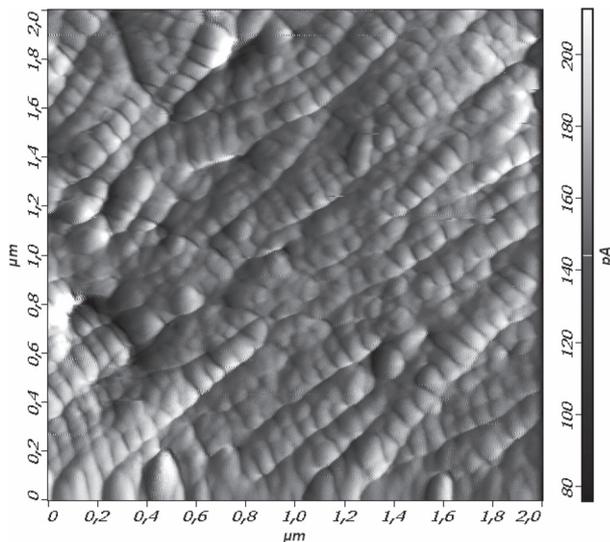


Рис. 1. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи нормостеника. Размер скана 2000 нм. Изображение коллагеновых фибрилл. Четко определяется поперечная исчерченность фибрилл (D-периодичность) с размером периодов 65-67 нм.

На рисунках 1 и 2 представлены AFM-сканы межучасточного вещества здоровой кожи нормостеников, на которых видны неизменные коллагеновые волокна с четко просматриваемой D-периодичностью. Размер периодов (доменов) колебался в пределах 61-66 нм, что согласуется с данными рентгенструктурного анализа [20]. Наружная поверхность коллагеновых фибрилл в области главных участков выпуклая с хорошо выраженными скатами, направленными в стороны узких участков. Домены коллагеновых волокон выступают над поверхностью в виде ступенек высотой до $50 \pm 2,8$ нм. Ступенчатость поверхности, как мы полагаем, обусловлена поперечным сдвигом в расположении нитей тропоколлагенов относительно короткой оси фибрилл. Средние значения показателей адгезионных сил в области главных участков D-периодов колеблются в пределах 45-82 наноньютонов (нН) (табл. 2). Показатель адге-

зионных сил в интерстициальных пространствах межклеточного матрикса, образованных расщелинами между коллагеновыми волокнами колеблется в пределах 90-110 нН (табл. 2). Это означает, что в интерстициальных щелях межклеточного матрикса находится достаточно вязкая жидкость, удерживающая жидкую воду в интерстиции.

Важной структурной особенностью межучасточного вещества в здоровой коже является наличие пор (рис. 2). Размеры пор колеблются в пределах от 25 нм до 100-250 нм. Характерной морфологической особенностью пор является отсутствие структурированной стенки. Фактически поры представлены дырчатыми дефектами, уходящими вглубь. Края дефектов по физическим свойствам и, в

частности, по степени плотности межучасточного вещества существенно отличаются от остального протяжения интерстициального пространства. На это указывают существенное ($p < 0,05$) уменьшение значений показателей адгезионных сил в краях нанопоровых образований ($28,8 \pm 1,4$ нН) и в области дна $33,3 \pm 1,2$ нН. Такое соот-

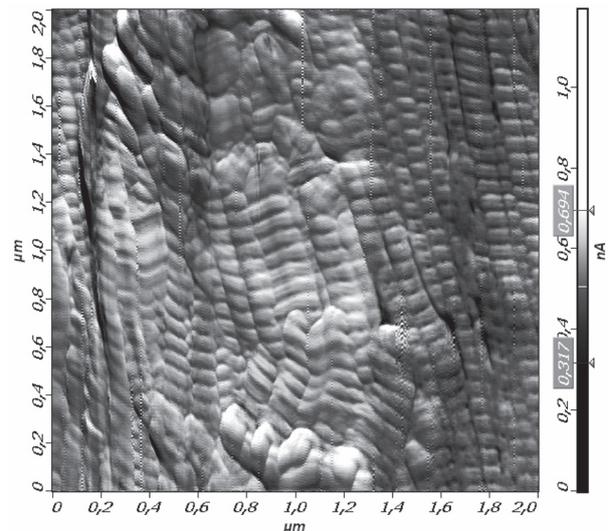


Рис. 2. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи нормостеника. Размер скана 2000 нм. Демонстрируются щелевидные пористые структуры внеклеточного матрикса.

ношение показателей адгезионных сил свидетельствуют о том, что стенка пор образована менее смачиваемой поверхностью (возможно, за счет большей полимеризации протеогликанов), а дно пор, которое в анатомическом отношении является интерстицием, образовано рыхлой фазой межучасточного вещества с подвижными молекулярными связями. Указанные структурные особенности и соотношения показателей адгезионных сил свидетельствуют о том, что данные структуры являются достаточно устойчивыми нанопористыми образованиями, обладающие высокой пластичностью и за счет развитой поверхности создают условия для интенсивных метаболических процессов. Поры выявляются не во всех участках кожи, что, по-видимому, обусловлено их коллабированием с последующим слипанием и сливанием с межучасточным веществом.

На рисунках 3 и 4 приведены AFM-сканы межучасточного вещества кожи астеника. По данным морфометри-

Таблица 2
 Параметрическая характеристика внеклеточного матрикса дермы различных соматотипов по данным атомно-силовой микроскопии

Параметры	Группа 1 Нормостеники (n=9)	Группа 2 Астеники (n=10)	Группа 3 Пикники (n=7)	Значимость различий
Размер домена, нм	64,8±2,1	73,7±2,8	58,1±1,2	$p_{1,2,3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$
Толщина коллагеновых фибрилл, нм	66,5±1,8	157,2±9,3	86,2±2,2	$p_{1,2,3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Адгезионные силы на поверхности коллагеновых фибрилл, нН	83,4 ± 1,1	44,9 ± 2,9	194,2±7,7	$p_{1,2,3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Адгезионные силы интерстициальной жидкости, нН	73,8±4,2	36,4 ± 1,8	230,8±10,9	$p_{1,2,3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Диаметр пор, нм	175,2±10,3	267,6 ± 4,9	90,6±7,8	$p_{1,2,3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,01$
Численная плотность пор на 10 мкм ²	22,0±1,1	16,0±0,5	35,0±0,8	$p_{1,2} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,01$

ческих исследований у астеников размер доменов и толщина коллагеновых волокон существенно больше, чем у нормостеников (табл. 2). Это свидетельствует о том, что у астеников интенсивность процессов экстрацеллюлярного синтеза коллагеновых волокон выше, чем у нормостеников. При этом в доменной структуре коллагеновых волокон появляется избыточность фибрилл, что делает данную систему менее устойчивой. Главной структур-

астеников, мы полагаем, что повышенное детритообразование обусловлено повышенным (в сравнении с нормостениками) уровнем процессов ремоделирования коллагеновых волокон. Это неизбежно сопровождается накоплением «отходного» материала что, безусловно, уменьшает скорость утилизации детрита и увеличивает риск закупорки наноканалов. С помощью морфометрического анализа выявляются статистически значимые различия в численной плотности пор, размеров и плотности их стенок. Так, у астеников показатель численной плотности на 10 мкм² безволоконистой поверхности внеклеточного матрикса значимо меньше, чем у нормостеников. При этом диаметры пор у астеников существенно выше (табл. 2). Имеются и некоторые морфологические нюансы в форме пористых структур внеклеточного матрикса астеников. Это вытянутые, достаточно широкие каналы, которые расположены преимущественно в расщелинах между коллагеновыми волокнами. Наноканалы идут по ходу коллагеновых фибрилл, которые как бы облегают и сдавливают их. Стенки парафибрилярных наноканалов образованы коллагеновыми волокнами, что делает их достаточно упругими и уменьшает риск коллабирования. Очевидно, что коллагеновые фибриллы выполняют роль матрицы, определяющей не только ход в, но структурные, механические и поверхностные

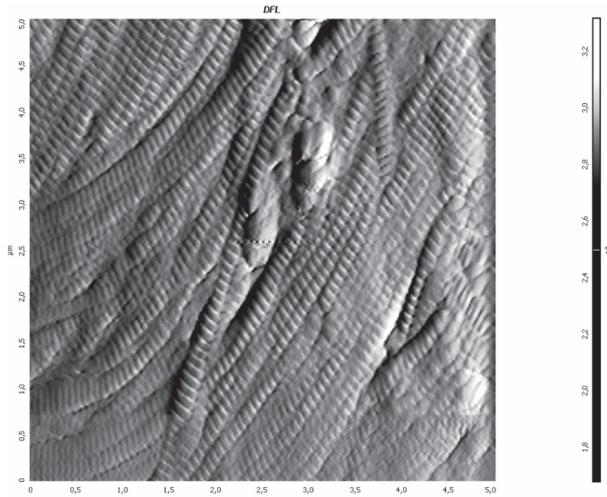


Рис. 3. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи астеника. Размер скана 5000 нм. Демонстрируется «обнаженный» участок коллагеновых фибрилл.

ной особенностью внеклеточного матрикса кожи астеников является большая обнаженность коллагеновых фибрилл, что может быть обусловлено менее толстой пленкой интерстициальной жидкости, покрывающей волокна. Показатели адгезионных сил, снятые с поверхности коллагеновых фибрилл астеников статистически ниже, чем у нормостеников и колеблются в пределах 36-65 нН (табл. 2). Одновременно с этим падает уровень адгезионных сил интерстициальной жидкости до 70-85 нН (табл. 2). Таким образом, межзучное вещество астеников отличается более гидрофобной поверхностью коллагеновых фибрилл и менее вязкой интерстициальной жидкостью, в сравнении с нормостениками.

В структурном отношении пористые образования внеклеточного матрикса кожи астеников схожи с таковыми у нормостеников. Однако обращает на себя внимание повышенное содержание частиц детрита в просвете наноканалов. Учитывая выявленную избыточность фибриллярной массы во внеклеточном матриксе

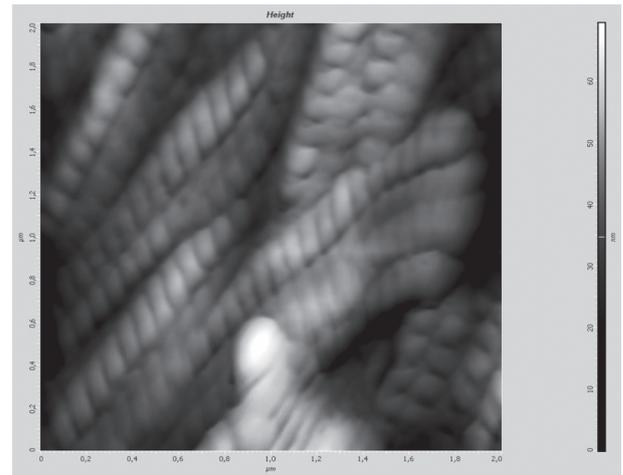


Рис. 4. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи астеника. Размер скана 2000 нм. Демонстрируется парафибрилярные пористые структуры во внеклеточном матриксе.

свойства стенок каналов. Увеличение размеров на фоне снижения численной плотности пористых структур мы рассматриваем как адаптивную реакцию, когда в ситуации относительного дефицита объема поровых пространств внеклеточный матрикс реагирует увеличением диаметра интерстициальных каналов. Очевидно, что скорость гидродинамических течений в таких условиях будет выше. И, поскольку топологическая ориентация щелевидных пор определяется ходом коллагеновых волокон, положение которых в коже достаточно упорядочено, столь же упорядоченно располагаются и интерстициальные каналы.

На рисунках 5 и 6 приведены AFM-сканы внеклеточного матрикса дермы пикников. По данным морфометрических исследований у пикников в сравнении с астениками наблюдается статистически значимое уменьшение размера доменов и толщины коллагеновых волокон (табл. 2). Это означает, что у пикников интенсивность процессов внеклеточной самосборки коллагеновых во-

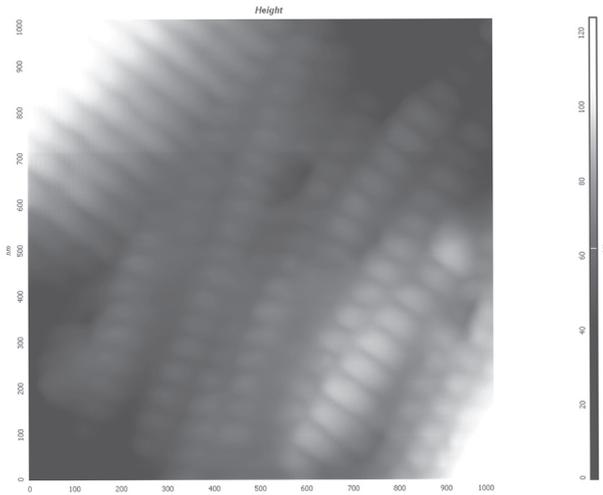


Рис. 5. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи пикника. Размер скана 2000 нм. Демонстрируется смазанность рисунка поверхности коллагеновых фибрилл за счет толстого слоя интерстициальной вязкой жидкости.

локон ниже, чем у астеников. Снижение интенсивности коллагенообразования с одной стороны способствует разрыхлению внеклеточного матрикса, а с другой – предопределяет уменьшение интенсивности мембранообразования. У пикников показатели адгезиометрии поверхности коллагеновых фибрилл и интерстициальной жидкости существенно выше, чем у нормостеников (табл. 2). Это свидетельствует о том, что интерстициальная жидкость у пикников более вязкая. Тканевая жидкость формирует на поверхности коллагеновых волокон гидрофильную достаточно толстую пленку, вследствие чего при АФМ-сканировании изображение контуров фибрилл становится размытым (рис. 5). Принципиально важны соотношения вариации форм, размеров и численной плотности пористых структур. Как свидетельствуют результаты морфометрических исследований, диаметры пор у пикников существенно меньше, чем у астеников. Это значит, что на фоне повышенного уровня межмолекулярных сил и взаимного притяжения стенки малоразмерных пор будут склонны к слипанию. В такой ситуации в порядке компенсации внеклеточный матрикс реагирует увеличением их численной плотности (табл. 2). Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что у пикников пористые структуры в основном представлены округлыми каналами, уходящих вглубь внеклеточного матрикса (рис. 6). При этом нет жесткой привязанности к коллагеновым во-

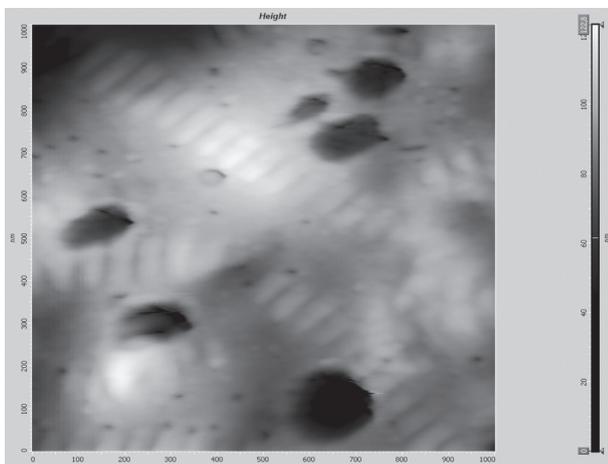


Рис. 6. Атомно-силовая микроскопия здоровой кожи пикника. Размер скана 1000 нм. Демонстрируются поры внеклеточного матрикса.

локнам, что делает их пространственное расположение менее упорядоченным. Указанное соотношение морфометрических параметров пористых структур свидетельствует о том, что во внеклеточном матриксе пикников скорость гидродинамических течений в сравнении с астениками будет ниже, поры будут склонны к схлопыванию, а пространственное расположение интерстициальных каналов будет более хаотичным.

Выявленные структурные особенности межклеточного матрикса кожи у различных соматотипов свидетельствуют о том, что у астеников в сравнении с нормостениками, более интенсивный коллагеногенез, а сформировавшиеся коллагеновые волокна имеют более гидрофобную поверхность. Интерстициальная жидкость у астеников менее вязкая. В целом во внеклеточном матриксе астеников формируются более крупные поры, численная плотность которых статистически значимо меньше, чем у индивидов всех других соматотипов. Вышеприведенные адгезио- и морфометрические показатели свидетельствуют о том, что во внеклеточном матриксе астеников уровень сил межмолекулярных взаимодействий понижен. Это может служить фундаментальной предпосылкой для формирования у астеников более подвижного межклеточного вещества, а сопряженность пор с фибриллярными матрицами упорядочивает пространственное расположение пористых образований во внеклеточном матриксе. Известно, что в ультратонких каналах, стенки которых имеют гидрофобную поверхность, вода отличается меньшей вязкостью в сравнении с водой, находящейся в ультратонких каналах, стенки которых имеют более гидрофильную поверхность [17,19]. В таких условиях, безусловно, увеличивается скорость гидродинамических течений [18], а в условиях хорошей пространственной организованности наноканалов, эти потоки становятся достаточно упорядоченными. В подвижной тканевой среде очаги деструкции более склонны к разделению, а относительно упорядоченная сеть широких наноканалов делает более предсказуемыми адреса «конечных станций», куда доставляются мигрирующие микроорганизмы, антигены, цитокины и другие субстанции. Необходимо иметь в виду и обнаруженную у астеников избыточность фибриллярной массы в доменной структуре коллагеновых волокон. Это означает, что в составе таких фибрилл могут появляться незрелые нити тропоколлагена, дефектно встроенные в надмолекулярную структуру коллагеновых волокон. Последствия подобных структурных девиаций очевидны – на фоне интенсивных процессов коллагенообразования, продуцирующих волокна с повышенной вероятностью структурных сбоев, изолирующая способность внеклеточного матрикса будет пониженной. В этой связи отметим, что у астеников инфекционные процессы и токсические поражения кожи достаточно быстро и широко генерализуются. В частности у мужчин астеников чаще регистрируются микозы стоп, полосовидная атрофия, витилиго, пигментные невусы [15]. Также у мужчин астеников чаще встречается скрытое течение сифилиса. Вместе с тем, у индивидов этого соматотипа при вторичном сифилисе чаще отмечаются пустулезные высыпания [6,16].

У пикников, все как бы наоборот: коллагеновые волокна покрыты более вязкой интерстициальной жидкостью, которая в большей мере, чем у других соматотипов, структурирована мелкими порами. Принципиально важной структурной особенностью пор у пикников является их относительная разобщенность с фибриллярным аппаратом внеклеточного матрикса. Повышение вязкости интерстициальной жидкости означает и рост сил межмолекулярного взаимодействия. Это, конечно же, способствует коллабированию внеклеточного матрикса, спадению пор, стенки которых за счет большей гидрофильности будут более вязкими и проницаемыми. В такой ситуации скорость гидродинамических течений во внеклеточном матриксе будет снижаться, стенки пор слипаться, мигрирующие частицы будут агрегировать-

ся. Тканевые структуры внеклеточного матрикса реагируют на увеличение вязкости среды вполне адекватно: усиливают количество пористых структур и за счет менее интенсивного коллагеногенеза делают матрикс более рыхлым. Все это, конечно же, является компенсаторными реакциями, нивелирующими гипервязкость внеклеточного матрикса. В целом движение жидкости в нанопористых структурах внеклеточного матрикса пикников, по-видимому, более замедленно и менее упорядочено. Это создает фундаментальные предпосылки для отграничения патологических процессов, генерализация которых может быть менее предсказуемой. В вязкой среде очаги деструкции более склонны к слиянию, чем к разделению, а клеточные элементы в большей мере будут адгезироваться как к поверхностям волокнистых структур, так и к друг к другу. Возможно, что повышенная адгезия клеток предопределяет более тяжелое течение псориаза у пикников [10], а наклонность к слиянию очагов деструкции обуславливает формирование одиночных, но крупных абсцедирующих поражений кожи.

Таким образом, выявленные особенности структуры и физических свойств внеклеточного матрикса у индивидов различных соматотипов в условиях нормы, как мы полагаем, могут определять динамику и характер рисков при развитии патологических процессов. Так у астеников эти риски в основном обусловлены высокими скоростями, но более определенным характером генерализации. У пикников, напротив, – низкими скоростями и генерализацией патологических процессов в условиях большей неопределенности.

В заключение заметим, что чаще всего особенности течения дерматозов и инфекций у индивидов с различными соматотипами связывают с особенностями стро-

ения и функционирования иммунной системы, с особенностями липидной структуры лимфоцитов [5,11]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что вариации в уровнях вязкости внеклеточного матрикса и его пористости, могут обуславливать различия в уровнях интенсивности циркуляции тканевой жидкости и вообще транспортных процессов в дерме у индивидов разных соматотипов. Мы полагаем, что интенсивность и организованность гидродинамических течений в большей мере, чем принято считать, влияет на динамику распространения в коже микроорганизмов, токсических субстанций, а также клеточных элементов, участвующих в ответных иммунных реакциях. В конечном итоге все это и определяет скорость развития патологических процессов, характер генерализации, и, конечно же, выраженность и особенности клинических проявлений дерматозов.

Таким образом, внеклеточный матрикс кожи подвержен закономерной структурной изменчивости у различных анатомических соматотипов, что указывает на генетическую детерминированность данной варибельности. Выявленные вариации структурной организации межклеточного матрикса могут иметь важное значение в патогенезе кожных заболеваний и в частности в механизмах распространения микроорганизмов, антигенов и других субстанций в дерме. Использование исследовательских нанотехнологий (среди них метод атомно-силовой микроскопии является ключевым) позволяет выявить вариации в тонкой структуре межклеточного матрикса, что, безусловно, будет способствовать углубленному пониманию фундаментальных проблем антропологической дерматологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М.-Л.: Госмедиздат, 1941. – 222 с.
2. Габуда С.П., Гайдаш А.А., Вязовая Е.А. Структура коллагена и разупорядоченность водной подсистемы в фибриллярных белках // Биофизика. – 2005. – Т. 50. №2. – С.231-235.
3. Габуда С.П., Гайдаш А.А., Дребуцак В.А., Козлова С.Г. Уточнение данных ЯМР о структуре связанной воды в коллагене с помощью сканирующей калориметрии // Журнал структурной химии. – 2005. – Т. 46. №6. – С.1169-1171.
4. Габуда С.П., Гайдаш А.А., Дребуцак В.А., Козлова С.Г. Физические свойства и структура связанной воды в фибриллярных белках коллагенового типа по данным сканирующей калориметрии // Письма в ЖЭТФ. – 2005. – Т. 82. №9. – С.697-700.
5. Казакова Т.В. Изменчивость структурно-метаболических параметров иммунокомпетентных клеток женщин разных соматотипов: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Красноярск, 2000. – 21 с.
6. Карачёва Ю.В. Эпидемиологические, клинические, иммунологические и морфологические характеристики вторичного сифилиса с пустулезными проявлениями: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Красноярск, 2002. – 20 с.
7. Карачёва Ю.В., Прохоренков В.И., Гайдаш А.А. и др. Коллаген-протеогликановый комплекс кожи при акантолитической пузырьчатке по данным атомно-силовой микроскопии и ИК-спектроскопии // Вестн. дерматол. и венерол. – 2009. – №24. – С.12.
8. Карачёва Ю.В., Прохоренков В.И., Гайдаш А.А. и др. Ультраструктурные и иммуногистохимические изменения кожи у больных герпетическим дерматитом Дюринга // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – №3. – С.62-65.
9. 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.
10. Максименко В.Г. Соматотипологическая оценка проявлений псориаза у мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2007. – 27 с.
11. Маркова Е.В., Фефелова Л.Б., Николаев В.Г. и др. Тип телосложения и иммунологические параметры здорового человека // Сб. актуальные вопросы биомедицинской и клинической антропологии. – Красноярск, 1996. – С.25-26.
12. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. – М.: Наука, 2006. – 248 с.
13. Мионов В.Л. Основы сканирующей зондовой микроскопии. – М.: Техносфера, 2005. – 320 с.
14. Николаев В.Г., Николаева Н.Н., Синдеева Л.В., Николаева Л.В. Антропологическое обследование в клинической практике. – Красноярск: Изд-во ООО «Версо», 2007. – 173 с.
15. Хендогина Я.О. Физический статус и заболевания кожи учащихся в зависимости от возрастного периода и типа телосложения: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Красноярск, 2008. – 23 с.
16. Шерин С.Н. Социально-гигиенические, эпидемические и патогенетические характеристики скрытого сифилиса в Енисейском регионе Восточной Сибири: Автореф. дис.... канд. мед. наук. – Красноярск, 2003. – 25 с.
17. Goertz M.P., Houston J.E., Zhu X.-Y. Hydrophilicity and the viscosity of interfacial water // Langmuir. – 2007. – Vol. 23. – P.5491-5497.
18. Li T.-D., Gao J., Szoszkiewicz R., Landman U., Riedo E. Structured and viscous water in subnanometer gaps // Phys. Rev. – 2007. – VOL. B 75. – P.115-415.
19. Major R.C., Houston J.E., McGrath M.J., et al. Viscous water meniscus under nanoconfinement // Phys. Rev. Lett. – 2006. – Vol. 96. – P.177-803.
20. Orgel J.P., Miller A., Irving T.C., Wess Tim J. Recent insights into the three dimensional molecular packing structure of native type I collagen // Fibre diffraction Review. – 2002. – Vol. 10. – P.40-50.

Информация об авторах: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: 544442@mail.ru, Гайдаш Александр Александрович – профессор, д.м.н.; Чигодайкин Геннадий Петрович – ассистент; Карачёва Юлия Викторовна – доцент, к.м.н.; Прохоренков Виктор Иванович – заведующий, профессор, д.м.н.; Николаев Валериан Георгиевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Синдеева Людмила Викторовна – доцент, к.м.н.; Бабенко Оксана Николаевна – старший научный сотрудник

**ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ
ВТОРИЧНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ**

Владимир Анатольевич Бычковских

(Челябинская государственная медицинская академия, ректор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. И.И. Долгушин,
кафедра хирургических болезней и урологии, зав. – д.м.н., проф. В.Н. Бордуновский)

Резюме. Оценивали показатели гуморального и клеточного звена иммунитета у 20 больных на 2-3, 9-12 сутки послеоперационного периода, получавших наряду со стандартным лечением иммуномодулятор – синтетический дипептид – γ -Glu-L-Trp. Исследовался популяционный спектр лимфоцитов, уровень сывороточных цитокинов, показатели гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета с использованием проточного цитофлуориметра «Epics XL» (Beckman Conetck, США), тест-систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), автоматического анализатора Personal Lab, Италия и стандартных методик. Комплексное лечение способствовало нормализации формулы крови, статистически значимому снижению лейкоцитоза, увеличению лимфоцитов, Т-хелперов (CD3⁺ CD4⁺), Sum T-лимфоцитов, снижению регуляторных молекул – C5- α и ИЛ-8, снижению С-реактивного белка, что свидетельствует о затухании воспалительного процесса и о положительном влиянии синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp на иммунитет больных.

Ключевые слова: пиелонефрит, единственная почка, оперативное лечение, иммунитет, иммунотерапия.

**HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY SIGNS IN PATIENTS WITH CHRONIC SECONDARY PYELONEPHRITIS
OF SOLE KIDNEY IN COMPLEX TREATMENT**

V.A. Bychkovskikh

(Chelyabinsk State Medical Academy)

Summary. We estimated humoral and cellular signs of immunity in 20 patients who were given immunomodulator – synthetic dipeptide – γ -Glu-L-Trp in addition to standard treatment on 2-3-rd days, and on 9th-12th days of postoperative period. Lymphocyte population spectrum, cytokine serum level, humoral and phagocytic immunity links indices were investigated with the help of flow cytofluorimeter “Epics XL” (Beckman Conetck, USA), test-system “Cytokine” (St. Petersburg), automatic analyzer Personal Lab., Italy and standard techniques. Complex treatment promoted blood analysis normalization, trustworthy leukocytosis decrease, lymphocytes, T-helpers (CD3⁺, CD4⁺), SumT-lymphocytes increase; regulatory molecules-C5- α and IL-8 decrease, and also C-reactive protein decrease, that shows inflammatory process decay and positive synthetic dipeptide – γ -Glu-L-Trp influence on patient’s immunity.

Key words: pyelonephritis, sole kidney, operative treatment, immunity, immunotherapy.

Актуальность выбранной темы обусловлена, прежде всего, тем, что хронический пиелонефрит единственной почки является ее самым распространенным заболеванием и диагностируется у 56,5-87,0% лиц с единственной почкой. Встречается в любом возрасте и наиболее часто – в трудоспособном. Характеризуется затяжным, часто рецидивирующим течением, что объясняется многими причинами, в том числе иммунным дисбалансом. Данные о иммунном статусе больных хроническим пиелонефритом единственной почки малочисленны, противоречивы [3,4,8].

При obstructивных формах хронического пиелонефрита единственной почки нередко требуется оперативное лечение. Совершенствование антибактериальной терапии и хирургической техники не предотвращает операционную травму и способствует прогрессированию исходной иммунной недостаточности. Для консервативного лечения чаще всего используется антибактериальная терапия, противовоспалительные препараты и редко иммунотерапия [5,7,8,9].

Однако, несмотря на многообразие консервативных методов лечения, лекарственных средств, использование современной малоинвазивной хирургической техники, результаты лечения нельзя назвать удовлетворительными. Полное выздоровление происходит не так часто, и у больных формируется достаточно стойкий дисбаланс компонентов иммунной системы, что приводит к развитию неадекватного реагирования на оперативное вмешательство [2,3,8,11,12].

В связи с этим актуальным является применение иммуномодуляторов с целью профилактики вторичной иммунной недостаточности в послеоперационном периоде [1,6,7,8,12].

Основной целью исследования было изучение клеточного и гуморального иммунитета и оценка эффективности комплексного лечения больных с хроническим пиелонефритом единственной почки в раннем по-

слеоперационном периоде.

Материалы и методы

Проведено обследование 20 больных (11 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 18 лет до 60 лет с obstructивным хроническим пиелонефритом единственной почки. Иммунологическое исследование проводили при поступлении в стационар на 2-3 сутки и 9-12 сутки с момента хирургического лечения.

Критериями включения были наличие признаков хронического вторичного пиелонефрита единственной почки, показания для оперативного лечения, добровольное информированное письменное согласие больного на операцию и использование в послеоперационном периоде иммунотерапии.

Обследование больных включало оценку популяционного спектра лимфоцитов, определение уровня сывороточных цитокинов, показателей гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета.

Субпопуляции иммунокомпетентных клеток определяли на проточном цитофлуориметре «Epics XL» (Beckman Conetck, США) с использованием гомогенного гейтирования по показателям светорассеивания.

Для определения цитокинового профиля периферической крови (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-РАИЛ-1, ИНФ- γ) использованы соответствующие тест-системы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Функциональное состояние фагоцитарного звена иммунитета оценивали в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте, по фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарному числу, интенсивности фагоцитоза. Уровень Ig A, Ig M и Ig G определяли методом иммунодиффузии по Манчини, ЦИК-методом осаждения полиэтиленгликолем.

Определение гемолитической активности комплемента (CH50) в сыворотке крови проводили методом

титрования по 50% гемолизу. Концентрацию компонентов комплемента С3а, С5а проводили с использованием соответствующих тест-систем для НФА-диагностики производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) с использованием автоматического анализатора Personal Lab, Италия.

Определение лизосомальной активности нейтрофилов крови проводили по методике И.С. Флейдлин (1986).

Всем больным по показаниям проведено плановое оперативное лечение. В послеоперационном периоде больным на фоне традиционной фармакотерапии (антибактериальная, инфузионная терапия, пентоксифиллин, канефрон) назначали иммуномодулятор синтетический дипептид – γ -Glu-L-Trp (Россия) по 100 мкг со 2-3 дня после хирургического вмешательства ежедневно, через 24 часа, в течение 5 дней. Результаты оценивали на 9-12 день после операции.

Об эффективности терапии судили на основании клинико-лабораторных данных и результатов изучения динамики показателей иммунитета.

При статической обработке полученного материала применяли непараметрический критерий Манна-Уитни с поправкой Йейтса, если условия нормальности распределения не выполнялись. При анализе качественных таблиц сопряженности с вычислением χ^2 или одностороннего критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$, математическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 Excel 7.0.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных пиелонефритом единственной почки на 2-3 сутки после оперативного вмешательства значительно изменена формула крови. Так отмечается лейкоцитоз, отсутствие базофилов, высокий уровень гранулоцитов в сравнении с контрольной группой. Отмечается также тенденция к повышению количества нейтрофилов и снижению количества моноцитов, лимфоцитов (табл. 1). Содержание острофазного белка – СРБ в этот период у обследованных больных был статистически значимо выше ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии воспалительного процесса.

В послеоперационном периоде при комплексном лечении на 9-12 сутки у больных статистически значимо снижалось количество гранулоцитов и лейкоцитов ($p < 0,05$).

Таким образом, на-

значение синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp оказывало нормализующее действие на формулу крови. Кроме того, в послеоперационном периоде (на 9-12 сутки) статистически значимо снизилось содержание СРБ в сравнении с 2-3 сутками после операции ($p < 0,05$).

Влияние синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp на состояние иммунной системы оценивали по уровню главных клеток приобретенного иммунитета. Результаты проведенного исследования показали, что на 9-12 сутки после операции и приема иммуномодулятора у больных пиелонефритом единственной почки статистически значимо снижалось содержание В-лимфоцитов ($p < 0,05$). Известно, что главной функцией В-лимфоцитов в адаптивном иммунитете является их антителопродуцирующая способность. На 9-12 сутки после операции и приема синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp отмечалась тенденция к увеличению Ig A, снижению Ig M и отсутствовало влияние на содержание Ig G. Ig A обладает меньшей способностью активировать компоненты комплемента по классическому пути, что имеет большое значение для предотвращения инициации воспаления.

Соответственно, в этот период отмечалась тенден-

Таблица 1

Показатели гуморального и клеточного иммунитета больных хроническим пиелонефритом единственной почки при комплексном лечении

Иммунологические показатели		Больные с пиелонефритом единственной почки	
		На 2-3 сутки после операции (n=20) (1)	На 9-12 сутки после операции после назначения иммуномодулятора (n=20) (2)
Лейкоциты периферической крови	10 ⁹ /л	9,66±0,97	7,79±0,42
Базофилы	10 ⁹ /л	0,000±0,000	0,000±0,000
Эозинофилы	10 ⁹ /л	1,81±0,56	2,94±0,73*
Палочкоядерные	10 ⁹ /л	4,19±0,74	2,69±0,69*
Сегментоядерные	10 ⁹ /л	70,5±2,4	67,9±2,5
Лимфоциты	%	15,9±2,0	18,6±1,6
Нейтрофилы	%	74,4±2,4	71,4±2,0
Моноциты	%	8,13±0,95	8,25±0,70
Гранулоциты	%	71,9±2,6	63,2±1,7*
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁻)	%	71,4±3,2	76,5±2,4
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺)	%	42,3±2,8	45,9±2,5*
Т-цитотоксические (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	%	24,2±2,6	26,0±2,3
TNK (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	%	6,33±1,14	6,26±1,09
NKлимфоциты (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	%	12,2±2,3	10,5±2,2
В-лимфоциты (CD3 ⁻ CD19 ⁺)	%	9,92±1,77	7,79±0,92*
SumT-лимфоциты	%	67,5±3,8	73,5±3,6*
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺)	%	3,58±0,87	4,02±1,10
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLADR ⁺)	%	2,81±0,63	2,88±0,68
Фагоцитоз нейтрофилов	Активность, %	48,2±3,0	44,8±3,1
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный	Активность, %	22,4±2,7	20,8±3,1
НСТ-тест нейтрофилов индуцированный	Активность, %	35,6±2,9	34,8±4,3
Лизосомальная активность нейтрофилов	усл.ед.	268±22	285±16
С5а	нг/мл	45,6±3,8	37,6±5,8*
IgA	г/л	1,92±0,16	2,02±0,17
IgM	г/л	1,26±0,10	1,16±0,09
IgG	г/л	10,6±0,1	10,4±0,3
ИЛ 2	пг/мл	6,5±1,0	6,1±1,3
ИЛ 4	пг/мл	17,2±13,3	6,0±2,7*
ИЛ 8	пг/мл	620±167	304±91*
ИФН- γ	пг/мл	73±36	71±32
С-реактивный белок	мг/мл	24,6±6,3	7,7±1,3*

Примечание: * – значимость различий между группами ($p < 0,05$).

ция к снижению ИЛ-4, необходимого для роста и клональной экспансии В-лимфоцитов. В то же время, под действием иммуномодулятора наблюдалась тенденция к снижению ИЛ-2 и ИФН γ , продуцируемых субпопуляцией Т-хелперных лимфоцитов и принимающих участие в активации, пролиферации и клональной экспансии Т-лимфоцитов.

В послеоперационный период прием синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp (9-12 сутки) приводил к статистически значимому увеличению Т-хелперов (CD3⁺ CD4⁺) в сравнении со 2-3 сутками ($p < 0,05$). Так же отмечалась тенденция к повышению содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺ CD19⁺) и Т-цитотоксических (CD3⁺ CD8⁺).

Прием иммуномодулятора привел к статистически значимому ($p < 0,05$) увеличению содержания суммарных Т-лимфоцитов (табл. 1).

Источником продукции цитокинов, влияющих на состояние Т-лимфоцитов, являются активированные НК-клетки, маркерными рецепторами которых являются мембранные молекулы CD16⁺ CD56⁺. Как видно из таблицы 1, содержание НК-лимфоцитов (CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺) у обследованных больных после приема синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp снижалось. В отличие от НК-лимфоцитов, содержание TNK (CD3⁺ CD16⁺ CD56⁺) – лимфоидных клеток, оказывающих влияние на специфический иммунный ответ, на 9-12 сутки после операции и приема иммуномодулятора оставалось, как и на 2-3 сутки после операции, высоким.

Оценивая цитокиновый профиль больных в целом, необходимо отметить, с одной стороны, положитель-

ное влияние синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp, а именно: статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ИЛ-8 (табл. 1). С другой стороны содержание ИЛ-2 и ИЛ-4 на 9-12 сутки остается низким.

В то же время отмечаются согласованные изменения в показателях иммунной системы после приема иммуномодулятора. Так, низкий уровень ИЛ-4 – фактора роста В-лимфоцитов согласуется с низким содержанием В-лимфоцитов. Тенденция к снижению количества нейтрофилов и фагоцитарной активности согласуется со статистически значимым снижением С5- α -компонента комплемента и ИЛ-8. Известно, что нейтрофилы, активированные хемоаттрактантами сигналами типа С5- α , ИЛ-8, мигрируют через эндотелиальную стенку в очаг воспаления, осуществляя фагоцитоз. Снижению активности фагоцитоза, НСТ-теста, регуляторных цитокинов (ИЛ-4, ИФН- γ) и увеличение лизосомальной активности, вероятно, связано с низкими резервными возможностями врожденного иммунитета у больных с пиелонефритом единственной почки.

Таким образом, назначение иммуномодулятора синтетического дипептида – γ -Glu-L-Trp в составе комплексной терапии способствует нормализации формулы крови, статистически значимому снижению лейкоцитоза, увеличению лимфоцитов, Т-хелперов (CD3⁺ CD4⁺), сум Т-лимфоцитов, снижению регуляторных молекул-С5- α и ИЛ-8, снижению СРБ, что свидетельствует о затухании воспалительного процесса и о положительном влиянии иммуномодулятора на иммунитет больных, заключающееся в нормализации иммунного статуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирицев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2. №3. – С.20-35.
2. Калинина Н.М., Сосюкин А.Е., Вологжанин Д.А. и др. Травма: воспаление и иммунитет // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. №1. – С. 28-35.
3. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит // Клиническая медицина. – 1996. – №2. – С.54-56.
4. Люлько А.В. Функциональное состояние и патология единственной почки. – Киев: Здоровье, 1982. – 248 с.
5. Першин С.Б. Стресс и иммунитет. – М.: 1996. – 204 с.
6. Пигарева Н.В., Симбирицев А.С., Колобов А.А. и др. Изучение иммуномодулирующей активности нового пептидного соединения Бестима // Иммунология. – 2000. – №1. – С.33-35.

7. Румянцев В.Ю., Лопаткин Н.А., Яненко Э.К. Опасности и осложнения оперативного лечения больных мочекаменной болезнью единственной почки // Урология. – 2001. – №4. – С.6-9.

8. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. – СПб., 2000. – 234 с.

9. Хворостов С.Н., Зоркин С.Н., Смирнов И.Е. Обструктивная уропатия // Урология. – 2005. – №4. – С.73-78.

10. Шаповалов В.Д. Апоптоз в патогенезе хроническим воспалительных заболеваний пародонта // Иммунология. – 2001. – №5. – С.50-51.

11. Meier P., Dayer E., Blanc E., Wauters J.P. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with endstage renal disease // J.Am.Soc.Nephrol. – 2002. – Vol. 13. №1. – P.204-212.

12. Reea R.S. Cytokines: Their role in regulating immunity and the response to infection // Rev. Med.Micbiol. – 1992. – Vol. 3. №1. – P.9-14.

Информация об авторе: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Челябинская государственная медицинская академия, тел. (351) 268-32-81, e-mail: 52vab@inbox.ru, Бычковских Владимир Анатольевич – к.м.н.

© ШИРШОВ Ю.А., ГОВОРИН А.Н. – 2011

УДК: 612.821.6+615.78

ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ГРИППОМ А(Н1N1)

Юрий Александрович Шишов, Антон Николаевич Говорин

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики зав. – к.м.н., проф. Ю.А. Шишов)

Резюме. Были изучены вегетативные расстройства у больных с гриппом А(Н1N1) с разными по степени тяжести состояниями. Установлены значительные нарушения вегетативных показателей и параметров в сравниваемых группах. По мере нарастания тяжести состояния у больных с гриппом усиливаются признаки вегетативной дисфункции: нарушения в системе регуляции вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения деятельности, в частности сердечно-сосудистой системы, по показателям вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: А (Н1N1), вегетативные расстройства, вариабельность сердечного ритма.

AUTONOMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH A (H1N1) VIRUS

Yu.A. Shirshov, A.N. Govorin
(Chita State Medical Academy)

Summary. Autonomic disorders in patients with A (H1N1) virus with different degrees of condition were investigated. Significant impairments of autonomic characteristics (indices) and parameters in the compared groups were obtained. The condition aggravation worsened the autonomic imbalance: autonomic tone and autonomic maintenance of the activity, cardiovascular system in particular, according to indications of heart rate variability.

Key words: A(H1N1) virus, autonomic disorders, heart rate variability.

Патология вегетативной нервной системы при гриппе встречается практически у всех больных [1]. Клинические проявления этих нарушений весьма разнообразны и в тоже время они являются достаточно объективными показателями тяжести состояния. Известно, что поражение нервной системы при гриппе определяется как характером возбудителя и его нейротропностью, так и тяжестью синдрома общей интоксикации, который связан со скоростью репродукции вируса и количеством образующихся при этом токсических субстанций, их непосредственным воздействием на рецепторы мозговых оболочек и на промежуточный мозг, где сконцентрированы регуляторные механизмы вегетативной иннервации [1,2]. В патогенезе неврологической симптоматики при гриппе важное значение также приобретает повышение проницаемости сосудов, что обусловлено изменениями вазомоторной вегетативной иннервации и нарушениями структуры и функции капилляров с их расширением и развитием перикапиллярного отека [1,7].

При этом специальных исследований, посвященных особенностям поражения вегетативной нервной системы при гриппе, в том числе высокопатогенном «свином» гриппе А(H1N1), практически не проводилось, тогда как не только нарушения собственно вегетативного тонуса, но и вегетативного обеспечения деятельности, особенно сердечно-сосудистой системы, нередко лежат в основе тяжелых, порой фатальных, осложнений.

Целью настоящего исследования было изучение состояния вегетативной нервной системы у больных с гриппом А(H1N1) на высоте клинической картины и сопоставление полученных данных в разных клинических группах с учетом степени тяжести.

Материалы и методы

Изучение состояния вегетативной нервной системы у больных с гриппом АН1N1 проводили с использованием специальной шкалы вегетативных симптомов А.М. Вейна [2], регистрация которых в комплексе позволяла судить об исходном вегетативном тонусе. Максимальное число баллов симпатотонии или парасимпатотонии, которое могло быть теоретически – 36. Кроме клинической оценки тонуса вегетативной нервной системы по шкалам были изучены некоторые интегральные показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы, такие как вегетативный индекс Кердо и вариабельность ритма сердца по спектральным показателям холтеровского мониторирования.

Анализ вариабельности ритма сердца проводился с помощью аппарата «Астрокард». Оценивались временные и спектральные показатели вариабельности. Для обработки спектральных индексов сердечного ритма использовался анализ Фурье для каждого 5-минутного окна записи. Оценивались следующие характеристики спектра мощности в мс²:

HF, мс² – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,40 Гц) маркер вагусных влияний;

LF, мс² – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции;

VLF, мс² – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;

LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности.

Оценка данных, полученных при регистрации ВРС,

проводилась согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии [8].

Под нашим наблюдением находились 97 больных в стационаре городской клинической больницы (62 женщин и 35 мужчин), средний возраст составил 34,1±0,7 года. Больные были распределены по степени тяжести своего состояния на несколько групп: среднетяжелое течение, тяжелое течение, тяжелая степень с последующим летальным исходом. Критерием включения явилось наличие клинической картины, соответствующей высокопатогенному гриппу А (H1N1), добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и вирусологическое подтверждение выставленного диагноза.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0, Biostat и включала описание выборки, нахождение средней арифметической, ошибки средней арифметической, определялись частоты встречаемости признаков. Статистическая значимость различий устанавливалась с использованием критерия Мана-Уитни, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

Полученные результаты по оценке вегетативного тонуса с помощью шкалы Вейна показали, что вегетативные расстройства встречались у всех обследованных больных и во многом отличались в зависимости от тяжести состояния. Если у больных со средней степенью тяжести определялась достаточно высокая симпатотоническая активность (10,8±3,6 баллов), то при тяжелом варианте тонус симпатической нервной системы статистически значимо ($p=0,012$) снижался и достигал 6,5±2,3 баллов. При этом степень снижения тонуса симпатической нервной системы по указанной шкале прямо коррелировала с тяжестью состояния больных – минимальный показатель симпатотонии был зарегистрирован у наиболее тяжелых больных с последующим летальным исходом, и он составил всего 3,25±1,6 баллов, что было статистически значимо меньше, чем в группе больных с тяжелым течением и средней степени тяжести ($p=0,009$).

Указанные закономерности могут свидетельствовать о том, что падение тонуса симпатической нервной системы у больных с гриппом является прогностически неблагоприятным признаком и может использоваться как объективный параметр при неврологическом осмотре больных, учитывая валидность и относительную простоту методики. Из отдельных симптомов, которые наиболее часто изменялись у больных с гриппом по мере нарастания тяжести, следует отметить падение артериального давления, исчезновение мидриаза, ознободобного дрожания, изменение цвета кожи и степени ее сухости.

Оценка тонуса парасимпатической нервной системы у больных с гриппом АН1N1 показала наличие прямых корреляционных соотношений: по мере нарастания тяжести клинической картины увеличивалась парасимпатическая активность вегетативной нервной системы. Если у больных со средней степенью тяжести парасимпатический тонус составил лишь 2,8 ± 2,2 баллов, то при тяжелой степени заболевания тонус возрастал до 6,6 ± 1,9 баллов ($p=0,006$). Максимальные значения тонуса пара-

симпатической системы были определены у наиболее тяжелых больных (группа с последующим летальным исходом), где средний показатель тонуса составил $9,5 \pm 2,2$ баллов ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что нарастание тонуса парасимпатической нервной системы у больных с гриппом А(Н1N1) является прогностически неблагоприятным признаком. Из отдельных признаков парасимпатического тонуса в большей степени имеют значение такие как: нарастание обильного потоотделения и сальности кожных покровов, повышение саливации, миоз, падение артериального давления. При этом такие «ваготонические» признаки, как снижение температуры, нарастание брадикардии и урежение частоты дыхания, были для больных с гриппом не характерны, т.к. из-за присоединившихся осложнений при тяжелых проявлениях гриппа в виде пневмонии, по все вероятности, включались иные компенсаторно-защитные механизмы организма, направленные на борьбу с дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью.

Полученные при анализе данные по индексу Кердо, во-первых, продемонстрировали преобладание симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему у больных во всех трех группах: если у больных со средней степенью тяжести заболевания индекс Кердо составил $12,3 \pm 2,5$, то в группе больных тяжелой степени этот показатель статистически значимо ($p < 0,05$) возрос и составил $20,3 \pm 4,3$. Более того, максимальным индекс Кердо оказался в группе самых тяжелых больных, составил $36,6 \pm 4,5$, что статистически значимо было выше показателей в двух других группах ($p < 0,05$). На первый взгляд, между показателями клинической вегетативной шкалы и индексом Кердо имеются расхождения, т.к. положительное значение индекса Кердо характеризует степень симпатической активации, которая у больных с гриппом А(Н1N1) по мере нарастания тяжести по показателям шкалы Вейна снижается, тогда как по показателю индекса Кердо эта активность напротив – увеличивается. Необходимо, однако учесть, что индекс Кердо характеризует вегетативное влияние только одной системы – сердечно-сосудистой, тогда как значение шкалы складывается из показателей многих систем. Кроме того, у больных с тяжелыми формами гриппа, особенно в случаях, осложненных пневмонией, отмечалась всегда отчетливая тенденция к снижению артериального давления, особенно диастолического, при этом число сердечных сокращений оставалось высоким, что, по всей вероятности, отражало компенсаторные сдвиги в рамках сердечно-сосудистой системы, которые наблюдаются у больных при значительном снижении артериального давления.

Таблица 1

Спектральные показатели variability сердечного ритма у больных с гриппом АН1N1, ms^2

Группа	Спектральные показатели			
	VLF(Ln)	LF (Ln)	HF (Ln)	L/H
Контрольная (n=8)	$5,8 \pm 0,6$	$5,9 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,8$
Общая (n=22)	$8,1 \pm 1,2$	$5,4 \pm 1,2$	$3,8 \pm 0,7$	$7,6 \pm 3,0$
Средняя степень тяжести (n=10)	$9,1 \pm 0,6$	$6,5 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,3$	$9,6 \pm 1,8$
Тяжелое течение (n=12)	$7,3 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,6$	$4,8 \pm 1,6$

Примечание: * - $p < 0,005$; ** $p > 0,005$.

Изучение спектральных показателей variability сердечного ритма было проведено у 22 больных: со средней степенью тяжести (10 больных) и тяжелым течением (12 больных). Больным в крайне тяжелом состоянии, у большинства из которых наступил летальный исход, провести указанное исследование не представлялось возможным из-за тяжести их состояния. Анализ полученных спектральных показателей variability сердечного ритма позволил выявить некоторые закономерности их изменений в зависимо-

сти от степени тяжести состояния больных с гриппом А(Н1N1). Показатель VLF(Ln), который расценивается как маркер церебральной симпатико-адреналовой активности, в общей группе больных составил $8,1 \pm 1,2$ ms^2 и статистически значимо отличался ($p < 0,05$) от контрольных значений ($5,8 \pm 0,6$ ms^2), что свидетельствовало о существенной активации церебральных механизмов симпатико-адреналовой регуляции у больных с гриппом. При этом у больных со средней степенью заболевания этот показатель был максимальным ($9,1 \pm 0,6$ ms^2), тогда как по мере нарастания тяжести заболевания наблюдалось некоторое уменьшение этого показателя ($7,3 \pm 0,7$ ms^2), который, однако, оставался выше контрольных значений. Эти данные согласуются с результатами оценки тонуса вегетативной нервной системы у больных с гриппом А(Н1N1) по шкале А.М. Вейна, демонстрируя снижение симпатической регуляции у больных с тяжелым течением заболевания. Эта тенденция подтверждается также спектральным показателем LF(Ln) – маркером симпатических механизмов регуляции сердечного ритма, величина которого у больных с тяжелым течением гриппа снижалась, причем была даже ниже уровня контрольных значений.

Маркер вагусных влияний – HF(Ln) изменялся в общей группе больных ($3,8 \pm 0,7$) и был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже контрольных значений ($5,4 \pm 0,4$), причем тенденция к уменьшению этого показателя ассоциирована с утяжелением состояния больных: если у больных средней степени тяжести этот показатель составил $4,3 \pm 0,3$ ms^2 , то у больных с тяжелым течением был $3,1 \pm 0,6$ ms^2 ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что по данным спектральных показателей variability сердечного ритма у больных с гриппом А(Н1N1) по мере нарастания тяжести клинической картины наступало не только снижение симпатического, но и парасимпатического влияния на сердечный ритм, что находится в некотором несоответствии с данными клинической оценки вегетативного тонуса по шкалам.

По всей вероятности, у больных с высокопатогенным гриппом А(Н1N1) синдром вегетативной дистонии, особенно при тяжелых вариантах течения, проявляется диссоциацией сегментарных и надсегментарных механизмов вегетативной регуляции, что может свидетельствовать о снижении у этих больных компенсаторно-защитных возможностей вегетативной регуляции в целом. В тоже время, при оценке баланса между симпатической и парасимпатической активностью по коэффициенту L/H можно отметить, что у больных с тяжелым течением указанный показатель составил $4,8 \pm 1,6$ ms^2 и был не только ниже аналогичных значений в группе больных со средней степенью ($9,6 \pm 1,8$ ms^2), но продолжал оставаться в два раза выше, чем в группе контроля. Несмотря на отчетливое преобладание симпатического влияния на сердечный ритм по этому коэффициенту у всех больных с гриппом А(Н1N1), диссоциация вегетативных влияний была обусловлена не столько истинным повышением симпатического тонуса, сколько снижением активности парасимпатических влияний, показатели которых HF(Ln) были ниже контрольных значений не только при тяжелых случаях заболевания, но и у больных со средней степенью тяжести. При этом маркер церебральной симпатико-адреналовой активности VLF(Ln) демонстрировал отчетливое преобладание симпатического влияния у больных с гриппом, в том числе и в группе больных с тяжелым течением, что лишний раз свидетельствует о грубых нарушениях вегетативной регуляции и диссоциации ее отдельных составляющих.

Таким образом, изучение состояния вегетативной нервной системы у больных с высокопатогенным гриппом А(Н1N1) выявило значительные нарушения в системе регуляции вегетативного тонуса и вегетативного обеспечения деятельности, в частности сердечно-сосудистой, по показателям variability сердечного

ритма. Отчетливое преобладание симпатического влияния у обследованных больных наблюдается в разгар клинической картины, а при нарастании тяжести состояния, наряду с тенденцией к снижению симпатического тонуса и повышению парасимпатического тонуса по данным клинической оценки (по шкалам), у больных нарастают признаки вегетативной дисрегуляции, в первую очередь, со стороны вегетативного обеспечения сердечной деятельности, что проявляется одновремен-

ным снижением симпатического и парасимпатического влияний на сердечный ритм при сохраняющейся относительной симпатикотонии и в целом может указывать на истощение (истощение) механизмов вегетативной регуляции. Клиническая оценка состояния вегетативной нервной системы по шкалам и спектральным показателям variability сердечного ритма являются объективными параметрами для определения тяжести состояния больных с гриппом и прогноза исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ващенко М.А., Тринус Е.К. Поражение нервной системы при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях. – Киев: Здоровье, 1977. – 143 с.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М., 2003. – 752 с.
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.
4. Соболева В.Д., Ладодо К.С. Грипп // Руководство по инфекционным болезням у детей / Под ред. С.Д. Носова. – М.: Медицина, 1972. – С.275.

5. Супотницкий М.В. Грипп: эпидемиология заблуждений // Медицинский вестник. – 2005. – №28(335). – С.20.
6. Хунафина Д.Х., Галиева А.Т., Шайхуллина Л.Р. Грипп типа А / H1N1(свиной грипп) // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – №4 – С.71.
7. Ekstrand J.J., et al. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza // Annals of Neurology. – 2010. – Vol. 68. №5. – P.762-766.
8. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.

Информация об авторах: 672090, г.Чита, ул. Горького, 39а, ЧГМА, тел.: (3022) 354324, факс: 323058, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, Говорин Антон Николаевич – ассистент, e-mail: govorin75@gmail.com; Ширшов Юрий Александрович – к.м.н. профессор, заведующий кафедрой.

© БАЙРАКОВА Ю.В., ИВАНОВ С.В., КАЗАЧЕК Я.В., БАЗДЫРЕВ Е.Д., МАЛЫШЕНКО Е.С., КУРГУЗОВА Е.М., БАРБАРАШ О.Л. – 2011
УДК 616.13-004.6-089.168.1-06:616.12-008.313.2

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СУПРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Юлия Вячеславовна Байракова, Сергей Васильевич Иванов, Яна Владимировна Казачек, Евгений Дмитриевич Баздырев, Егор Сергеевич Малышенко, Евгения Мунзуковна Кургузова, Ольга Леонидовна Барбараш

(НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор – акад. РАМН Л.С. Барбараш, отдел мультифокального атеросклероза, зав. – д.м.н., проф. О.Л. Барбараш)

Резюме. Целью исследования явился анализ вклада различных факторов риска в развитие фибрилляции предсердий (ФП) у больных в госпитальном периоде после коронарного шунтирования (КШ). Представлены результаты обследования 190 больных с коронарным атеросклерозом, исходно с синусовым ритмом, подвергшихся КШ. Больные разделены на 2 группы, с пароксизмальными суправентрикулярными нарушениями ритма (ПСВНР) в госпитальном периоде после КШ и не имеющие аритмических осложнений. Проанализирован вклад различных клиничко-анамнестических факторов, а также интраоперационных параметров прямой реваскуляризации миокарда в возникновение данных послеоперационных аритмических осложнений. При сравнительном анализе двух групп больных получены значимые отличия между возрастом и полом больного, функциональным классом стенокардии, размерами левого предсердия, индексом реваскуляризации, использованием маммарокоронарного анастомоза, временем искусственного кровообращения (ИК) и пережатия аорты, количеством кардиоплегий (КП). Выводы: возраст больных менее 60 лет, высокий класс стенокардии, большие размеры левого предсердия (ЛП) и женский пол являются наиболее значимыми клиничко-анамнестическими факторами риска возникновения ПСВНР после КШ. Частота использования маммарокоронарного анастомоза, число сформированных анастомозов и как следствие – время ИК, количество КП и время пережатия аорты повышают риск возникновения ПСВНР в госпитальном периоде после КШ.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, пароксизмальные суправентрикулярные нарушения ритма, фибрилляция предсердий

RISK FACTORS FOR INHOSPITAL SUPRAVENTRICULAR RHYTHM DISTURBANCES AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

Y.V. Bayrakova, S.V. Ivanov, Y.V. Kazachek, E.D. Bazdyrev, E.S. Malysheko, E.M. Kurguzova, O.L. Barbarash
(Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. Purpose: Evaluate the contribution of various risk factors to in-hospital atrial fibrillation development in patients undergone coronary artery bypass surgery (CABS). Examination results of 190 patients with coronary atherosclerosis and preoperative sinus rhythm undergone CABS are presented. Patients were divided into 2 groups, a group with in-hospital paroxysmal supraventricular rhythm disturbances following CABS and without arrhythmia complications. The contribution of various clinico-anamnestic factors and intraoperative parameters of direct myocardial revascularization to the development of the given postoperative arrhythmic complications are also studied. Comparative study of the two groups demonstrated significant differences between the age and sex of the patients, angina functional class, left atrium size, revascularization index, the use of mammarocoronary anastomosis, artificial circulation and aortic cross-clamp time and the number of cardioplegias. Age less than 60 years, high-class angina, big size of the left atrium and female sex are the most important clinico-anamnestic risk factors for the development of in-hospital paroxysmal supraventricular tachycardia after CABS. The

frequency of performing mammarocoronary anastomosis, the number of performed anastomosis and, consequently, the time of artificial circulation, the number of cardioplegias and aortic cross-clamp time raise the risk of inhospital paroxysmal supraventricular tachycardia development after CABs.

Key words: coronary artery bypass surgery, paroxysmal supraventricular rhythm disturbances, atrial fibrillation.

Коронарное шунтирование (КШ) обоснованно является одним из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Однако вплоть до настоящего времени проблема сердечно-сосудистых осложнений в госпитальном периоде после оперативного вмешательства является актуальной. Достаточно сказать, что в США на лечение осложнений после КШ ежегодно тратится около одного миллиарда долларов, это примерно 10% от общей суммы, расходуемой на саму операцию – реваскуляризацию миокарда [1].

Выявление предикторов развития тех или иных осложнений и профилактика их возникновения имеет большое значение [2]. Появление аппаратов искусственного кровообращения (ИК), а также методов защиты миокарда обеспечило хирургам неподвижное, «бескровное» сердце и безопасное оперативное действие. Однако, несмотря на успех КШ с ИК, отрицательное влияние сердечно-легочного обхода хорошо известно: неврологические осложнения, иммуносупрессия, вторичные дисфункции тромбоцитов, вызывающие кровотечения, почечная и легочная недостаточность, системная воспалительная реакция, послеоперационные нарушения ритма сердца [3].

После проведения открытой реваскуляризации миокарда могут возникать различные виды аритмий. Самой распространенной и значимой из них является фибрилляция предсердий (ФП). По данным различных авторов, впервые выявленная ФП встречается у 30% пациентов после перенесенного КШ [4]. Максимальная вероятность ее развития на 1-3 день после операции [5]. Другие аритмии, (например, желудочковые) встречаются редко [6]. Аритмия обычно купируется самостоятельно, более чем у 90% больных ритм восстанавливается через 6-8 недель после операции. Тем не менее, больные с послеоперационной ФП относятся к категории высокого риска нарушений гемодинамики и тромбозомболических осложнений. Доказано, что в группу риска послеоперационной фибрилляции предсердий входят больные с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), поражением проксимального отдела правой коронарной артерии, длительным пережатием аорты, ишемией предсердий, а также больные пожилого возраста и больные, которым были отменены бета-блокаторы [7].

Вместе с тем, ценность различных факторов в развитии ФП у данной категории больных неоднозначна.

Цель исследования: анализ вклада различных факторов риска развития ФП у пациентов в госпитальном периоде после КШ.

Материалы и методы

В работе представлены результаты обследования 190 больных с коронарным атеросклерозом, исходно с синусовым ритмом, подвергшихся КШ, из них мужчин – 153 (80,52%) больных, женщин – 37 (19,47%). Протокол исследования одобрен Объединенным Локальным Этическим комитетом. Все больные подписывали информационное согласие на участие в данном исследовании.

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $59,3 \pm 7,4$ лет; средний функциональный класс (ФК) стенокардии – $2,58 \pm 0,58$. При этом с I ФК – 1 (0,55%) больной, со II – 78 (41,05%), с III ФК – 82 (43,15%), с IV ФК – 8 (4,20%) больных. Кроме того, у 21 (11,05%) больной имела место нестабильная стенокардия или ранние сроки после инфаркта миокарда (до 3-4 недель). Артериальная гипертония была зарегистрирована у 175 (92,10%) больных, в анамнезе ранее перенесенный инфаркт миокарда – у 138 (72,63%). Среди обследован-

ных было 43 (22,63%) больных с сахарным диабетом 2 типа. КШ в условиях ИК выполнено 161 (84,73%) больному, 29 (15,27%) – на «работающем сердце» (*off-pump*). Анестезия и перфузия проводились по стандартной схеме: использовалась комбинированная эндотрахеальная анестезия (пропофол, фентанил, севофлюран) [8]. Среднее количество используемых шунтов составило $2,39 \pm 0,73$.

Больные были разделены на 2 группы. В I группу вошли 79 больных, у которых в послеоперационном периоде (1-3 сутки) возникли пароксизмальные суправентрикулярные нарушения ритма (ПСВНР), из них 70 (88,60%) больных имели пароксизмальную форму ФП, 3 (3,79%) – пароксизмальные фибрилляцию-трепетание предсердий и 1 (1,26%) – пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию. Вторую группу составили 111 больных, у которых в госпитальном периоде аритмических осложнений зарегистрировано не было. У всех больных I группы проводилась успешная кардиоверсия амиодароном, либо спонтанное восстановление синусового ритма.

В до- и послеоперационном периоде использованы традиционные методы диагностики и лечения.

Обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программы STATISTICA 6.0. Для оценки и анализа полученных данных применялись стандартные методы описательной статистики. Ввиду того, что выборка отличалась от нормального распределения, использовались непараметрические методы статистики. Вычисление средних значений представлены в виде медианы и квартильного отклонения ($Me \pm Q$). Для выявления связи между изучаемыми величинами применялся корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки сопряженности процессов использовали корреляционный анализ и пошаговый регрессионный анализ. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных группы с аритмическими послеоперационными осложнениями оказался значимо ниже, чем группы без аритмий. В обеих группах количество мужчин преобладало над количеством женщин. Однако процент женщин в группе с аритмическими осложнениями превышал соответствующие значения больных без аритмий. Артериальная гипертония в анамнезе у больных I группы регистрировалась чаще, чем во II группе, однако, различия не достигли значимости. По наличию сахарного диабета 2 типа, требующего в периоперационном периоде введения инсулина, группы также не имели значимых отличий. ФК предрасполагающей стенокардии оказался значимо выше у больных с развитием в послеоперационном периоде нарушений ритма. Количество больных, имеющих нестабильную стенокардию, либо ранние сроки инфаркта миокарда (ИМ) (более 3-4 недель) значимо не различалось в группах.

Таким образом, у больных с предстоящим КШ, возраст менее 60 лет, наличие стенокардии высоких ФК, женский пол повышает вероятность возникновения ФП в ранние сроки после оперативного вмешательства.

Далее в ходе обследования зарегистрировано, что обе группы значимо не отличались по фракции выброса (ФВ) левого желудочка, среднему количеству пораженных артерий по результатам коронарографии, поражению правой коронарной артерии (ПКА). Однако размеры левого предсердия (ЛП) у больных с послеоперационными нарушениями ритма были значимо выше по сравнению с соответствующими значениями больных II группы. Ряд факторов существенно чаще регистри-

рвался у больных без аритмических осложнений: среднее количество инфарктов миокарда (ИМ) в анамнезе на одного больного и поражение ствола левой коронарной артерии.

Проявления мультифокального атеросклероза (МФА) выявлено у 45 (57,41%) больных в группе с развитием аритмических событий и у 51 (46,24%) больного, не имеющих данных осложнений ($p=0,04$). У 31 (40,50%) больного с аритмическими осложнениями было выявлено атеросклеротическое поражение ($\geq 50\%$) экстракраниальных артерий, у 3 (3,79%) – атеросклеротическое поражение ($\geq 50\%$) артерий нижних конечностей и у 11 (13,92%) – значимое поражение трех артериальных бассейнов. В группе, не имеющей аритмий в госпитальном периоде, аналогичное поражение было зарегистрировано у 36 (32,43%); 2 (1,80%) и 13 (11,71%) больных, соответственно.

Итак, размеры ЛП более 4,5 см у больных перед операцией повышают риск возникновения ПСВНР в госпитальном периоде после КШ. Вместе с тем значения ФВ, количество пораженных артерий по данным коронароангиографии (КАГ), поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА), повышение среднего количества ИМ в анамнезе на одного человека, выявление МФА значимо не влияет на вероятность возникновения аритмий (табл. 1).

Таблица 1
Предоперационная клиническая характеристика больных в зависимости от факта развития ПСВНР после КШ

Клинико-anamнестические факторы	I группа С ПСВНР (n=79)	II группа Без ПСВНР (n=111)	p
Средний возраст (лет)	57,49±7,65	61,24±7,17	0,001
Мужчин (%)	72,15	86,48	0,01
Женщин (%)	27,85	13,52	0,01
Наличие АГ (%)	94,94	90,10	0,56
ФК стенокардии	2,91±0,58	2,02±0,59	0,03
Нестабильная стенокардия/ ранние сроки ИМ (%)	13,92	9,00	0,25
Число ИМ в анамнезе	0,83±0,35	1,08±0,41	0,04
Наличие СД (%)	24	23	0,52
Размеры ЛП (см)	4,63±0,52	4,02±0,35	0,04
ФВ левого желудочка (%)	57,82±10,40	57,53±9,08	0,67
Количество пораженных КА	2,48±0,71	2,28±0,69	0,42
Поражение ствола ЛКА %	12,65	23,42	0,04
Поражение ПКА%	54,43	54,05	0,53

Примечания: АГ – артериальная гипертония, ФК – функциональный класс, ИМ – инфаркт миокарда, СД – сахарный диабет, ЛП – левое предсердие, КА – коронарные артерии, ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

При сравнении основных характеристик интраоперационного периода у больных с наличием и отсутствием аритмических событий в госпитальном периоде после КШ выяснилось, что отсутствуют значимые различия по таким показателям как частота использования ИК и среднее количество используемых аутовенозных шунтов. Вместе с тем, в группе больных с ПСВНР применение маммарокоронарного анастомоза (МКА), индекс реваскуляризации (ИР), время ИК и пережатия аорты, а также количество кардиоплегий (КП) были значимо выше по сравнению с группой без нарушений ритма (табл. 2).

В связи с выявлением множества показателей, способных повышать риск возникновения ПСВНР в госпитальном периоде после КШ, в данной работе проведен множественный регрессионный анализ для оценки степени влияния выявленных факторов: возраста (менее 60 лет), времени ИК и пережатия аорты, количества выполненных анастомозов на возникновение аритмий. В

Таблица 2
Особенности коронарного шунтирования у больных в зависимости от факта развития ПСВНР в раннем послеоперационном периоде после КШ

Интраоперационные параметры операции КШ	I группа С ПСВНР (n=79)	II группа Без ПСВНР (n=111)	p
КШ в условиях ИК (%)	86,07	84,68	0,26
КШ «of pump» (%)	13,92	15,31	0,41
Использование МКА (%)	91,13	82,88	0,04
Количество аутовенозных шунты	1,70±0,53	1,62±0,61	0,74
Индекс реваскуляризации	2,71±0,69	2,08±0,78	0,03
Время ИК (мин)	91,73±25,44	82,19±22,43	0,01
Время пережатия аорты (мин)	60,85±19,72	52,96±16,77	0,01
Количество КП	2,67±0,87	2,06±0,71	0,03

Примечания: КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, of pump – «на работающем сердце», МКА – маммарокоронарный анастомоз, КП – кардиоплегия.

результате получено следующее ориентировочное уравнение линейной регрессии, определяющее риск возникновения ПСВНР в госпитальном периоде после КШ = 0,569 (время пережатия аорты; $p=0,01$) + 0,278 (возраст (менее 60 лет); $p=0,001$) + 0,202 (время ИК; $p=0,01$) + 0,184 (ИР; $p=0,01$). $R^2=0,315$.

Анализируя ориентировочное уравнение линейной регрессии необходимо отметить, что время пережатия аорты имело самую высокую степень влияния на вероятность развития ПСВНР в послеоперационном периоде. Наибольшей ценностью в отношении повышения риска нарушений ритма в порядке убывания обладают также такие показатели как возраст больных менее 60 лет, время ИК и ИР миокарда.

С учетом полученных выше данных проведен корреляционный анализ между возрастом больного, с одной стороны, и средним классом стенокардии, временем ИК, пережатия аорты и КП, с другой (табл. 3). Данные корреляционного анализа свидетельствуют о том, что молодой возраст больных, направленных на КШ, ассоциируется с более агрессивным течением заболевания, выраженное увеличением

Таблица 3
Показатели анализа корреляции между возрастом больного, ФК стенокардии, параметрами КШ

	Возраст больного
ФК стенокардии	R=-0,39 p=0,001
Время ИК	R=-0,31 p=0,001
Время пережатия Ао	R=-0,34 p=0,001
Количество КП	R=-0,005 p=0,94

Примечания: ФК – функциональный класс, ИК – искусственное кровообращение, Ао – аорта, КП – кардиоплегия.

Несмотря на внедрение новых методов хирургического лечения с применением современных технологий, совершенствование анестезиологического пособия и методов защиты миокарда, частота развития ФП после операций КШ остается высокой (20-40% оперированных больных) [,]. Пароксизм ФП обычно возникает на 2-3-и сутки после операции и может существенно влиять на течение раннего послеоперационного периода [,]. ФП влечет за собой нарушения центральной гемодинамики и ухудшение газообмена, в ряде случаев выраженные, а иногда и угрожающие жизни. Она увеличивает риск развития таких осложнений, как ишемия миокарда, нарушения мозгового, почечного и мезентериального кровотоков. Персистирующая ФП рассматривается как наиболее частая причина различных тромбоэмболий, а необходимость приема антикоагулянтов значительно повышает риск кровотечений. Кроме того, продолжительность лечения в стационаре, в том числе в отделениях интенсив-

ной терапии, увеличивается даже при неосложнённом течении пароксизма ФП [].

По данным некоторых авторов [] наиболее важными факторами риска возникновения ФП после КШ является возраст. Вероятно, данный факт обусловлен тем, что у больных пожилого возраста предсердия расширены, гипертрофированы и имеют элементы фиброза, что отражается на структуре и функции синусового узла []. Однако наше исследование показало обратное: возникновение пароксизмом ФП и других ПСВНР после КШ исключили пожилой возраст больного из возможных факторов риска послеоперационной ФП. С учетом полученных данных мы предполагаем, что это может быть обусловлено более высоким классом стенокардии у больных моложе 60 лет. Вероятно, это обстоятельство диктует необходимость увеличения объема оперативного вмешательства, большего числа выполненных анастомозов, увеличения времени ИК, времени пережатия аорты и, как следствие, более продолжительный период «оглушения» миокарда. После ИК за периодом глобальной ишемии миокарда следует восстановление перфузии сердца, что предрасполагает к реперфузионному повреждению, способствующему развитию симптома «оглушенного» миокарда и возникновению аритмий в периоперационном периоде [].

Одним из доказанных и очень весомых факторов является то, что значимое облитерирующее поражение проксимального сегмента ПКА является важным предиктором возникновения послеоперационной ФП [].

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Л.А., Ефанов Ю.М., Кремнева Л.В. и др. Осложнения после коронарного шунтирования и современные методы их профилактики // Мед. наука и образование Урала. – 2009. – №3. – С.127-134.
2. Бокерия Л.А., Зарубина Е.Ю. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование // Грудь и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – №2. – С.21-29.
3. Бунатян А.А., Трекова Н.А. Руководство по кардиоанестезиологии. – М.: МИА, 2005. – 688 с.
4. Васильев А.В., Нестерова Ю.В., Белоусова С.В. Эффективность традиционно применяемых антиаритмических препаратов и кардиоверсии при фибрилляции предсердий после операций коронарного шунтирования // Нарушения ритма сердца. – 2009. – № 2. – С.79-81.
5. Симоненко В.Б., Борисов И.А., Голиков А.П. и др. Фибрилляция предсердий после аортокоронарного шунтирования // Клиническая медицина. – 2009. – №8. – С.4-6.
6. Abreu J.E., Reilly J., Salzano R.P., et al. Comparison of frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. №5. – P.775-776.
7. Abusaada K., Sharma S.B., Jaladi R., Ezekowitz M.D. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation // Am. J. Manag. Care. – 2004. – Vol. 10 (Suppl. 3). – S.50-57.
8. Arribas-Leal J.M., Pascual-Figal D.A., Tornel-Orsorio P.L.,

Это обусловлено особенностями кровоснабжения синусового узла, который получает кровь из правой коронарной артерии []. При хирургическом вмешательстве возможны различные нарушения кровоснабжения синусового узла, результатом чего может явиться его дисфункция []. По мере возрастания дисфункции синусового узла приходят в возбуждение гетеротропные очаги в предсердиях – возникают пароксизмальные нарушения ритма: пароксизмальная тахикардия или мерцание и трепетание предсердий. Однако в настоящем исследовании частота поражения ПКА в двух сравниваемых групп значимо не отличалась.

В литературе обсуждается и ряд других факторов, ответственных за возникновение ФП: интраоперационная гиповолемия, явления синдрома системного воспалительного ответа после КШ, что может явиться поводом для дальнейших исследований.

Таким образом, возраст больных менее 60 лет, высокий ФК стенокардии, большие размеры ЛП, женский пол являются наиболее значимыми клинико-анамнестическими факторами возникновения ПСВНР после КШ и позволяют определить группу больных с высоким риском их развития в послеоперационном периоде с целью эффективной профилактики.

Частота использования МКА, число сформированных анастомозов и как следствие – время ИК, количество КП и время пережатия аорты повышают риск возникновения ПСВНР сердца в госпитальном периоде после КШ.

et al. Epidemiology and new predictors of atrial fibrillation after coronary surgery // Rev. Esp. Cardiol. – 2007. – Vol. 60. №8. – P.841-847.

9. Benetti F., Naselli G., Wood M., Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation // Chest. – 1991. – Vol. 100. – P.312-316.

10. De Jong M.J., Morton P.G. Predictors of atrial dysrhythmias for patients undergoing coronary artery bypass grafting // Am. J. Crit. Care. – 2000. – Vol. 9. – P.388-396.

11. Hill L.L., Kattapuram M., Hogue C.W. Management of atrial fibrillation after cardiac surgery- part I: pathophysiology and risks // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2002. – Vol. 16. №4. – P.483-494.

12. Kannel W.B., Abbott R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306. №17. – P.1018-1022.

13. Ngaage D.L. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2003. – Vol. 24. – P.557-570.

14. Taggart D.P., Browne S.M., Halligan P.W., Wade D.T. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1999. – Vol. 118. – P.414-421.

15. Why cardiopulmonary bypass makes patients sick // Advances in cardiac surgery / Eds. R. B. Karp, H. Laks. – St. Louis, 1995. – P.131-167.

Информация об авторах: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6, тел. (3842) 643279, e-mail: bayakovayv@gmail.com, Байракова Юлия Вячеславовна – к.м.н., старший научный сотрудник; Иванов Сергей Васильевич – д.м.н., заведующий лабораторией; Казачек Яна Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник; Баздырев Евгений Дмитриевич – к.м.н., старший научный сотрудник; Малышенко Егор Сергеевич – младший научный сотрудник; Кургузова Евгения Мунзуковна – врач-кардиолог; Барбараш Ольга Леонидовна – д.м.н., профессор, заведующая отделом, заведующая кафедрой.

© ТИТОВ К.С., ВОЛКОВ С.М., ШУБИНА И.Ж., АНИСИМОВА Н.Ю., СЕЛЬЧУК В.Ю., КИСЕЛЕВСКИЙ М.В. – 2011
УДК 616.9-085.373

ВОЗМОЖНОСТИ ВНУТРИПЕРИКАРДИАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 И АЛЛОГЕННЫХ ЛАК-КЛЕТОК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ЭКССУДАТИВНЫХ ПЕРИКАРДИТАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ

Константин Сергеевич Титов, Сергей Михайлович Волков, Ирина Жановна Шубина,
Наталья Юрьевна Анисимова, Владимир Юрьевич Сельчук,
Михаил Валентинович Киселевский

Резюме. Метастатические экссудативные перикардиты (МЭП) часто сопровождают рак легкого, молочной железы, яичников, гемабластозы и являются грозными осложнениями опухолевого процесса, вызывая тампонаду сердца. Системная противоопухолевая химиотерапия не всегда вызывает длительные ремиссии и может сопровождаться выраженными побочными эффектами. Внутривнутриперикардальная иммунотерапия МЭП интерлейкином-2 (ИЛ-2) в комбинации с аллогенными лимфокин-активированными киллерами (ЛАК), которые по-своему иммунофенотипу соответствуют активированным лимфоцитам, и ИЛ-2 в монорежиме характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью (95,7% и 86,7% соответственно). Предложенный вид биотерапии может рассматриваться как один из этапов комплексного лечения данной категории больных, имеет хорошую переносимость и улучшает качество их жизни.

Ключевые слова: метастатический экссудативный перикардит, рак молочной железы, рак яичников, интерлейкин-2, аллогенные ЛАК-клетки, внутривнутриперикардальная иммунотерапия.

POSSIBILITIES OF INTRAPERICARDIAL IMMUNOTHERAPY WITH THE USE OF INTERLEUKIN-2 AND ALLOGENIC LAK-CELLS IN MALIGNANT PERICARDIAL EFFUSIONS IN THE PATIENTS WITH BREAST AND OVARIAN CANCER

*K.S. Titov, S.M. Volkov, I.J. Shubina, N.Y. Anisimova, V.Y. Sel'chuk, M.V. Kiselevsky
(N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS, Moscow)*

Summary. Malignant pericardial effusions often arise in patients with lung cancer, breast cancer and ovarian cancer which is considered to be a dangerous complication of tumor. Intrapericardial chemotherapy is uneffective in generally and causes side effects. Here we show that intrapericardial IL-2/allogenic lymphokine activated killers (LAK) and interleukin-2 (IL-2) immunotherapy demonstrated the high efficacy in treatment of breast and ovarian cancer patients with malignant pericardial effusions. The objective effect was 95,7% and 86,7% accordingly. These results indicate that intrapericardial immunotherapy might be one of the stages of combined treatment of such group of patients. The suggested type of biotherapy increases the survival and life quality of patients.

Key words: malignant pericardial effusions, breast cancer, ovarian cancer, interleukin-2, allogenic LAK-cells, intrapericardial immunotherapy.

Метастатический экссудативный перикардит (МЭП) обычно является следствием прогрессирования опухолевого процесса (до 36% случаев), поэтому редко возникает как первый признак онкологического заболевания. Наиболее часто опухолевый перикардит (ОП) возникает при раке легкого (30-35% случаев) и при раке молочной железы (до 25% случаев) [1,5]. ОП также наблюдается при гемабластозах, злокачественной мезотелиоме плевры, раке шейки матки и злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта [3,10]. Эти больные, несмотря на плохой прогноз, нуждаются в лечении, поскольку почти в половине случаев перикардальный выпот может быстро привести к тампонаде сердца [3,7]. В настоящее время существует четыре основных методов лечения ОП: перикардоцентез, внутривнутриперикардальная склеротерапия, системная химиотерапия, которая наиболее часто применяется для химиочувствительных опухолей, а также хирургическое лечение. Выбор медицинской помощи при ОП зависит от нескольких факторов: общее состояние больного, гемодинамические расстройства, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли [5,7,9]. Основными показаниями для перикардоцентеза является угроза развития тампонады сердца, обусловленная накоплением жидкости в полости перикарда. Кроме того, эта процедура имеет важное диагностическое значение, особенно у больных без подтвержденного диагноза [2]. Также у больных с перикардальным выпотом проводится перикардотомия, эффективная в предотвращении рецидивов [6,10]. Данные о роли системной химиотерапии в лечении ОП весьма ограничены, однако, есть основания предполагать, что цитостатическая терапия может быть эффективной при химиочувствительных опухолях, таких как рак молочной железы и рак яичников [3,7,10]. Несмотря на значительный опыт использования склерозирующих агентов в лечении злокачественных выпотов, их применение у больных с ОП весьма ограничено [6]. Также для инициации перикардального склероза применяли цисплатин, блеомицин, митомидин С, талк и радиоактивное золото. Однако оценить их эффективность трудно, поскольку использование этих веществ было описано, как

правило, в единичных случаях [4,5,6,10].

Существует небольшое количество клинических исследований использования внутривнутриперикардального введения цитокинов, прежде всего интерлейкина-2 (ИЛ-2) и лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), выделенных из плеврального экссудата больного. В частности, U.Toh с соавторами [8] на 4 больных со злокачественным перикардальным выпотом была продемонстрирована клиническая эффективность и хорошая переносимость данного метода. Единственным побочным эффектом была лихорадка 1 степени. Объективный ответ, включая и другие исследования, на внутривнутриперикардальную иммунотерапию ОП составил 96% [11]. Эти результаты позволяют полагать, что внутривнутриперикардальная иммунотерапия высокоэффективна и безопасна для лечения опухолевых перикардитов.

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка клинической эффективности и переносимости применения внутривнутриперикардальной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при метастатических экссудативных перикардитах у больных раком молочной железы и яичников.

Материалы и методы

Больным раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) по поводу метастатического экссудативного перикардита была проведена внутривнутриперикардальная иммунотерапия с использованием аллогенных ЛАК-клеток (лимфокин-активирующие киллеры), генерированных из моноклеулярных лейкоцитов (МЛ) периферической крови здоровых доноров [8], в комбинации с рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин, «Биотех», Россия) (23 больных) и только с ИЛ-2 в монорежиме (15 больных). Исследуемые группы включали больных в возрасте от 34 до 72 лет. К моменту проведения иммунотерапии больные находились в состоянии средней тяжести. До начала внутривнутриперикардальной иммунотерапии все больные получали соответствующее комбинированное или комплексное лечение, как правило хирургическое в комбинации с химио-, гормоно-, таргетной или радиотерапией. Перед началом иммуноте-

рапии из полости перикарда удалялось от 300 до 1000 мл серозного, серозно-геморрагического или геморрагического экссудата. Во всех 38 случаях до проведения иммунотерапии выполнялось цитологическое исследование перикардиального выпота.

Для проведения внутривнутриперикардиальной иммунотерапии пораженная полость перикарда катетеризировалась по Марфану под местной анестезией 0,5% раствором новокаина эластичным катетером на срок 5 дней. Пункцию перикарда осуществляли в надчревной области слева под мечевидным отростком. Иглу вводили на глубину 1,5 см, затем направляли круто вверх параллельно передней грудной стенке и далее на 3 см. При этом ощущалось прохождение наружного листка перикарда, и игла оказывалась в полости сердечной сорочки. Сохраняли дренаж, проведенный через иглу, в полости перикарда для повторных эвакуаций экссудата и введения лекарств. Для дренирования полости перикарда использовали набор «Плеврокан» (фирма «V. Braun», США), наружный конец которого с момента установки подшивался и фиксировался к коже надчревной области. Полость перикарда с первого дня лечения и далее через день максимально осушали, после чего в нее через катетер вводили биопрепараты в 1-5 дни лечения по схеме: Ронколейкин («Биотех», Россия) по 1 млн. МЕ, разведенный в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия ± ЛАК по 100-120 млн. клеток, ресуспендированных в 0,9% раствора хлорида натрия. Ронколейкин и ЛАК вводили в пораженную полость перикарда поочередно медленно.

На цитологическое исследование экссудат отправляли до начала иммунотерапии, в середине курса и по его окончании. На 5-7 день внутривнутриперикардиального лечения «Плеврокан» подвергался удалению, накладывалась герметичная асептическая повязка. Контрольное ЭХО-кардиографическое или ультразвуковое исследование перикарда проводили после окончания курса иммунотерапии, через 1 месяц и далее в динамике каждые 3 месяца в течение жизни больного.

Клетки опухолевого экссудата окрашивали гематоксилин-эозином. Визуализацию и фотосъемку осуществляли с помощью системы AxioVision 4 (Carl Zeiss, Германия).

Определение экспрессии поверхностных антигенов ЛАК-клеток проводили при помощи моноклональных антител («Caltag Laboratories», США) против соответствующих антигенов методом проточной цитофлуориметрии на цитометре FACScan («Becton Dickinson», США). Определяли уровень экспрессии дифференцировочных антигенов CD3, CD4, CD8, CD16; активационных антигенов CD25, CD38, HLA-DR; молекул адгезии CD57, CD58. Гейт популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния и размера клеток. При учете результатов подсчитывали 5000 событий в гейте.

У всех больных и доноров было получено информированное согласие на проведение научных исследований.

Статистическая обработка данных проточной цитометрии была проведена при помощи программного пакета WINMDI 2.8. Результаты представлены в формате среднее арифметическое ± стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Иммунофенотип и цитотоксическая активность аллогенных ЛАК-клеток, полученных из МЛ периферической крови здоровых доноров

Результатом исследования иммунофенотипа клеток, полученных из МЛ периферической крови здоровых доноров и инкубированных в среде с ИЛ-2, являются

данные об активной экспрессии этими клетками активационных молекул (CD38), молекул главного комплекса гистосовместимости II класса (HLA-DR); кроме того,

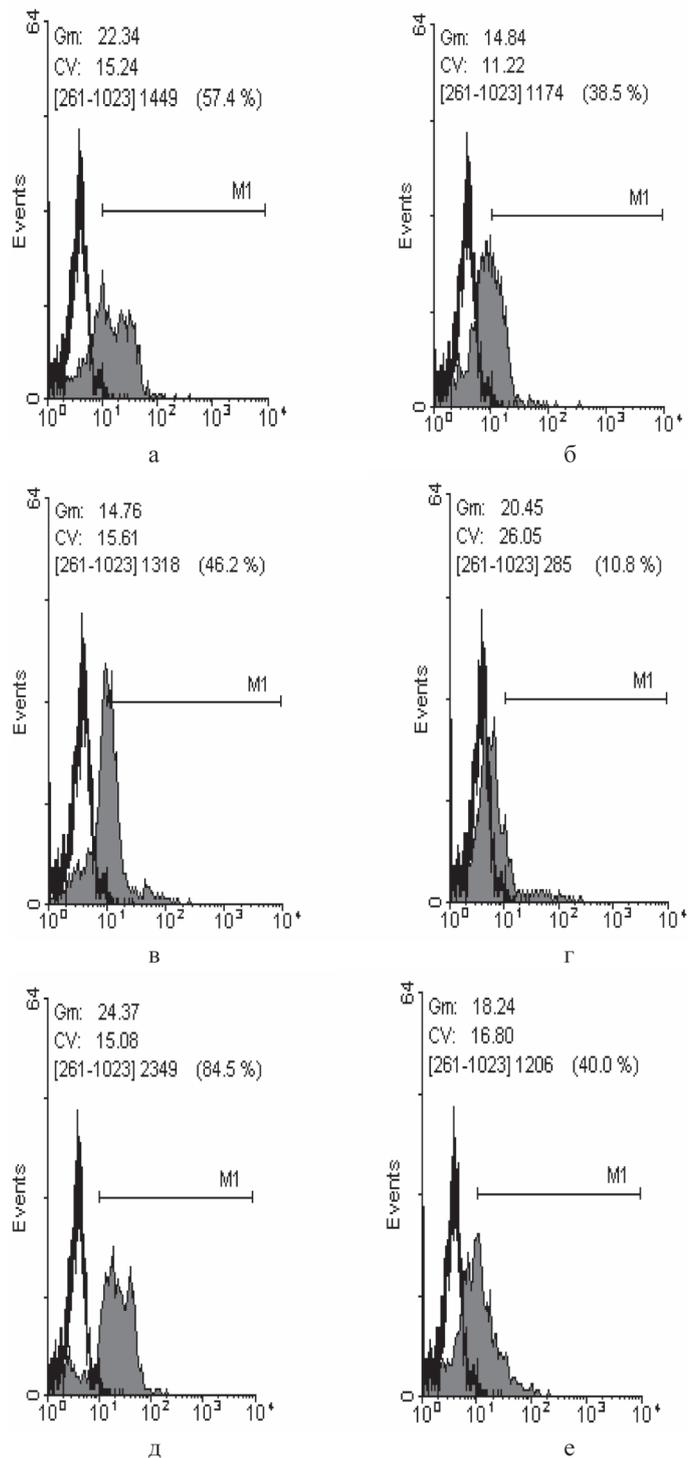


Рис. 1. Уровень экспрессии CD16 (а), CD25 (б), CD38 (в), CD57(г), CD58 (д), HLA-DR (е) на мембране ЛАК, генерированных из крови здорового донора.

эти клетки характеризуются высоким уровнем экспрессии молекул адгезии (CD58) (рис. 1, табл. 1).

Цитологическое изучение позволило установить, что через 2 суток инкубации МЛ с ИЛ-2 количество лимфоцитов существенно возросло и продолжало прогрессивно увеличиваться до 10 суток, при этом отмечалось появление бластных форм. Наиболее ранние изменения наблюдались на 3 сутки инкубации, когда среди мононуклеаров преобладали пиронинофильные

Сравнительная иммунофенотипическая характеристика аллогенных МЛ и ЛАК по экспрессии поверхностных антигенов

Маркер	Экспрессия поверхностных антигенов, %	
	МЛ	ЛАК
CD3 (все зрелые Т-лимфоциты)	49,2 ± 7,8	44,2 ± 4,3
CD4 (хелперы)	23,4 ± 5,1	34,2 ± 3,7
CD8 (цитотоксические)	14,8 ± 2,7	21,8 ± 3,2
CD16 (натуральные киллеры)	9,3 ± 2,2	23,8 ± 2,7
CD25 (рецепторы к ИЛ-2)	3,0 ± 1,1	15,4 ± 3,5
CD38 (активационные молекулы)	8,2 ± 1,9	31,5 ± 4,2
CD56 (натуральные киллеры)	5,3 ± 1,1	26,6 ± 3,6
CD57 (натуральные киллеры)	12,8 ± 3,1	21,7 ± 2,5
CD58 (молекулы адгезии)	7,3 ± 1,4	78,7 ± 10,2
HLA-DR	5,6 ± 1,0	42,8 ± 3,2

лимфоциты. Большое количество бластных форм и пирининофильных лимфоцитов сохранялось вплоть до 10 суток инкубации с ИЛ-2.

Таким образом, аллогенные ЛАК клетки, полученные из МЛ периферической крови здоровых доноров, иммунофенотипически соответствуют активированным лимфоцитам с высокой цитотоксической активностью.

Клиническая эффективность внутриперикардиальной аллогенной ЛАК/ИЛ-2 -иммунотерапии при МЭП у больных раком молочной железы и яичников

Цитологическое исследование проводилось у всех больных ОП до начала внутриперикардиальной иммуноотерапии, а также в конце лечения на 5-7 дни. В перикардиальном выпоте до лечения выявлялось, как правило, значительное количество опухолевых клеток и небольшое количество зрелых лимфоцитов (1-3 в поле зрения). В конце лечения в экссудате большинства (97,3%) больных опухолевые клетки отсутствовали.

При оценке результатов влияния внутриперикардиальной аллогенной ЛАК/ИЛ-2 -иммунотерапии на уменьшение количества экссудата у 13 больных с ОП было установлено следующее: полный эффект был отмечен у 69,2% больных, частичный эффект (наличие небольшого количества жидкости в перикарде) – у 23,1% больных. В 1 случае зарегистрировано отсутствие эффекта. Суммарная эффективность внутриперикардиальной аллогенной ЛАК/ИЛ-2 -иммунотерапии составила 92,3%. Повторное накопление выпота в перикарде отмечено у 2 (15,4%) больных в сроки от 4 до 6 месяцев после лечения (табл. 2).

Клиническая эффективность внутриперикардиальной аллогенной ЛАК/ИЛ-2 -иммунотерапии ОП

Основной диагноз	Количество больных, чел. (%)	Клинический эффект, чел. (%)			
		Полный	Частичный	Общий	Без эффекта
РМЖ	9 (69,2%)	7 (53,8%)	1 (7,7%)	8 (61,5%)	1 (7,7%)
РЯ	4 (30,8%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)	0
Всего	13 (100%)	9 (69,2%)	3 (23,1%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)

Иммунотерапия в целом хорошо переносилась больными и практически не вызывала побочных эффектов, за исключением явлений умеренной гипертермии, которая легко купировалась антипиретиками и расценивалась как проявление стимуляции противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, внутриперикардиальная аллогенная ЛАК/ИЛ-2 -иммунотерапия у больных с МЭП, показала высокую эффективность (92,3%) и не сопровождалась токсичностью. Клинический эффект у всех больных подтверждался эхокардиографией и ультразвуковым исследованием и был, вероятно, обусловлен лизисом опухолевых клеток аллогенными лимфокино-активированными киллерами.

Таблица 1

Иммунофенотип и цитотоксическая активность ЛАК, выделенных из перикардиального экссудата больных с МЭП

Иммунофенотип лимфоцитов, выделенных из перикардиального экссудата, в процессе лечения ИЛ-2, после 5-7 внутривнутриперикардиальных введений, характеризовался повышением экспрессии активационных антигенов (CD25, CD40), молекул адгезии (CD57, CD58) и антигенной презентации (HLA-DR), а также рецепторов натуральных киллеров (CD16) в сравнении с лимфоцитами, полученными из перикардиального злокачественного выпота до иммуноотерапии (табл. 3).

При оценке цитотоксической активности было обнаружено, что лимфоциты перикардиального экссудата до начала лечения лизировали 10±2% аутологических опухолевых клеток выделенных из плеврального экссудата, в то время как после внутривнутриперикардиальной иммуноотерапии их киллерная активность возрас-

Таблица 3

Экспрессия антигенов на лимфоцитах, выделенных из перикардиального экссудата в процессе лечения ИЛ-2

Маркер	Перед началом лечения, %	На 5-е сутки терапии, %
CD3 (все зрелые Т-клетки)	49,9±0,49	65,57±0,37
CD4 (хелперы)	27,63±0,48	32,56±2,19
CD8 (цитотоксические)	18,63±0,8	30,5±0,92
CD16 (натуральные киллеры)	14,33±0,67	45,82±2,18
CD25 (рецепторы к ИЛ-2)	1,75±0,25	18±2,55
CD57 (натуральные киллеры)	13,06±0,52	24,97±0,73
CD58 (молекулы адгезии)	11±0,3	82,5±1,22
HLA-DR	8,3±0,32	60±0,46

тала до 53±4%. При испытании на НК-чувствительной линии опухолевых клеток К-562 исходная цитотоксичность лимфоцитов составляла 40±5%, а стимулированная внутриперикардиальным введением Ронколейкина – 90±8%.

При оценке экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов, выделенных из экссудата до начала лечения и в конце курса иммуноотерапии Ронколейкином было выявлено повышение экспрессии активационных маркеров CD25, CD4 (рис. 2).

Таблица 2

Таким образом, лимфоциты перикардиального экссудата, активированные ИЛ-2, иммунофенотипически соответствуют аутологичным ЛАК-клеткам с высокой цитотоксической активностью.

Клиническая эффективность внутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии при МЭП у больных раком молочной железы и яичников

По поводу ОП 11 больным была проведена внутриперикардиальная иммуноотерапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2. У 7 (63,6%) больных перикардит был проявлением опухолевой диссеминации рака молочной железы и у 4 (36,4%) был обусловлен прогрессированием рака яичников. Для проведения иммуноотерапии полость перикарда также под местной анестезией дренировалась и катетеризировалась на 7-10 дней. Для этой цели использовали набор «Плеврокан» (B.Braun, США). Перед введением препарата полость перикарда максимально осушалась. Ронколейкин вводился в пораженную полость перикарда в дозе 0,5-1 млн. МЕ в 10 мл физиологического раствора на 1-5 и 8-9

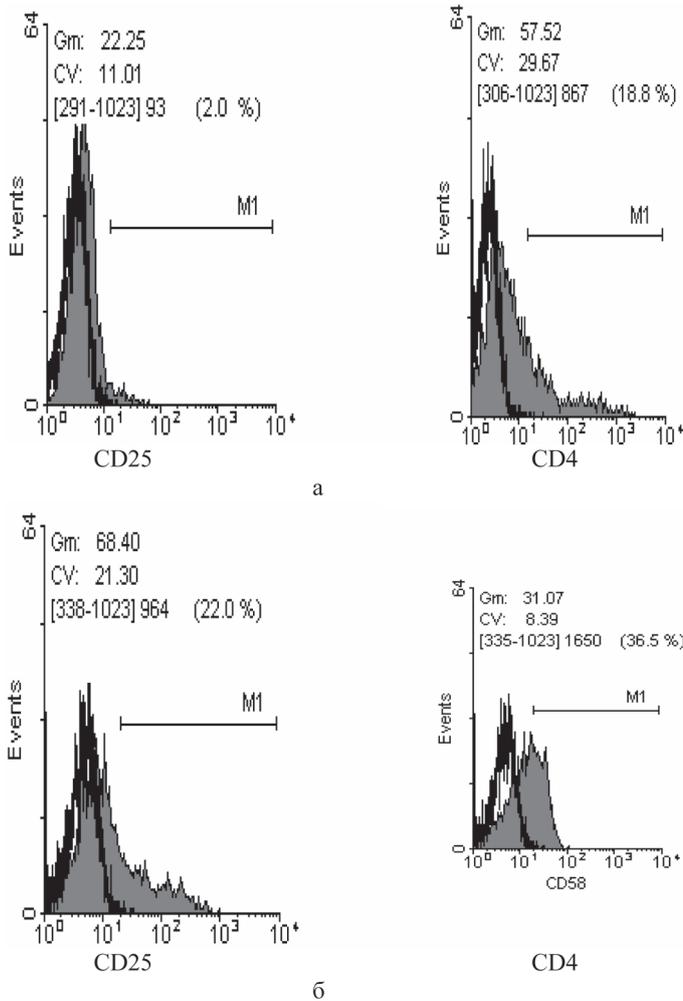


Рис. 2. Экспрессия поверхностных антигенов CD25 и CD4 лимфоцитов перикардального экссудата до начала (а) и в конце курса (б) иммунотерапии ИЛ-2.

сутки (суммарная доза – 5-7млн. МЕ). Цитологическое исследование проводилось у всех больных до начала

Клиническая эффективность внутривнутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии МЭП у больных РМЖ и РЯ

Основной диагноз	Количество больных, чел. (%)	Клинический эффект, чел. (%)			
		Полный	Частичный	Общий	Без эффекта
РМЖ	7 (63,6%)	4 (36,4%)	2 (18,2%)	6 (54,6%)	1 (9,0%)
РЯ	4 (36,4%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	4 (36,4%)	0
Всего	11 (100%)	6 (54,6%)	4 (36,4%)	10 (91,0%)	1 (9,0%)

внутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии, но не всегда в конце лечения по причине отсутствия экссудации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buzaid A.C., Garewal H.S., Greenberg B.R. Managing malignant pericardial effusion // West J. Med. – 1989. – Vol. 150. №2. – P.174-179.
2. Cornily J.C., Pennec P.Y., Castellant P., et al. Cardiac tamponade in medical patients: a 10-year follow-up survey // Cardiology. – 2008. – Vol. 111. №3. – P.197-201.
3. Kainuma S., Masai T., Yamauchi T., et al. Primary malignant pericardial mesothelioma presenting as pericardial constriction // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 14. №6. – P.396-398.
4. Kaira K., Mor M. Intrapericardial Instillation of Mitomycin C in Recurrent Cardiac Tamponade due to Malignant Pericardial Effusion // Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 18. №6. – P.506.
5. Keane D., Jackson G. Managing recurrent malignant

До лечения в перикардиальном выпоте выявлялось, как правило, значительное количество опухолевых клеток и небольшое количество зрелых лимфоцитов (1-3 в поле зрения). После проведения внутривнутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии полный эффект был отмечен у 6 (54,6%) больных, частичный эффект (наличие небольшого количества жидкости в перикарде) у 4 (36,4%) больных. В 1 (9,0%) случае зарегистрировано отсутствие эффекта. Суммарная эффективность внутривнутриперикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии составила 91,0%. Повторное накопление выпота в перикарде отмечено у 2 (18,2%) больных РМЖ через 2 и 3 месяца после внутривнутриперикардиальной иммунотерапии (табл. 3).

Общая ее эффективность составила 91,0%. Клинический эффект у всех больных РМЖ и РЯ подтверждался эхокардиографией и ультразвуковым исследованием. Данный вид иммунотерапии был хорошо переносим и практически не вызывал побочных эффектов, за исключением умеренной температурной реакции у некоторых больных.

По результатам проведенных исследований можно заключить, что аутологичные и аллогенные ЛАК-клетки по своим иммунофенотипическим и функциональным характеристикам соответствуют активированным лимфоцитам с высокой противоопухолевой цитотоксической активностью.

В таблице 5 приведены результаты оценки эффективности применения иммунотерапии при лечении МЭП у больных РМЖ и РЯ.

Таблица 5
Общая клиническая эффективность внутривнутриперикардиальной иммунотерапии у больных с МЭП у больных РМЖ и РЯ

Степень эффективности	Доля больных, %
Полная ремиссия	62,5
Частичная ремиссия	29,2
Общий эффект	91,7
Без эффекта	8,3

Учитывая тот факт, что общий эффект применения иммунотерапии с интерлейкином-2 продемонстрировал высокую общую клиническую эффективность лечения МЭП (91,7%) и хорошую переносимость, внутривнутриперикардиальная иммунотерапия при опухолевых перикардитах, может рассматриваться как один из этапов комбинированного и (или) комплексного лечения больных с диссеминированным раком молочной железы и яичников. Полученные нами данные позволяют полагать, что клинический эффект ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии обусловлен лизисом опухолевых клеток лимфокин-активированными киллерами.

6. Lestuzzi C., Lafaras C., Bearz A. Malignant pericardial effusion: sclerotherapy or local chemotherapy? // Brit. J. Cancer. – 2009. – Vol. 101. – P.734-735.
7. Maisch B, Karatolios K. New possibilities of diagnostics and therapy of pericarditis // Internist (Berl). – 2008. – Vol. 49. №1. – P.17-26.
8. Toh U., Fujii T., Seki N., et al. Characterization of IL-2-activated TILs and their use in intrapericardial immunotherapy in malignant pericardial effusion // Cancer Immunol. Immunother. – 2006. – Vol. 55. №10. – P.1219-1227.
9. Vaitkus P.T., Herrmann H.C., LeWinter M.M. Treatment of malignant pericardial effusion // JAMA. – 1994. – Vol. 272. №1. – P.59-64.

10. Verleye L., Thomakos N., Edmondson R.J. Recurrent cervical cancer presenting as malignant pericarditis: case report and review of the literature // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2009. – Vol. 30. №2. – P.193-195.

11. Ueno Y., Kohgo Y., Sasagawa Y., Kanisawa Y. et al. A case of pericarditis carcinomatosa showing good response following local transfer of lymphokine-activated killer (LAK) cells // Gan To Kagaku Ryoho. – 1987. – Vol. 14. №8. – P.2579-2582.

Информация об авторах: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24; тел. +7-903-171-04-74, 324-27-94, ks-titov@mail.ru, Титов Сергеевич Титов – хирург-онколог, к.м.н.; Волков Сергей Михайлович – с.н.с., д.м.н.; Шубина Ирина Жановна – с.н.с., к.б.н., irinashubina@mail.ru; Анисимова Наталья Юрьевна – с.н.с., к.б.н., n.u.anisimova@gmail.com; Сельчук Владимир Юрьевич – в.н.с., д.м.н.; Киселевский Михаил Валентинович – заведующий лабораторией, д.м.н., kisele@inbox.ru

© ТРАЩЕНКО А.С., АХМЕДОВ В.А., ОСТАПЕНКО В.А. – 2011
УДК 616.127-005.8-06-07

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ

Андрей Сергеевич Тращенко, Вадим Адильевич Ахмедов, Владимир Артемьевич Остапенко
(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

Резюме. Обследовано 99 больных первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, с целью изучения частоты ранних и поздних осложнений в постинфарктном периоде и разработки алгоритма оптимизации диагностики этих осложнений. Установлено, что определение у больных иммунологических показателей (провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, миокардиальных антител, ЦИК, C4 компонента системы комплемента) является патогенетически обоснованным для прогнозирования риска развития ранних (кардиогенный шок, отёк лёгких, рецидив инфаркта миокарда в ранние сроки) и поздних (аневризма межжелудочковой перегородки, синдром Дресслера) осложнений инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, осложнения, диагностика, прогноз.

OPTIMIZATION OF DIAGNOSTICS OF COMPLICATIONS IN THE MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH ELEVATION OF ST SEGMENT ON AN ELECTROCARDIOGRAM

A.S. Traschenko, V.A. Akhmedov, V.A. Ostapenko
(Omsk State Medical Academy)

Summary. 99 patients with a primary myocardial infarction with elevation of ST segment on an electrocardiogram have been examined for the purpose of studying the frequency of early and late complications in the post-infarction period and creation of the algorithm of optimization of diagnostics of these complications. It has been established that definition of immunologic indicators (proinflammatory cytokines – IL-1 β , IL-6, myocardial antibodies, C4 a component of a complement) is pathogenetically proved for prediction of risk of development of the early (cardiogenic shock, a lungs edema, myocardial infarction relapse in early terms) and late (an aneurysm of the interventricular septum, a Dressler's syndrome) complications of a myocardial infarction with elevation of ST segment on an electrocardiogram of a patient.

Key words: myocardial infarction, complications, diagnostics, prognosis.

В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает примерно 1 млн. 200 тыс. человек, что составляет около 55% общей смертности и в 2-4 раза превышает аналогичный показатель в индустриально развитых странах [4,7]. При этом на долю инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 85-90%. Определение прогноза после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) по-прежнему остается актуальной проблемой кардиологии, поэтому столь важно прогнозировать дальнейшее течение болезни и вероятность развития тех или иных осложнений в разные периоды ИМ [2,6]. У одних больных ИМ протекает относительно благоприятно, без серьезных осложнений и не приводит к длительной нетрудоспособности. В то же время, у других больных ИМ осложняется развитием различных осложнений, стойкой утратой трудоспособности, летальными исходами [8]. Существующие в настоящее время подходы к диагностике ранних и поздних осложнений ИМ несовершенны, что делает актуальным поиск новых подходов к его профилактике [9,10]. Результаты исследований, проводившихся в течение последних двух десятилетий, доказали существенную роль СРБ, интерлейкинов - 6, -8, -1, -10, ФНО α в прогрессировании атеросклероза, в процессах дестабилизации атеросклеротической бляшки, в оценке риска внезапной смерти, развития острого коронарного события и его осложнений [1,3,5].

Цель работы: изучение клинико-иммунологические

особенностей течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, частоту ранних и поздних осложнений у больных, и разработать алгоритм оптимизации диагностики осложнений.

Материалы и методы

Было обследовано 99 больных с документированным первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ, поступивших по неотложной помощи в 1-ое кардиологическое отделение МУЗ ГКБ №4 г. Омска. Возраст больных находился в пределах от 39 до 75 лет – средний возраст составил 52,3 \pm 7,87 года. Среди обследованных больных преобладали лица мужского пола – 78 (78,7%), а лица женского пола составляли 21 (21,3%). Диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST устанавливался согласно критериям диагноза по рекомендациям ВНОК 2007 г. Критерии исключения больных из исследовательской программы: патология щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз), тромбоэмболические эпизоды в анамнезе, почечная или печёночная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, возникшее менее чем за 6 месяцев до начала исследования, заболевания системы крови и онкологическая патология, хирургическое вмешательство в предшествующие наблюдению 30 дней, отказ от участия в исследовании.

Всем больным, помимо клинических методов обслед-

дования, проводились стандартные лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование уровня глюкозы в плазме капиллярной крови; биохимические показатели крови: содержание общего белка, калия, натрия, креатинина, мочевины, холестерина, β -липопротеинов, триглицеридов (на фотоколориметре КФК-3, Россия), активность АсАТ, АлАТ (кинетическим методом на аппаратах «Мастер Скин Техно» и «CLIMA-15 MC», Испания), а также биохимические маркеры некроза миокарда: миоглобин (полуколичественный метод: на 12 лунках по 50 мкл 0,9% р-р. NaCl и плазмы (сыворотки) крови с добавлением 25 мкл миоглобинового эритроцитарного диагностикума), КФК, КФК-МВ, ЛДГ (кинетическим методом на аппаратах «Мастер Скин Техно» и «CLIMA-15 MC», Испания), тропонин I (экспресс-тестом с помощью тест-кассет, иммунохромато-графическим методом, реагенты фирмы «Veda.Lab», Франция).

ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на аппарате «Schiller Cardiovit AT-1» при скорости протяжки ленты 50 мм/сек.

Структурно-функциональные параметры сердца оценивали на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «VIVID 4 Expert» «General Electric», США, в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях, согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE).

Дополнительные лабораторные исследования, направленные на определение уровня провоспалительных цитокинов, проводились стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе ЦНИЛ Омской медицинской академии. Биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Исследования содержания цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 проведены на тест-системах производства «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург).

Всем больным исследовали сыворотку крови на определение миокардиальных антител, используя коммерческий набор реагентов для иммуноферментного определения IgG антител к микросомальной фракции миокарда (Лаборатория иммунохимической диагностики НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН).

Также проводилось измерение С4 в сыворотке крови человека на анализаторе Turbox/Turbox plus. Исследование TURBOX[®] С4 представляло собой жидкофазную иммунопреципитацию с нефелометрической конечной точкой определения.

Для определения циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови использовалась тест-система «Микроанализ ЦИК» (Россия).

Количественное содержание в крови ИЛ-1 β и ИЛ-6, ЦИК, С4 и миокардиальных антител оценивалось при поступлении больных в стационар. Контроль иммунологических параметров проводился в динамике на 7, 14, 21, 28 и 90 сутки инфаркта.

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), средней ошибки средней арифметической (m), среднего квадратического отклонения (δ). Для определения значимости различий вычислялся коэффициент Стьюдента (t), точный критерий Фишера, критерий Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитни и величина вероятности (p). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Тестирование параметров распределения проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Проводился корреляционный анализ, использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), критерий соответствия хи-квадрат (χ^2) и проводилось определение их значимости (p). Статистический анализ медицинских данных проводился на персональном компьютере с применением программы для обработки результатов – StatSoft Statistica v.6.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Наиболее часто у обследованных больных из осложнений инфаркта миокарда преобладали желудочковая экстрасистолия (42%), экссудативный перикардит (37,7%), кардиогенный шок (17,4%), АВ-блокада 2-3 степени (13%), пароксизмальная желудочковая тахикардия (11,6%). С равной частотой (10,1%) встречались аневризма межжелудочковой перегородки, отёк лёгких, синусовая тахикардия, полная блокада левой ножки пучка Гиса, синдром Дресслера. Реже отмечались такие осложнения, как фибрилляция предсердий (7,2%), рецидив инфаркта миокарда в ранние сроки (7,2%), тромб левого желудочка (5,8%), фибрилляция желудочков (4,3%). Обращало на себя внимание, что более чем у половины больных с осложненным течением инфаркта миокарда встречались сочетанные осложнения (50,7%).

Для проведения более детальных сопоставлений иммунологических показателей и оценки их роли в формировании осложнений у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST, больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 69 (69,6%) обследованных больных, у которых имелись осложнения, а вторую группу – 30 (30,4%) больных без осложнений.

При оценке выработки ИЛ-1 β у больных осложненным инфарктом миокарда отмечено достоверное увеличение показателей ИЛ-1 β в 1-е и 7-е сутки ($p < 0,05$) в сравнении с больными с неосложненным течением. При различных осложнениях инфаркта миокарда наиболее выраженное увеличение концентрации ИЛ-1 β наблюдалось с первого дня при наличии у больных кардиогенного шока (83,3%), отёка лёгких (71,4%), рецидива инфаркта миокарда в ранние сроки (80%), перикардита (84,6%) и синдрома Дресслера (100%). При этом при синдроме Дресслера и перикардите повышенная концентрация цитокина сохранялась более чем у 50% больных с данным осложнением до 14 суток и лишь в последующие сроки отмечено постепенное снижение его выработки.

При оценке выработки ИЛ-6 было отмечено у больных осложненным инфарктом миокарда существенное увеличение показателей ИЛ-6 на 21-е и 28-е сутки ($p < 0,05$), в сравнении с больными неосложненным инфарктом миокарда. При различных осложнениях инфаркта миокарда было отмечено, что наиболее выраженное увеличение концентрации ИЛ-6 наблюдалось с 14 дня, достигая максимальных показателей к 21 суткам, особенно при наличии у больных аневризмы межжелудочковой перегородки (85,7%) перикардита (77%) и синдрома Дресслера (85,7%). При этом при синдроме Дресслера, перикардите, повышение показателей данного цитокина сохранялось до 28 суток и лишь в последующие сроки отмечалось снижение его выработки.

Что касается показателей миокардиальных антител, то у больных осложненным инфарктом миокарда отмечалось увеличение титра на 14-е, 21-е и 28-е сутки ($p < 0,05$), по сравнению с больными неосложненным инфарктом миокарда. При проведении оценки частоты встречаемости повышенного титра миокардиальных антител при различных осложнениях инфаркта миокарда отмечено, что наиболее интенсивное повышение титра наблюдалось к 14-м суткам, особенно при наличии у больных аневризмы межжелудочковой перегородки (85,7%) перикардита (77%) и синдрома Дресслера (85,7%). Повышенный титр миокардиальных антител сохранялся до 28 суток, и лишь в последующие сроки отмечалось его снижение.

При изучении показателей ЦИК у обеих групп обследованных больных было выявлено, что они не выходили за пределы установленной производителем тест-системы нормы. В месте с тем отмечалась тенденция к росту уровня ЦИК на 14-е, 21-е и 28-е сутки инфаркта миокарда ($p < 0,05$) по сравнению с больными неосложненным инфарктом миокарда. При проведении анализа тенденций ЦИК в зависимости от характера осложне-

ний прослеживалась сходная картина с динамикой титра миокардиальных антител.

Что касается особенностей синтеза С4, то его показатели у обеих групп также не выходили за пределы установленной производителем тест-системы нормы. Вместе с тем отмечалась тенденция к росту показателей С4 на 21-е сутки инфаркта миокарда ($p < 0,05$) у больных с осложненным течением, по сравнению с больными неосложненным инфарктом миокарда. В другие сроки с момента возникновения инфаркта миокарда показатели С4 значимо не отличались у двух групп обследованных.

Следовательно, осложненное течение инфаркта миокарда сопровождалось более выраженными иммунологическими нарушениями у больных в виде существенного увеличения показателей ИЛ-1 β в 1-е и 7-е сутки ($p < 0,05$), увеличения показателей ИЛ-6 на 21-е и 28-е сутки инфаркта миокарда ($p < 0,05$), увеличение титра миокардиальных антител на 14-е, 21-е и 28-е ($p < 0,05$), тенденции к росту уровня ЦИК на 14-е, 21-е и 28-е сутки с момента возникновения инфаркта миокарда ($p < 0,05$) и тенденции к росту показателей С4 на 21-е сутки ($p < 0,05$).

При проведении корреляционного анализа между показателями общего анализа крови и иммунологическими показателями были отмечены достоверные корреляционные связи между уровнем лейкоцитов крови и показателями ИЛ-1 β ($r = 0,78$, $p < 0,05$), а также между уровнем палочкоядерных нейтрофилов и ИЛ-1 β ($r = 0,62$, $p < 0,05$) в 1-е сутки инфаркта миокарда. Следовательно, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом у больных в 1-е сутки инфаркта ассоциируется с достоверным увеличением концентрации ИЛ-1 β . Достоверных корреляций с другими параметрами общего анализа крови с уровнем ИЛ-1 β у больных, как в первые, так и другие дни с момента инфаркта выявлено не было.

На 7-е сутки выявлялись достоверные корреляционные связи между уровнем СОЭ и показателями цитокина ИЛ-6 ($r = 0,81$, $p < 0,05$), а также между уровнем лимфоцитов крови и показателями ИЛ-6 ($r = 0,62$, $p < 0,05$), эозинофилами крови и показателями ИЛ-6 ($r = 0,58$, $p < 0,05$). Следовательно, повышение СОЭ, относительный лимфоцитоз и эозинофилия крови на 7-е сутки инфаркта миокарда ассоциировались с достоверным увеличением концентрации ИЛ-6.

На 21-е сутки инфаркта миокарда отмечалась достоверная корреляционная связь между уровнем СОЭ и миокардиальных антител ($r = 0,73$, $p < 0,05$), уровнем СОЭ и ЦИК ($r = 0,63$, $p < 0,05$), лимфоцитами и ЦИК ($r = 0,59$, $p < 0,05$), а также лимфоцитами и С4 ($r = 0,78$, $p < 0,05$). Следовательно, в отсроченный период после перенесенного инфаркта миокарда повышение СОЭ и лимфоцитоз ассоциируются с ростом титра миокардиальных антител, уровня ЦИК и С4.

При проведении корреляционного анализа между показателями биохимического анализа крови и иммунологическими показателями были отмечены существенные корреляционные связи между уровнем ИЛ-1 β и АсАт ($r = 0,83$, $p < 0,05$), между ИЛ-1 β и КФК ($r = 0,73$,

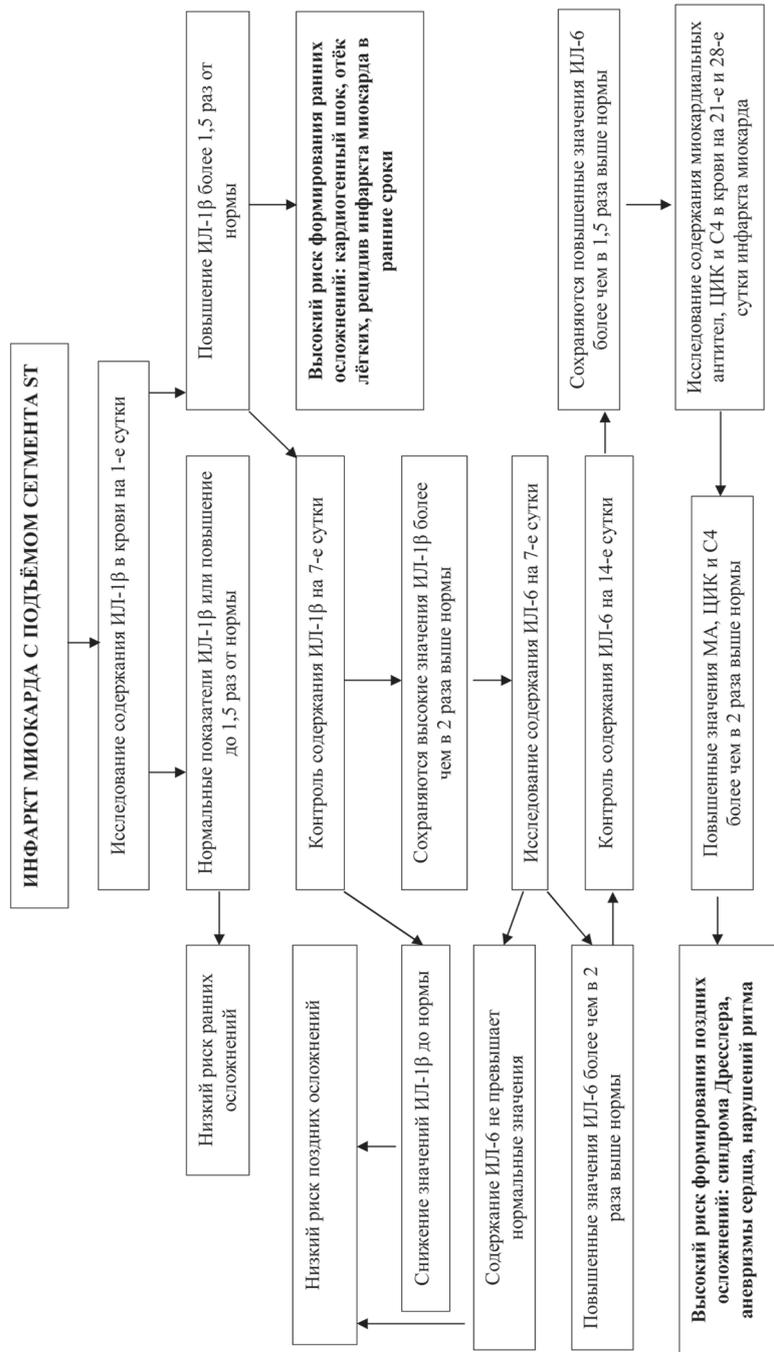


Рис. 1. Алгоритм оптимизации диагностики осложнений у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ с учетом выявленных иммунологических нарушений.

$p < 0,05$), ИЛ-1 β и КФК-МВ ($r = 0,82$, $p < 0,05$) в 1-е сутки инфаркта миокарда. Следовательно, увеличение концентрации цитокина ИЛ-1 β сопровождается статистически значимым увеличением ферментативной активности у больных в 1-е сутки инфаркта. Значимых корреляций с другими показателями биохимического анализа крови с уровнем ИЛ-1 β у больных, как в первые, так и 7-е сутки инфаркта выявлено не было. На 7-е сутки инфаркта выявлялась лишь статистически значимая корреляционная связь между уровнем цитокина ИЛ-6 и ЛДГ ($r = 0,61$, $p < 0,05$). Следовательно, увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировалось с повышением активности ЛДГ на 7-е сутки инфаркта миокарда.

При проведении корреляционного анализа между эхокардиографическими параметрами сердца и иммунологическими показателями у больных осложненным инфарктом миокарда были выявлены существенные корреляционные связи между толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу и уровнем миокардиальных антител ($r = 0,83$, $p < 0,05$), а также между показателем толщины межжелудочковой перегородки в систолу

и уровнем миокардиальных антител ($r=0,81$, $p<0,05$). Кроме того, выявлялись значимые корреляционные связи между индексом массы миокарда левого желудочка и уровнем миокардиальных антител ($r=0,86$, $p<0,05$). Также у больных осложненным инфарктом миокарда отмечалась значимая корреляционная связь между конечным диастолическим размером и уровнем миокардиальных антител ($r=0,77$, $p<0,05$). Следовательно, степень выраженности гипертрофии миокарда ассоциируется в постинфарктном периоде с ростом иммунологической реактивности со стороны кардиомиоцитов с «выбросом» в кровяное русло миокардиальных антител и высоким риском формирования дилатации камер сердца.

Исходя из полученных данных, выстраивается алгоритм использования иммунологических параметров в оптимизации диагностики осложнений у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

На первом – диагностическом этапе, требуется доказательство связи иммунологических механизмов с развитием инфаркта миокарда (рис. 1). Именно поэтому самым ранним тестом должно быть выявление содержания ИЛ-1 β как наиболее быстро синтезирующегося в первые сутки у больных инфарктом миокарда. Нормальные значения данного цитокина или незначительное повышение до 1,5 раз выше нормы связано с низким риском формирования осложнений в раннем периоде. Значительное повышение данного цитокина в 1-е сутки ассоциируется с высоким риском формирования ранних осложнений (кардиогенного шока, отека лёгких, рецидива инфаркта миокарда в ранние сроки).

Для контроля уровня ИЛ-1 β целесообразно его повторное исследование на 7-е сутки инфаркта. При нормализации его снижается риск развития поздних осложнений. В случае сохранения высоких значений ИЛ-1 β , более чем в 2 раза превышающих нормальные показатели, необходимо исследовать содержание другого провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 7-е сутки и при его увеличении более чем в 2 раза выше нормы проводить контроль уровня ИЛ-6 на 14-е сутки. В случае, если сохраняется повышенная активность данного цитокина более чем в 1,5 раза, целесообразно проводить исследование содержания миокардиальных антител, ЦИК и С4 крови на 21-е и 28-е сутки. Повышенные значения МА, ЦИК и С4 более чем в 2 раза выше нормы диктуют необходимость более прицельного контроля за состоянием больного в свете высокого риска развития поздних осложнений: синдрома Дресслера, аневризмы, нарушенного ритма.

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST целесообразно исследовать сывороточные концентрации ИЛ-1 β на 1-е и 7-е сутки в качестве предикторов осложнений в ранние сроки течения инфаркта миокарда. Исследование сывороточной концентрации ИЛ-6 целесообразно проводить на 7-е и 14-е сутки в качестве предикторов осложнений в поздние сроки течения инфаркта миокарда. Оценку сывороточной концентрации миокардиальных антител, ЦИК, С4 целесообразно проводить на 14-е, 21-е и 28-е сутки для оценки риска формирования осложнений в поздние сроки течения инфаркта миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закирова А.Н., Мухамедрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Ремоделирование левого желудочка и уровень провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3. №4. – С.170-171.
2. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. – М.: Реафарм. 2003. – 244 с.
3. Литвин Е.И. Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома // Врачеб. практика. – 2002. – №4. – С.31-34.
4. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Кардиология: Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 848 с.
5. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. – №8. – С.68-71.

6. Семакина, С.В., Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Стойкое смещение сегмента ST у больных инфарктом миокарда и ее значение для прогнозирования краткосрочных постгоспитальных исходов заболевания // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №3. – С.4-12.

7. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. – М.: ООО «МИА», 2010. – 440 с.

8. Bodi V., Sanchis J., Nunez J., et al. Uncontrolled immune response in acute myocardial infarction: unraveling the thread // Am. Heart. J. – 2008. – Vol. 156. №6. – P.1065-1073.

9. Srinivas G., Anversa P., Frishman W.H. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction // Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 17. №1. – P.1-9.

10. Steppich B.A., Moog P., Matissek C., et al. Cytokine profiles and T cell function in acute coronary syndromes // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 190. №2. – P.443-451.

Информация об авторах: 644024, г. Омск, ул. Лермонтова, 41, тел. (3812) 53-42-90, e-mail: traschenko@bk.ru, Тращенко Андрей Сергеевич – к.м.н., ассистент; Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор; Остапенко Владимир Артемьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой.

© ЯКУШЕВА Э.В., УКЛИСТАЯ Т.А., ПОЛУНИНА О.С., ВОРОНИНА Л.П., НУРЖАНОВА И.В. – 2011
УДК 616.24-036.12:611-018.74

АНАЛИЗ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ РИТМОВ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Эллада Валерьевна Якушева, Татьяна Ароновна Уклистая, Ольга Сергеевна Полунина, Людмила Петровна Воронина, Ирина Викторовна Нуржанова
(Астраханская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Х.М. Галимзянов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. О.С. Полунина)

Резюме. Для динамической оценки эндотелиальных ритмов микрососудов методом лазерной доплеровской флоуметрии нами было обследовано 128 больных среднего и пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) различного течения и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона. Было выявлено, что при обострении ХОБЛ у больных среднего возраста имеет место увеличение амплитуды эндотелиальных ритмов. Данная активация микрососудистого эндотелия нивелировалась после лечения у больных среднего возраста с ХОБЛ среднетяжелого течения. У пожилых больных с тяжелым течением ХОБЛ, напротив, наблюдалось снижение как абсолютных ($A\alpha=0,26\pm 0,02$ ед.), так и нормированных показателей амплитуды эндотелиальных ритмов ($A\alpha/ZСКВ=6,20\pm 0,82$ ед., $A\alpha/ПМ=2,76\pm 0,07$ ед.), которое сохранялось и при стихании обострения.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), лазерная доплеровская флоуметрия, микрососудистый эндотелий.

THE ANALYSIS OF ENDOTHELIAL RHYTHMS OF MICROVESSELS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.V. Yakusheva, T.A. Uklistaya, L.P. Voronina, O.S. Polunina, I.V. Nurjanova
(Astrakhan State Medical Academy)

Summary. For the dynamic evaluation of endothelial rhythms of microvessels by the method of laser doppler flowmetry there were examined 128 patients of the middle and old age with different course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 50 somatically healthy persons of Astrakhanian region. During the recrudescence of COPD it has been determined that the patients of the middle age have the increased amplitude of endothelial rhythms. This activation of microvessels of endothelium was not grading after the treatment of the patients of middle age who had less severe course of COPD. In old age patients the amplitude of endothelial rhythms ($A_e=0,26\pm 0,02$ units) and normal values of the amplitude of endothelial rhythms ($A_e/ZSKV=6,20\pm 0,82$ units, $A_e/PM=2,76\pm 0,07$ units) were observed, which remained during the decrease of recrudescence.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), laser doppler flowmetry, endothelium of microvessels.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – одна из важнейших причин болезненности и смертности по всему миру, приводящая к значительному экономическому и социальному ущербу, причем уровень его возрастает [3]. ХОБЛ довольно широко распространена среди лиц пожилого и старческого возраста. Процесс старения затрагивает все органы и системы человека. При старении наряду с инволютивными изменениями возникают приспособительные механизмы, которые противодействуют угасанию обмена и функций организма, содействуют сохранению или изменению ряда жизненно важных его функций [1].

Цель исследования: оценить состояние эндотелиальных ритмов микрососудов у больных с ХОБЛ в зависимости от возраста и тяжести заболевания в динамике.

Материалы и методы

Нами было обследовано 178 человек, из них 128 больных ХОБЛ и 50 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Возраст обследованных больных с ХОБЛ колебался от 40 до 75 лет (средний возраст $62,27\pm 0,73$ года). Средняя длительность заболевания составила $21,13\pm 1,88$ год. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливался согласно рекомендациям, представленным программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких» (GOLD, 2008). Исследование каждой микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 в одноканальной модификации, изготовляемого НПП «Лазма» (номер лицензии, выданной Министерством здравоохранения РФ, 30.03/280 от 30.06.1996 года).

Работа выполнена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (указ Президента РФ от 24.12.1993 года №2288). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным Независимым Этическим комитетом (заседание РНЭК от 23.03.2011 года, протокол №3). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc. Проверку нормальности распределения проводили несколькими способами: 1) графическим – оценивали графическое изображение распределения данных в форме гистограммы и диаграммы нормального распределения (Q-Q); 2) проводилась оценка эксцесса и асимметрии; 3) объективную проверку на нормальность распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова) с коррекцией значимости по Лиллифору. Проверку гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левене. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли: среднее значение, ошибку среднеарифметической. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали двух-

выборочный t-критерий Стьюдента с равными дисперсиями (гомоскедастический) – при соблюдении условия о гомогенности генеральных дисперсий и двухвыборочный t-критерий Стьюдента с неравными дисперсиями (гетероскедастический) – при несоблюдении условия о гомогенности генеральных дисперсий. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами был проведен анализ колебаний перфузии, зарегистрированных в ЛДФ-грамме у больных ХОБЛ. Спектральный анализ ритмов кровотока позволяет выделить и количественно оценить вклад в регуляцию микроциркуляции эндотелиального компонента. В ходе исследования нами оценивались эндотелиальные ритмы (A_e , частота 0,5-1 колебание в минуту). При ЛДФ-тестировании больных ХОБЛ амплитуда эндотелиальных ритмов (A_e) у больных среднего возраста со среднетяжелым течением ХОБЛ составила $0,74\pm 0,09$ ед., что достоверно ($t=4,87$; $df=73$; $p=0,0006$) выше, чем в контрольной группе – $0,40\pm 0,05$ ед. Амплитуда эндотелиальных ритмов, нормированная по фляксу ($A_e/ZSKV$), у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ среднего возраста была статистически значимо ($t=3,26$; $df=73$; $p=0,002$) выше аналогичного показателя в группе соматически здоровых лиц среднего возраста: $17,59\pm 0,70$ ед. против $14,20\pm 0,82$ ед. соответственно. Амплитуда эндотелиальных ритмов, нормированная по ПМ (A_e/PM), у больных среднего возраста со среднетяжелым течением ХОБЛ составила $9,02\pm 0,07$ ед., что статистически значимо ($t=3,05$; $df=73$; $p=0,0031$) выше, чем в группе соматически здоровых лиц среднего возраста – $6,05\pm 0,54$ ед. У больных ХОБЛ среднего возраста среднетяжелого течения имело место усиление амплитуды эндотелиальных ритмов, что выразилось в статистически значимом увеличении как абсолютных, так и нормированных показателей эндотелиальной активности. По нашему мнению, данное усиление, отражавшее увеличение выработки вазодилататоров микрососудистым эндотелием, является приспособительной реакцией на гипоксию и причиной развития гиперемического типа микроциркуляции.

У больных ХОБЛ тяжелого течения среднего возраста при статистически значимом ($t=-2,23$; $df=86$; $p=0,028$) увеличении абсолютного показателя амплитуды эндотелиальных ритмов значимого прироста нормированных показателей не произошло. Из этого следует, что, несмотря на развившуюся гиперемию в микрососудистом русле, истинного увеличения активности эндотелия не происходило, а вазодилатация, возможно, была обусловлена другими влияниями (например, ослаблением тонуса сфинктеров приносящих артериол, зависящего от нейрогенных импульсаций).

При поступлении в стационар в группе больных пожилого возраста со среднетяжелым течением ХОБЛ не было отмечено статистически значимого изменения как абсолютных (A_e), так и нормированных ($A_e/ZSKV$,

Аэ/ПМ) показателей амплитуды эндотелиальных ритмов при некотором визуальном их снижении по сравнению с группой соматически здоровых лиц пожилого возраста. Однако все показатели в данной группе были статистически значимо ниже по сравнению с группой больных среднего возраста со среднетяжелым течением ХОБЛ ($t=5,55$; $df=48$; $p=0,001$). Таким образом, значимой активации эндотелиальной активности у пожилых больных с ХОБЛ среднетяжелого течения не происходило, напротив, наблюдалось некоторое визуальное её снижение, однако, статистически незначимое.

У пожилых больных с тяжелым течением ХОБЛ наблюдалось статистически значимое снижение как абсолютных ($Aэ=0,26\pm 0,02$ ед.), так и нормированных показателей амплитуды эндотелиальных ритмов ($Aэ/ЗСКВ=6,20\pm 0,82$ ед., $Aэ/ПМ=2,76\pm 0,07$ ед.), указывающее на снижение продукции вазодилаторов микрососудистым эндотелием и, следовательно, на эндотелиальную дисфункцию.

После стационарного лечения у больных ХОБЛ нами повторно оценивались амплитуды эндотелиальных ритмов. Активация микрососудистого эндотелия, имевшая место у больных среднего возраста с ХОБЛ среднетяжелого течения, нивелировалась при стихании обострения, что указывало на её обратимый характер и роль как фактора компенсации, обеспечивающего адекватный микрокровоток в условиях гипоксии. У больных среднего возраста с тяжёлым течением ХОБЛ после лечения отмечалось некоторое уменьшение амплитуд всех ритмических составляющих ЛДФ-граммы, статистически значимого изменения эндотелиальной активности не произошло. Этот факт мы расценили как результат недостаточного компенсаторного эндотелиального ответа при обострении заболевания и некоторой торпидности микрососудистого эндотелия при тяжелом течении ХОБЛ у пациентов среднего возраста.

У больных пожилого возраста со среднетяжёлым течением ХОБЛ после лечения не наблюдалось статистически значимого изменения всех показателей, характеризующих амплитуду эндотелиальных ритмов, ($Aэ$, $Aэ/ЗСКВ$ и $Aэ/ПМ$) по сравнению с данными при поступлении в стационар: $0,34\pm 0,02$ ед., $9,80\pm 0,2$ ед. и $4,97\pm 0,12$ ед. против $0,31\pm 0,1$ ед., $8,89\pm 0,78$ ед. и $4,9\pm 0,5$ ед. соответственно. При этом нивелировалась значимость различий с группой больных среднего возраста со среднетяжелым течением ХОБЛ по показателям $Aэ$ и $Aэ/ПМ$. Однако, различия по показателю $Aэ/ЗСКВ$ остались статистически значимыми ($t=3,06$; $df=48$; $p=0,004$), что отражает недостаточное восстановление эндотелиальной активности у пожилых больных и косвенно может свидетельствовать о развитии торпидности микрососудистого эндотелия с нарастанием инволютивных изменений.

У больных пожилого возраста с тяжелым течением ХОБЛ снижение эндотелиальной активности, имевшее место при поступлении и выраженное в снижении ам-

плитуды эндотелиальных ритмов, сохранялось и после лечения. Это указывает на развитие глубоких и стойких изменений в микрососудистом эндотелии. Данные изменения, по нашему мнению, связаны как с патогенезом самого заболевания, так и с целым спектром инволютивных процессов, неизбежно затрагивающих весь организм, в том числе и микроциркуляторное русло с его эндотелиальной выстилкой.

Оценив эндотелиальные ритмы, мы пришли к выводу, что у больных ХОБЛ среднего возраста имела место компенсаторная активация эндотелия микрососудов, отражавшая увеличение выработки вазодилаторов в тканях, что является, по нашему мнению, приспособительной реакцией на гипоксию и причиной развития гиперемического типа микрокровотока. Нивелирование активации микрососудистого эндотелия у больных среднего возраста с ХОБЛ среднетяжелого течения после лечения подтверждало её обратимый характер и доказывало роль данного процесса как фактора компенсации, обеспечивающего адекватный микрокровоток в условиях гипоксии.

У больных ХОБЛ тяжелого течения среднего возраста, несмотря на развившуюся гиперемия в микрососудистом русле, истинного увеличения активности эндотелия не происходило. Вазодилатация, наблюдавшаяся при обострении заболевания, возможно, была обусловлена другими влияниями (например, ослаблением тонуса сфинктеров приносящих артериол, зависящего от нейрогенных импульсаций). Отсутствие статистически значимого изменения эндотелиальной активности у больных среднего возраста с тяжёлым течением ХОБЛ после лечения мы рассматривали как результат недостаточного компенсаторного эндотелиального ответа при обострении заболевания и некоторой торпидности микрососудистого эндотелия при тяжелом течении ХОБЛ у пациентов среднего возраста.

У пожилых больных с ХОБЛ среднетяжелого течения активации эндотелиальной активности не происходило, напротив, наблюдалось некоторое визуальное её снижение. У пожилых больных с тяжелым течением ХОБЛ наблюдалось статистически значимое снижение как абсолютных, так и нормированных показателей амплитуды эндотелиальных ритмов, указывающее на снижение продукции вазодилаторов микрососудистым эндотелием и, следовательно, на эндотелиальную дисфункцию. Данная дисфункция сохранялась у больных пожилого возраста с тяжелым течением ХОБЛ и после лечения. Это указывает на глубокие и стойкие изменения в микрососудистом эндотелии, возникающие у пожилых больных с тяжелым течением ХОБЛ. Данные изменения, возможно, связаны с наслаиванием изменений в эндотелии микрососудов, свойственных самому заболеванию, на целый спектр инволютивных процессов, неизбежно затрагивающих весь организм, в том числе и микроциркуляторное русло с его эндотелиальной выстилкой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте. – СПб.: МЕД МАСС МЕДИА, 2005. – 712 с.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В., Черемис Н.К. и др. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции

крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – 256 с.

3. Осадчук М.А., Горемыкин В.И., Трубецков А.Д. Клиническая пульмонология. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 1999. – 192 с.

Информация об авторах: e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, Якушева Эллада Валерьевна – аспирант; Уклистая Татьяна Ароновна – к.м.н., доцент; Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Воронина Людмила Петровна – к.м.н., доцент; Нуржанова Ирина Викторовна – к.м.н., ассистент

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ 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. Цель нашего исследования состоит в изучении иммунологических показателей пуповинной крови новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы. Были проведены клинические наблюдения, иммунологические исследования различных классов иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови у 153 детей. Установлено, что выраженность нарушений иммунного статуса новорожденного сопряжена с тяжестью неврологических нарушений в неонатальном периоде.

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

IMMUNOLOGIC INDICES OF FUNIC BLOOD IN NEWBORNS WITH THE DISTURBANCES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM

L. V. Vasilieva

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

Summary. The aim of the present research is to study the immune indices in funic blood in newborns with perinatal disturbances of central nervous system. We carried out the clinical observations, immune examination for immune globulins of different classes and subpopulation content of lymphocytes in funic blood in 153 children. We found that the intensity of immune status disturbances in newborns is associated with the severity of neurological disturbances in neonatal period.

Key words: immunity, funic blood, central nervous system.

Иммунная система наряду с центральной нервной системой (ЦНС) участвуют в поддержании гомеостаза организма человека и установлении оптимального баланса во взаимоотношениях с окружающей средой [2,3,4,5,6,7,9,10,11]. Однако причинно-следственные связи взаимного влияния ЦНС и иммунной системы остаются мало изученными.

Цель работы. Исследовать иммунологические показатели пуповинной крови новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

Материалы и методы

Были проведены клинические наблюдения, иммунологические исследования различных классов иммуноглобулинов и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови у 153 детей.

Клиническое обследование детей включало в себя сбор анамнестических данных при беседе с родителями с заполнением специально разработанной анкеты, включающей данные по течению беременности, генеалогическому анамнезу, о районе и условиях проживания. Анализ родов и течения периода новорожденности проводились по медицинской документации.

Иммунологическое обследование: на базе двух родильных домов г. Красноярск (родильного дома №5 и родильного дома №6) в 2003-2005 гг. проведен забор пуповинной крови 153 доношенных новорожденных с последующим типированием лимфоцитов, количественным определением цитокинов и иммуноглобулинов.

Дизайн исследования был согласован с этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (протокол №3 от 18.10.2010 г.). Все родители заполняли форму добровольного информированного согласия. Все исследования разрешены этическим комитетом НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. За данными детьми в дальнейшем проведено проспективное наблюдение.

Статистическую значимость различий количественных признаков при отклонении от нормального распределения выборок 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), Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные нами дети были разделены на 3 группы: 1 – дети без патологии ЦНС (здоровые дети), 2 – дети с клиническими проявлениями церебральной ишемии (ЦИ), 3 – дети с сочетанной цереброспинальной патологией (сочетание клинических признаков церебральной ишемии и натальной травмы шейного отдела позвоночника) (СЦСП). Критериями исключения явились наличие у новорожденных внутриутробной инфекции, врожденных пороков развития, синдрома задержки внутриутробного развития, недоношенности. Показатели иммунограммы новорожденных в зависимости от состояния ЦНС представлены в таблице 1.

Из представленных в таблице 1 данных иммунного статуса новорожденных следует, что у детей с перинатальным поражением ЦНС в пуповинной крови в момент родов снижено содержание лейкоцитов, лимфоцитов в сравнении с данными показателями у детей без поражений нервной системы.

Так, например, у детей с поражением ЦНС было статистически значимо снижено абсолютное содержание лейкоцитов. Причем, обращает на себя внимание, прогрессирующее снижение количества циркулирующих лейкоцитов в зависимости от выраженности поражения нервной системы. Следует отметить статистически значимое снижение абсолютного содержания лимфоцитов у детей с клиническими проявлениями церебральной ишемии в сравнении со здоровыми детьми.

При исследовании нами найдено снижение показателей CD3+, CD4+, CD8+, CD26+ лимфоцитов, что свидетельствует о супрессии Т-клеточного иммунитета. Вероятно, врожденное угнетение клеточного иммунитета связано с формированием клинических проявлений сочетанной цереброспинальной патологии. Так, например, нами выявлена взаимосвязь содержания CD8+ лимфоцитов с проявлениями сочетанной цереброспинальной травмы. У здоровых детей абсолютное содержание CD8+ лимфоцитов выше, чем у новорожденных с цереброспинальной патологией ($p=0,01$). Вероятно, повышенное содержание Т-супрессоров у новорожденных детей с транзиторными нарушениями гемоликто-

Взаимосвязь показателей иммунограммы пуповинной крови у обследованных детей с наличием перинатальной патологии ЦНС

Параметр	Здоровые дети (n=73)	Дети с ЦИ (n=71)	Дети с СЦСП (n=9)	p
	1	2	3	
Лейкоциты ×10 ⁹	13,65 (9,6-15,4)	11,5 (6,1-13,7)	8,3 (7-9,3)	1-2<0,02 1-3=0,025
Лимфоциты кл/мкл	4208,25 (3640-5416,6)	3678,3 (3039,6-5280)	3441 (2653,2-3984)	1-2=0,041
CD3+ %	61 (50,5-66)	58 (51-68)	42 (41-54)	1-3=0,026
CD3+ кл/мкл	2497 (2010,5-3264,5)	2357,5 (1485-2898)	1608 (1107-2124)	1-3=0,008
CD4+ кл/мкл	1827 (1373,5-2386,5)	1671,5 (939-2261)	983 (822-1376)	1-3=0,016
CD8+ кл/мкл	732 (600-1034,5)	663 (494-898)	478 (371-492)	1-3=0,017
CD16+CD56+ %	26 (14-32)	27 (14-33)	34 (34-39)	1-3=0,019 2-3<0,03
CD26+ %	46 (39-53)	42 (34-51)	36 (31-39)	1-3=0,027
IgE ME/л	3,25 (1,7-4,4)	3,15 (1,6-4,1)	6,2 (3,6-15,1)	1-3<0,02 2-3=0,018
CD26+ (кл/мкл)	1985 (1467,4-2499,3)	1725 (1053,7-2259)	963 (841,3-1436,2)	1-2=0,033 1-3=0,007 2-3=0,042
IFN+CD69+ (кл/мкл)	18,4 (10,3-31,8)	17,7 (9,9-27,1)	5,4 (4,7-8,6)	1-3=0,037

родинамики в раннем периоде адаптации уравновешивает мощное активирующее воздействие на иммунную систему ребенка и препятствует развитию аутоиммунных реакций на нейроспецифические белки [4].

Таким образом, клинически цереброспинальная патология проявляется у детей со сниженным содержанием Т-супрессоров.

Кроме того, нами установлено, что на фоне снижения показателей Т-клеточного иммунитета (снижение CD3+, CD4+, CD8+, CD26+ лимфоцитов) у новорожденных с нарушениями со стороны ЦНС отмечалось значительное повышение естественных киллеров (CD16+CD56+), в отличие от этого показателя у здоровых детей, p=0,01. Полученные нами результаты не противоречат исследованию М.Э. Беликовой и соавт. (2006), которые исследовали экспрессию маркеров активации иммунокомпетентных клеток у доношенных новорожденных с тяжелыми перинатальными поражениями ЦНС и с инфекционно-воспалительными заболеваниями и установили у всех детей основной группы на фоне снижения показателей Т-клеточного иммунитета (снижение CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов) значительное повышение естественных киллеров (CD16+CD56+).

Данные о содержании CD16+CD56+ клеток пуповинной крови новорожденных в зависимости от пери-

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.
- Малашиха Ю.А. Проблемы неврологической и иммунологической памяти и перспективы реабилитации (Основы и концепция) // Journal on Immunorehabilitation. – 1996. – №2. – P.53-58.
- Сепиашвили Р.И. Мозг – один из центральных органов иммунной системы // International Journal on Immunorehabilitation. – 1995. – №1. – P.3-17.
- Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. и др. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии. Int. J. on

Таблица 1

натальных нарушений ЦНС представлены на рисунке 1.

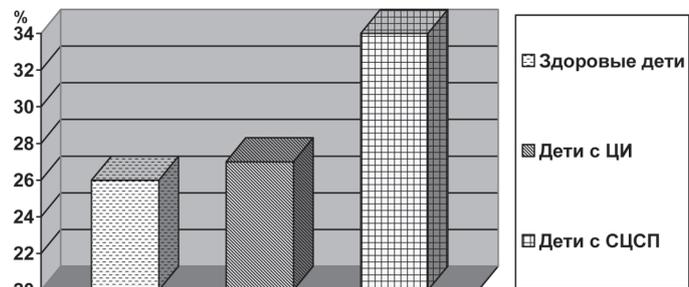
Из представленного рисунка 1 видно, что у детей с поражением ЦНС было статистически значимо повышено относительное содержание CD16+CD56+ клеток пуповинной крови новорожденных. Причем, обращает на себя внимание, выраженное повышение количества естественных киллерных клеток у детей с сочетанным цереброспинальным поражением ЦНС.

Вероятно, в условиях воздействия на организм плода и новорожденного большого количества антигенов естественные киллерные клетки (CD16+CD56+) выполняют защитную функцию [1].

Кроме того, нами установлено, что у здоровых детей содержание IgE ниже, а количество клеток, синтезирующих ИНФ-γ+, выше, чем у новорожденных с цереброспинальной травмой. В то же время у детей с более легкими поражениями ЦНС увеличение плазменной концентрации IgE было не характерно.

Таким образом, выраженность нарушений иммунного статуса новорожденного сопряжена с тяжестью неврологических нарушений в неонатальном периоде. Вероятно, антигенная

нагрузка больше у новорожденных детей с патологией ЦНС. Выявленный дисбаланс в системе Th1/Th2 – лимфоцитов (пониженное содержание CD26+ лимфоцитов,



Примечание: * – значимость отличий с детьми с сочетанной цереброспинальной патологией. ЦИ – церебральная ишемия; СЦСП – сочетанная цереброспинальная патология.

Рис. 1. Связь содержание CD16+CD56+ клеток пуповинной крови новорожденных с перинатальными нарушениями ЦНС.

высокие концентрации IgE и снижение содержания клеток, синтезирующих ИНФ-γ+) стимулирует аутоиммунный ответ на попадание в кровь мозговых аутоантигенов в результате травматического повреждения ЦНС и способствует уязвимости мозга.

Immunorehabilitation. – 1997. – №6. – P.112-122.

5. Терехов О.П. Иммунная система – эндогенная система питания многоклеточных организмов // Иммунология. – 2005. – №1. – С.59-61.

6. Федотова Т.А. Основные аспекты формирования хронической иммунной недостаточности и/или иммунопатологии у детей и подростков // Мед. иммунология. – 2006. – Т. 8. № 1. – С.101-104.

7. Харченко Е.П. Иммунная привилегия мозга: новые факты и проблемы. Иммунология. – 2006. – №1. – С.51-52.

8. Чехонин В.П. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) // Вестник РАМН. – 2006. – №6. – С.3-12.

9. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология.

– 2004. – №5. – С.312-318.

10. Richardson B.S., Bocking A.D. Metabolic and circulatory adaptation to chronic hypoxia in the fetus // Comp Biochem Physiol and Mol Integ Physiol. – 1998. – Vol. 3. – P.717-723.

11. Pierpaoli W., Kopp H., Muller J., et al. Interdependence between neuroendocrine programming and the generation of immune recognition in ontogeny // Cell. Immunol. – 1977. – Vol. 29. №1. – P.16-27.

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.

© СУКАЧ М.С., ДОЛГИХ В.Т. – 2011

УДК 616.37-002.4-681.539.3:615.375

ВЛИЯНИЕ АДЕМЕТИОНИНА НА СИСТЕМНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И ВЯЗКОСТЬ КРОВИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

Михаил Сергеевич Сукач, Владимир Терентьевич Долгих

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Изучено влияние адеметионина на системную гемодинамику и вязкость крови у белых крыс при панкреонекрозе. Панкреонекроз моделировали введением в поджелудочную железу аутожелчи из расчета 0,15 мл/кг массы тела. Адеметионин вводили внутривентриально в дозе 11,4 мг/кг через 5 мин после моделирования панкреонекроза. Установлено, что при панкреонекрозе формируется гипердинамический тип кровообращения, повышается вязкость крови за счет увеличения вязкости эритроцитов. На фоне адеметионина уменьшается выраженность гипердинамического синдрома, снижается вязкость крови.

Ключевые слова: панкреонекроз, системная гемодинамика, вязкость крови, адеметионин, адеметионин.

EFFECT OF ADEMETIONINE ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS AND BLOOD VISCOSITY IN PANCREONECROSIS

M.S. Sukach, V.T. Dolgih

(Omsk State Medical Academy)

Summary. The effect of ademetionine on systemic hemodynamics and blood viscosity in white rats with necrotizing pancreatitis has been investigated. Pancreatonecrosis simulated the introduction of the pancreas automobile at a dose of 0.15 ml/kg body weight. Ademetionine was injected intraperitoneally at a dose of 11.4 mg/kg 5 minutes after the model of pancreatic necrosis. It has been revealed that in pancreatic necrosis hyperdynamic type of circulation forms, blood viscosity increases by increasing the viscosity of red blood cells. On the background of ademetionine the severity of the hyperdynamic syndrome decreases, blood viscosity decreases.

Key words: pancreatic necrosis, systemic hemodynamics, blood viscosity, ademetionine.

Панкреонекроз в структуре ургентной хирургии органов брюшной полости занимает на одно из первых мест [1,7,16]. Летальность при панкреонекрозе, особенно инфицированном, колеблется от 20 до 85% [10,13]. Ведущим патогенетическим фактором летальности при инфицированном панкреонекрозе является полиорганная недостаточность [7,15], вызванная абдоминальным сепсисом [11,12]. Характерно, что в синдроме полиорганной недостаточности одинаково часто вовлекаются сердечно-сосудистая и нервная системы, почки и печень [3]. Особенно усугубляет тяжесть общего состояния больных острая печеночная недостаточность. В основе патогенеза поражения клеток печени, как органа-мишени, лежит чрезмерная активация процессов липопероксидации, нарушение биоэнергетики и электролитного баланса гепатоцитов [6], что приводит к интоксикации, активации свободнорадикального окисления, бактериемии, вторичному иммунодефициту [7,10]. Печень становится первым органом-мишенью, принимающим основной удар панкреатогенной токсинемии вследствие попадания в кровь воротной вены активированных панкреатических и лизосомальных ферментов, продуктов распада тканей поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [14]. В этой связи представляется актуальным изучить эффективность использования гепатопротектора адеметионина, активным компонентом которого является адеметионин – физиологический субстрат многих биологических реакций, эндогенно синтезируемый из метионина и аденозина [5], при экспериментальном панкреонекрозе. Не исключено, что адеметионин, защищая печень от панкреатогенной токсинемии, позволит уменьшить панкреатогенные гемодинамические нарушения [2].

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 74 беспородных крысах-самцах, наркотизированных этиловым эфиром. Животных распределили на 3 группы: I – контрольная группа (n=10); II – основная группа (n=38); III – группа сравнения (n=26). Минимальный объем выборки для каждой из групп, обеспечивающий достоверность выводов, рассчитывали по формуле F. Lopez-Jimenez и соавт. (1998). У животных основной группы и группы сравнения моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи (0,15 мл/кг). Исследования проведены 2 этапа. На первом этапе через 6 час (подгруппа II₆), 24 час (подгруппа II₂₄) и 48 час (подгруппа II₄₈) после моделирования панкреонекроза исследовали параметры системной гемодинамики и вязкости крови. На втором этапе с учетом того, что важнейшими патогенетическими факторами нарушения системной гемодинамики при панкреонекрозе являются эндотоксемия, ацидоз, гипоксия, в том числе гипоксическое повреждение печени, животным группы сравнения через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили адеметионин из расчета 11,4 мг/кг и в эти же сроки: через 6 час (подгруппа III₆), 24 час (подгруппа III₂₄) и 48 час (подгруппа III₄₈) изучали те же самые параметры, что и у животных основной группы. Опыты осуществлялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства высшего и среднего специального образования СССР № 742 от 13.11.1984 г.). Животных выводили из эксперимента, согласно положениям, рекомендованным Международным комитетом по науке о лабораторных животных, поддержанным ВОЗ.

Показатели системной гемодинамики исследовали, используя реоплетизмограф РПГ2-02 и синхронно регистрируя ЭКГ и интегральную реограмму с ее первой производной на самописце Н-338-4П. Рассчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹), минутный (МОС, мл) и ударный (УО, мл) объем сердца, ударный (УИ, мл/м²) и сердечный (СИ, мл/кг·мин) индексы, удельное периферическое сопротивление сосудов (УПСС, дин·с·см²). Артериальное давление (АД, мм рт.ст.) измеряли прямым методом в левой общей сонной артерии. Вязкость крови исследовали ротационным вискозиметром Brookfield LV-DV. Вязкость цельной крови измеряли на скорости сдвига 12 сек⁻¹ и 30 сек⁻¹, а плазмы – на 30 сек⁻¹ и 60 сек⁻¹; вязкость эритроцитов рассчитывали как разность между вязкостью крови и вязкостью плазмы [4]. Результаты обрабатывали с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6.0 (Лицензия №ВХХР904Е306823FAN10), рассчитывая среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (δ), медиану (P50), нижний (P25) и верхний (P75) квартиль. Поскольку распределение параметров носило отличный от нормального, то предпочтение было отдано непараметрическим критериям сравнения данных (критерий Манна-Уитни).

Результаты и обсуждение

Из 38 животных основной группы на протяжении двух суток восстановительного периода после моделирования панкреонекроза погибло 8 (21,0%) животных от сердечно-сосудистой, печёночной и дыхательной недостаточности. Результаты исследования системной гемодинамики у выживших животных представлены в таблице 1. Видно, что через 6 час МОК превышал контрольные значения в 2,1 раза, через сутки – в 1,9 раза, а через двое – в 2,0 раза. Увеличению МОК возрастание УО в 1,7-1,8 раза на протяжении всего периода наблюдения и умеренная тахикардия. Не исключено, что наблюдаемый гипердинамический синдром может быть следствием болевого синдрома и последующей чрезмерной активации симпатoadренальной системы [2,7], положи-

тельного хроно-инотропного влияния катехоламинов. Аналогично изменялся ударный и сердечный индекс. Артериальное давление превышало контрольные значения через 24 час в 27,3%, а через 48 час – на 15,3%. Удельное периферическое сопротивление сосудов на протяжении всего периода наблюдения оставалось ниже контрольного, особенно через 6 часов после моделирования панкреонекроза, что существенно снижало нагрузку на левый желудочек сердца и обуславливало двукратное увеличение МОК.

Вязкость цельной крови постепенно возрастала, достигая максимума к концу первых суток, а через двое суток несколько уменьшалась, хотя по-прежнему пре-

Таблица 2

Изменение вязкости крови воротной вены при панкреонекрозе на фоне адеметионина, P50 [P25; P75]

Исследуемый показатель	Группы животных	Сроки после моделирования панкреонекроза, час			Контроль (n=10)
		6 (n=8)	24 (n=8)	48 (n=8)	
Плазма, Усдвига=30 сек ⁻¹	Основная	1,53 [1,50; 1,58]	1,78 [1,66; 2,12]	2,07 [1,64; 2,85]	1,68 [1,61; 1,94]
	Сравнения	1,51 [1,45; 1,57]*	2,23 [1,86; 2,47]*^	1,74 [1,54; 2,02]	
Плазма, Усдвига=60 сек ⁻¹	Основная	1,52 [1,50; 1,56]	2,24 [1,85; 2,50]*^	1,77 [1,52; 2,34]	1,63 [1,57; 1,85]
	Сравнения	1,50 [1,45; 1,60]*	1,99 [1,80; 2,23]*^	1,70 [1,60; 1,99]^	
Цельная кровь, Усдвига=12 сек ⁻¹	Основная	6,13 [5,64; 6,77]*	8,60 [6,31; 9,86]*^	6,36 [5,80; 7,66]*	5,16b[4,70; 5,39]
	Сравнения	5,16 [4,65; 5,47]^	5,30 [4,69; 7,47]^	4,96 [4,57; 5,35]^	
Цельная кровь, Усдвига=30 сек ⁻¹	Основная	5,26 [4,94; 5,76]*	7,22 [5,24; 8,63]*	5,29 [5,02; 5,70]*	4,43 [4,28; 4,84]
	Сравнения	4,67 [4,21; 4,73]^	4,77 [4,57; 5,03]^	4,41 [4,04; 4,82]^	

Примечание: * – значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ – значимость различий по отношению к показателю 6 часов этой же серии (p<0,05); + – значимость различий по отношению к показателям аналогичного срока моделирования панкреонекроза без использования препарата (p<0,05).

вышла контрольные значения. Из таблицы 2 видно, что увеличение вязкости крови происходило за счет повышения вязкости эритроцитов, что, очевидно, обусловлено изменением физико-химических свойств мембран клеток крови, вызванным чрезмерной активацией процессов свободнорадикального окисления и липопероксидации, фиксацией на гликокалексе эритроцитов веществ низкой и средней молекулярной массы, продуктов инфекционной природы и некротического распада клеток [2].

На втором этапе оценивали эффективность использования адеметионина для уменьшения нарушений гемодинамики и вязкости крови в восстановительном периоде после моделирования панкреонекроза. Из таблицы 1 следует, что на фоне этого препарата МОК также увеличивался, но не столь значимо как у животных основной группы. В частности, через 6 час МОК был на 40% меньше, чем в основной группе, а через 48 час – на 18,4%, хотя и превышал контрольные значения на 60,8% и 63,3% соответственно.

При расчете УИ и СИ прослеживалась следующая тенденция: через 6 и 48 часов наблюдения эти показатели существенно уменьшались, стремясь к контрольному уровню: УИ снизился на 31,0% и 22,3%, а СИ – на 36,8% и 23,1%, соответственно, по сравнению со значениями опытных групп. Несмотря на это, на всех сроках исследования УИ оставался высоким и превышал контрольный уровень на 19,6%, 56,3% и 44,3%, соответственно. Сердечный индекс, при этом, был выше контроля только через сутки-двое наблюдения 60,8% и 63,3%, соответственно. Введение адеметионина вызы-

Изменение параметров системной гемодинамики при панкреонекрозе на фоне адеметионина, P50 [P25; P75]

Исследуемый показатель	Группы животных	Сроки после моделирования панкреонекроза, час			Контроль (n=10)
		6 (n=8)	24 (n=8)	48 (n=8)	
ЧСС, мин ⁻¹	Основная	400 [375; 428]*	375 [350; 415]	389 [365; 410]	362 [300; 375]
	Сравнения	336 [300; 375]	372 [350; 375]	375 [335; 428]	
УО, мл	Основная	0,48 [0,40; 0,55]*	0,47 [0,45; 0,50]*	0,50 [0,42; 0,54]*	0,28 [0,22; 0,33]
	Сравнения	0,31 [0,29; 0,36]^	0,43 [0,39; 0,46]*^	0,40 [0,29; 0,44]**	
МОК, мл	Основная	193 [171; 222]*	174 [142; 187]*	187 [170; 222]*	93 [73; 131]
	Сравнения	116 [93; 126]^	150 [145; 173]**	153 [110; 183]**	
УИ, 10 ⁻³ мл/кг	Основная	1,34 [1,11; 1,53]*	1,30 [1,24; 1,39]*	1,43 [1,25; 1,62]*	0,77 [0,62; 0,93]
	Сравнения	0,92 [0,78; 1,11]**	1,21 [1,08; 1,27]**	1,11 [0,80; 1,21]**	
СИ, мл/кг·мин	Основная	537 [475; 618]*	484 [395; 521]*	553 [454; 653]*	260 [204; 365]
	Сравнения	339 [269; 396]^	419 [403; 481]*^	425 [306; 510]**	
АД, мм рт.ст.	Основная	119 [110; 123]	149 [136; 163]*^	135 [118; 142]*^	117 [113; 126]
	Сравнения	127 [124; 134]*	126 [118; 134]**	136 [127; 143]*	
УПСС, дин·с·см ⁻⁵ ·кг·10 ³	Основная	16,6 [14,5; 22,1]*	26,7 [22,4; 30,2]*^	20,2 [16,2; 22,0]*	33,8 [25,8; 45,3]
	Сравнения	29,9 [24,5; 38,4]^	23,7 [20,6; 27,3]*^	25,6 [23,1; 33,1]^	

Примечание: * – значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ – значимость различий по отношению к показателю 6 часов этой же серии (p<0,05); + – значимость различий по отношению к показателям аналогичного срока моделирования панкреонекроза без использования препарата (p<0,05).

вало увеличение УПСС через 6 и 48 часов наблюдения по сравнению с животными опытной группы на 80,3% и 26,7%, соответственно, практически не отличаясь от уровня здоровых животных. Через сутки удельное периферическое сопротивление сосудов оставалось достоверно ниже контрольного на 29,8%.

Таким образом, на фоне адеметионина, вводимого после моделирования панкреонекроза, основные параметры системной гемодинамики значимо улучшались по сравнению с таковыми без применения препарата: гипердинамия сердечно-сосудистой системы становилась менее выраженной, особенно через 6 и 48 часов. Показатели вязкости плазмы, эритроцитов и цельной крови воротной вены у животных на фоне применения адеметионина представлены в таблице 2. Видно, адеметионин снижал вязкость цельной крови за счет уменьшения вязкости эритроцитов на всех сроках исследования, в то же время, вязкость плазмы оставалась на том же уровне, что и при панкреонекрозе после 6 и 24 часов эксперимента.

Выявленный положительный эффект адеметионина на системную гемодинамику вероятнее всего связан с его защитой гепатоцитов от свободных радикалов, экзо- и эндогенных токсических веществ [8], накапливающихся в большом количестве при панкреонекрозе и приводящих к кардиодепрессии [2].

Как видно из полученных данных, после моделирования панкреонекроза вязкость цельной крови, в отличие от плазмы, возросла на всех сроках исследования. Кроме того, снижение вязкости цельной крови после введения адеметионина было более выражено, чем снижение вязкости плазмы. Данный факт подтверждает то, что главную роль в ухудшении реологических

свойств крови играет изменение эластичности эритроцитарной мембраны. Кроме того, ранее проведенными исследованиями нами было установлено, что содержание веществ низкой и средней молекулярной массы, также оказывающих влияние на вязкость крови, снижается как на эритроцитах, так и в плазме после прохождения крови через печень. При прогрессировании панкреонекроза эта разница сначала уменьшается, а затем и сама печень становится источником эндогенной интоксикации за счет разрушения мембран гепатоцитов [9]. Адеметионин, стабилизируя их мембраны, улучшает реологические свойства крови не только за счет восстановления детоксикационных возможностей печени, но и улучшает белоксинтетическую (а значит гемостатическую и антиоксидантную) функцию органа.

Таким образом, после моделирования панкреонекроза в течение двух суток формируется гипердинамический тип кровообращения, о чем свидетельствует увеличение МОК; кроме этого, значительно повышается вязкость крови, в основном, за счет увеличения вязкости эритроцитов. Введение адеметионина улучшает основные параметры системной гемодинамики: гипердинамия сердечно-сосудистой системы становится менее выраженной, что, вероятно, связано с его детоксикационным эффектом. Кроме того, адеметионин обеспечивает значительное снижение вязкости цельной крови и плазмы. Это наблюдение также подтверждает основную роль нарушения эластичности эритроцитарной мембраны в ухудшении реологических свойств крови. Наиболее существенное улучшение показателей вязкости крови при использовании адеметионина наблюдалось через 6 и 48 часов после моделирования панкреонекроза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Панкреонекроз: неиспользованные резервы лечения // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2007. – Т. 12. №2. – С.46-50.
2. Еришов А.В. Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2007. – 23 с.
3. Келейников С.Б., Власов А.П., Крылов В.Г. и др. Нарушения метаболических процессов при осложненном остром панкреатите и их коррекция // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – №1. – С.11-12.
4. Медведев И.Н. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях // *Рос. кардиологический журнал*. – 2009. – №5. – С.42-45.
5. Минушкин О.Н. Адеметионин в лечении хронических заболеваний печени с холестазом // *Лечащий врач*. – 2008. – №10. – С.70-72.
6. Плоткин Л.Л. Органная дисфункция у больных абдоминальным сепсисом. – Челябинск: Книга, 2007. – 531 с.
7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008. – 264 с.
8. Сачек М.М., Конорев М.Р., Тябут Г.Д., Курлюк О.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // *Вестник фармации*. – 2010. – №1. – С.71-77.

9. Труды Международного Форума по проблемам науки, техники и образования / Под. ред. В.А. Малинникова, В.В. Вишневого. – М.: Академия наук о Земле, 2008. – 144 с.
10. Шугаев А.И., Гера И.Н., Мосоян С.С. и др. Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2009. – №1. – С.54-56.
11. Beger H.G., Rau B., Isenmann R. Natural history of necrotizing pancreatitis // *Pancreatology*. – 2003. – Vol. 3. №2. – P.93-101.
12. Deriks I.P., Poeze M., van Bijnen A.A. Evidence for intestinal and liver epithelial cell injury in the early phase of sepsis // *Shock*. – 2007. – Vol. 28. №5. – P.544-548.
13. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Glavien P.F. Evidence based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // *Ann Surg*. – 2006. – Vol. 243. №2. – P.154-168.
14. Hofer S., Brenner T., Bopp C., et al. Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction // *Crit. Care*. – 2009. – Vol. 13. №4. – P.173-177.
15. Imrie C.W. Prognostic indicators in acute pancreatitis // *Can. J. Gastroenterol*. – 2003. – Vol. 17. №5. – P.325-328.
16. Werner J., Feuerbach S., Uhlend W., et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care // *Gut*. – 2005. – Vol. 24. – P.426-436.

Информация об авторах: 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12, Тел.: 8 (3812) 23-03-78;

Сукач Михаил Сергеевич – аспирант, e-mail: 110sam@mail.ru; Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н.

© ПРИМАК Т.Д., ЭРДЫНЕЕВА Б.С. – 2011
УДК 616.24-008.4:616-08-035:615.835

ВОЗДЕЙСТВИЕ АЭРОИОНОВ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ПОЛЯРНОСТИ И ЛАКТОБАКТЕРИЙ НА КУЛЬТУРУ СТАФИЛОКОКОВ IN VITRO

Татьяна Дмитриевна Примак, Бэлигма Сампиловна Эрдынеева
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра микробиологии с вирусологией и иммунологией, зав. – д.м.н., доц. Т.Д. Примак)

Резюме. Целью исследования явилось изучение изменений биологических свойств стафилококков под влиянием чистого потока отрицательных аэроионов и лактобактерий. Применяли: методы исследования адгезивных свойств

стафилококков, определения антилизоцимной активности, воздействие чистого потока отрицательных аэроионов на культуру стафилококков изолированно и в смеси с лактобактериями. Результаты. Адгезивная и антилизоцимная активность выше у штаммов, выделенных от транзитных носителей. Поток отрицательных аэроионов подавляет рост стафилококков, снижает показатели адгезии, антилизоцимную активность стафилококков *in vitro* изолированно и в присутствии лактобактерий. Заключение. Сочетанное применение пробиотических средств и аэроионов может быть оценено как новый подход в профилактике стафилококкового бактерионосительства.

Ключевые слова: стафилококки, адгезивные свойства, антилизоцимная активность, отрицательные аэроионы.

CHANGE IN THE BIOLOGICAL PROPERTIES OF STAPHYLOCOCCI UNDER THE ACTION OF THE CLEAN FLOW OF THE AEROIONS OF NEGATIVE POLARITY IN VITRO

T.D. Primak, B.S. Erdyneeva
(Chita State Medical Academy)

Summary. Aim: to study the changes in the biological properties of staphylococci under the effect of the clean flow of negative aeroions and laktobacteria. Materials and methods. The method of the study of the adhesive properties of staphylococci and the method of determining the anti-lysozyme activity have been used. The action of the clean flow of negative aeroions on the culture of staphylococci and in the mixture with the laktobacteria has been applied. Results. Adhesive and anti-lysozyme activity is higher in strains, isolated from the transitory carriers. The flow of negative aeroions suppresses an increase in the staphylococci, decreases the indices of adhesion, the anti-lysozyme activity of staphylococci *in vitro* separately and in the presence of laktobacteria. Conclusion. The application of probiotic agents and aeroions can be evaluated as a new approach in the prevention of staphylococcal carriage.

Key words: staphylococci, adhesive properties, anti-lysozyme activity, negative aeroions.

В современной медицине большее внимание уделяется эффективным методам выявления скрытой иммуносупрессии. Нормой является не только спокойное функционирование иммунной системы у здорового человека, но и её активная работа при развитии воспалительного процесса. Выделение микроба является отправной точкой для выявления недостаточности работы иммунной системы, при этом назальное носительство наиболее распространенного микроорганизма *Staphylococcus aureus* является фактором риска возникновения стафилококковой инфекции [5,11]. По данным современных исследователей приблизительно треть населения планеты являются бессимптомными носителями *S. aureus* [12,13,15]. К настоящему времени получены убедительные данные, позволяющие считать, что способность к адгезии (колонизации) является основным фактором, определяющим вирулентность микроорганизмов и их взаимоотношения с представителями нормальной микрофлоры организма [2,15]. Одновременно экспериментальным путем на животных, культуре ткани и методом популяционного анализа было доказано, что антилизоцимный признак можно рассматривать как маркер персистенции бактерий, способных к внутриклеточному паразитированию [3]. Современные экологические условия резко ухудшили состояние аэроионификации биосферы и изменили микробные ассоциации почвы, воды, воздуха и, соответственно, населения. Для благополучного состояния микрофлоры верхних дыхательных путей важнейшее значение имеет качество вдыхаемой воздушной среды [8,9].

Цель работы: изучение изменений биологических свойств стафилококков под влиянием чистого потока отрицательных аэроионов и лактобактерий.

Материалы и методы

Исследовано 370 штаммов стафилококков, выделенных со слизистых оболочек верхних дыхательных путей транзитных и резидентных носителей из числа взрослых лиц. В эксперимент на первом этапе исследования было включено 100 штаммов *Staphylococcus aureus*, выделенных от транзитных и резидентных бактерионосителей, 50 штаммов *S. epidermidis*, 20 штаммов *S. haemolyticus* и 10 штаммов – *S. warneri*. Исследуемые штаммы количественно высевались на плотную питательную среду (ЖСА). В качестве источника отрицательных аэроионов применяли бытовой аэроионификатор «Сферион» (ООО «Сьютиби», г. Новосибирск), производящий чистый поток аэроионов отрицательной полярности (ОАИ) в количестве не менее 1000 ионов в 1

мл воздуха. Опытные чашки Петри с посевами подвергали воздействию ОАИ в течение 60 мин. на расстоянии 50 см от прибора. Контролем служили культуры микроорганизмов, не подвергавшиеся воздействию прибора.

Нами были исследованы адгезивные свойства выделенных от носителей штаммов *S. aureus*. Показатели адгезии определяли по методике В.И. Бриллис с соавт. (1986) [1]. Определяли средний показатель адгезии (СПА) и коэффициент участия эритроцитов (КУЭ) в адгезивном процессе. Адгезивные свойства были исследованы у 159 штаммов стафилококков, выделенных от транзитных носителей, и 111 штаммов – от резидентных носителей. На первом этапе эксперимента были определены исходные показатели адгезивности стафилококков. Изучаемые штаммы культивировали на питательном агаре при 37°C в течение 10 дней с периодическими пересевами, при этом опытные чашки ежедневно подвергали воздействию ОАИ в течение 60 мин. Контрольные чашки во время опытов находились вне зоны действия потока ОАИ, показатели адгезии определяли у контрольных и опытных образцов.

Антилизоцимную активность (АЛА) определяли чашечным методом О.В. Бухарина с соавт. (2001) [3]. Для выполнения эксперимента готовили ряд чашек Петри с мясопептонным агаром (МПА), содержащим лизоцим в различных концентрациях от 1 мкг/мл до 10 мкг/мл. На поверхность приготовленных сред бляшками засеивали 1-млрд взвесь суточных агаровых культур стафилококков в физиологическом растворе. После суточной инкубации в термостате выросшие макроколонии уничтожали парами хлороформа и заливали вторым слоем 0,7%-го МПА, содержащего 1-млрд взвесь суточной агаровой культуры индикаторного штамма *Micrococcus luteus* (ГИСК им. Л.А. Тарасевича, №211001). Через сутки инкубации в термостате при 37°C проводили учет результатов опыта по наличию роста микрококка вокруг колоний исследуемых культур, инaktivировавших определенную концентрацию лизоцима, внесенного в питательную среду. Вокруг неактивных культур рост микрококка отсутствовал, так как оставшийся в среде лизоцим лизировал индикаторный штамм. За уровень антилизоцимной активности исследуемых культур принимали максимальное значение концентрации лизоцима в среде, при которой еще наблюдался рост индикаторного штамма микрококка и рассчитывали в мкг/мл.

Штаммы *S. aureus* с определенным уровнем антилизоцимной активности культивировали на питательном агаре при 37°C в течение 10 дней с периодическими пересевами, при этом опытные чашки ежедневно подвергали воздействию ОАИ в течение 60 мин. на расстоянии

50 см от прибора. Контрольные посевы во время опытов находились вне зоны воздействия прибора. Затем определялась степень проявления антилизоцимного признака у контрольных и опытных образцов.

Статистическую обработку материала проводили с помощью прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica». Оценку значимости различий сравниваемых средних проводили с помощью критерия Стьюдента (t), качественных характеристик – с помощью непараметрического критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при доверительном интервале 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

После экспозиции и термостатирования, обнаружено, что ОАИ подавляют рост стафилококков в среднем на $34,0 \pm 10,3\%$ вне зависимости от их вида и персистентных свойств. Адгезивная активность транзиторных и резидентных штаммов стафилококков различалась: у транзиторных штаммов СПА составил 1,7 б.к./эритр., КУЭ – 44,5%; уровень СПА и КУЭ резидентных штаммов составил 3,2 б.к./эритр. и 68,2% соответственно ($p < 0,05$). Было выявлено, что десятикратный пассаж на питательном агаре понижает адгезивные

меняют АЛА стафилококков. Во время проведения исследования учитывалась возможность изменения АЛА при длительном культивировании штаммов. Выяснено, что десятикратные пассажи штаммов на питательном агаре почти не изменяют АЛА золотистых стафилококков. Воздействие ОАИ подавляют АЛА транзиторных и резидентных штаммов (табл. 2).

Таблица 2

Изменение антилизоцимной активности стафилококков под влиянием ОАИ

Штаммы, выделенные от транзиторных бактерионосителей			Штаммы, выделенные от резидентных бактерионосителей		
исходный уровень	контроль	опыт	исходный уровень	контроль	опыт
2,6±0,21	2,6±0,18	1,5±0,08	3,8±0,21#	3,7±0,16	2,1±0,08*

Примечание: # - статистически значимая разница между штаммами, выделенными от транзиторных и резидентных носителей; * - между контрольными и опытными штаммами при $p < 0,05$.

Одновременное воздействие ОАИ и «Наринэ-Ф-баланс» [10] также снижало антилизоцимную активность стафилококков в опыте с транзиторными штаммами до $1,3 \pm 0,11$ и до $1,8 \pm 0,14$ в опыте с резидентными стафилококками ($p < 0,05$). Сочетание потока аэроионов с пробиотиком «Наринэ-Ф-баланс» в разведении 1: 5 существенно не изменило результаты эксперимента.

Таблица 1

Изменение адгезивной активности стафилококков под влиянием ОАИ

Показатели	Штаммы, выделенные от транзиторных бактерионосителей			Штаммы, выделенные от резидентных бактерионосителей		
	исходный уровень	контроль	опыт	исходный уровень	контроль	опыт
СПА	1,7±0,14	1,5±0,11	0,8±0,08*	3,2±0,21#	3,1±0,22	1,7±0,12*
КУЭ (%)	44,5±2,6	39,0±1,82	21,6±1,7*	68,2±2,33#	61,6±2,84	37,2±1,3*

Примечание: # - статистически значимая разница между штаммами, выделенными от транзиторных и резидентных носителей; * - между контрольными и опытными штаммами при $p < 0,05$.

свойства штаммов стафилококка незначительно, а воздействие ОАИ снижают показатели адгезии в 2 раза (табл. 1).

Из 159 штаммов, выделенных от транзиторных носителей, обладали антилизоцимной активностью 58 (36,5% от общего числа). Среди 111 штаммов, выделенных от резидентных носителей, во всех случаях обнаруживалась антилизоцимная активность. Средние значения АЛА у штаммов, обладающих антилизоцимной активностью, полученных от транзиторных и резидентных носителей, составили $2,6 \pm 0,18$ и $3,8 \pm 0,21$ соответственно ($p < 0,05$; рис. 1).

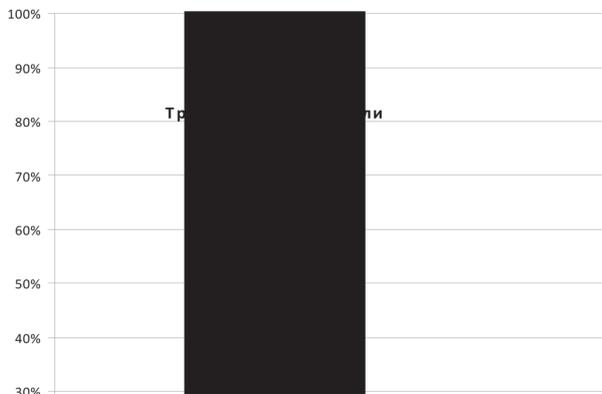


Рис. 1. Пенетрантность и экспрессивность антилизоцимной активности *S. aureus* у транзиторных и резидентных носителей ($p < 0,05$).

На подготовительном этапе было выяснено, что однократное воздействие потока ОАИ существенно не из-

меняются одними из самых открытых систем организма человека, которая легко колонизируется и подвержена массивному воздействию внешних факторов. Основной целью реабилитации при резидентной инфекции является максимальное использование всех средств и методов для наиболее полного устранения механизмов, поддерживающих стафилококковое бактерионосительство. Комплексная реабилитация строится по современным принципам активного воздействия на бактериальный микробиоценоз организма [4].

Наиболее эффективным для восстановления деятельности функциональных систем организма является метод длительного специального восстановления нормального микробиоценоза как организма в целом, так и его отдельных биотопов. Спонтанного восстановления нарушенного микробиоценоза при резидентном бактерионосительстве не происходит. Восстановление микробиоценоза, направленное пробиотиками, является начальным этапом любого процесса репарации естественной биопленки слизистых [6,14]. Базовый слой из лактобацилярных бактерий создается достаточно быстро на основе временных связей между бактериями пробиотической культуры и эпителиальными клетками. Самые первичные связи, биологически наиболее значимые на первых этапах восстановления, фиксируются на определенный срок и тем самым обеспечивают возможность ранних этапов индивидуального восстановления биопленки слизистых оболочек организма. Формируется прочная временная связь, и вырабатываются стабильные специализированные взаимоотношения между бактериальными клетками с одной стороны и клетками эпителия с другой, а также бактериями друг с другом [7,9,14]. Вышеуказанные научные данные были использованы нами при разработке схемы эксперимента, когда влияние аэроионов рассматривалось не только на чистую культуру стафилококков, но и на смешанную с участием лактобактерий.

Особенностью применения лактобактерий и всех других пробиотических препаратов считается проявление лечебного эффекта только при сравнительно длительном применении, т.е. отмечается длительный

латентный период в их действии. Соответственно нами была поставлена задача поиска эффективного фактора, воздействующего на стафилококки, способствующего нормализации функционирования и одновременно независимого от лактобактерий. В частности, для поддержания микробиоценоза и иммунологической реактивности слизистой оболочки верхних дыхательных путей неизменно важным считается достаточное содержание аэроионов отрицательной полярности в единице объема вдыхаемого воздуха [9]. Проведенные нами исследования показали важнейшую роль отрицательных аэроионов в поддержании защитных свойств слизистых покровов носоглотки.

На подготовительном этапе нами было выяснено, что однократное воздействие ОАИ существенно не изменяют адгезивные свойства *S. aureus*, также, по данным литературы, адгезивная активность микроорганизмов может снижаться при длительном культивировании на агаре. Эти обстоятельства были учтены при дальнейшем исследовании. Выяснено, что десятикратные пассажи штаммов на питательном агаре почти не изменяют изучаемые свойства золотистых стафилококков. Учитывая тот факт, что в процессе эволюции у бактерий и грибов сформировались различные механизмы ингибирования лизоцима, являющегося одним из важнейших факторов естественной резистентности организма человека, определяемые как антилизоцимная активность (АЛА) микроорганизмов. Этот секретируемый фактор персистенции встречается у большого количества видов

микроорганизмов, и антилизоцимный признак можно рассматривать как маркер персистенции бактерий, способных к внутриклеточному паразитированию. В данном исследовании было выяснено, что антилизоцимная и адгезивная активность *S. aureus* являются характерными признаками резидентного стафилококкового бактерионосительства. Кроме того, адгезивная и антилизоцимная активность стафилококков оказалась выше у штаммов, выделенных от резидентных носителей по сравнению со штаммами, полученными от транзитных носителей. Поток отрицательных аэроионов, как изолированно, так и в сочетании с лактобактериями, не только подавлял рост стафилококков, но и значительно снижал показатели адгезии, пенетрантность и экспрессивность антилизоцимной активности *S. aureus*.

Таким образом, антилизоцимная и адгезивная активность *S. aureus* являются характерными признаками резидентного стафилококкового бактерионосительства. Поток отрицательных аэроионов не только подавляет рост стафилококков, но и значительно снижает показатели адгезии, пенетрантность и экспрессивность антилизоцимной активности *S. aureus*. Сочетанное применение пробиотических средств и потока аэроионов отрицательной полярности может стать одним из важнейших способов реабилитации после перенесенных острых респираторных инфекционных заболеваний, а также позволит сформировать новый подход в профилактике стафилококкового бактерионосительства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриллис В.И., Бриллис Т.А., Лейцнер Х.П. и др. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. – 1986. – №4. – С.210-212.
2. Бухарин О.В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии // Журн. микробиол. – 2006. – №4. – С.4-8.
3. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Карташова О.Л. и др. Диагностика и санация стафилококковых бактерионосителей. – М., 2001. – 15 с.
4. Гришан М.А., Моисеева Е.И., Сутолова С.Г. и др. Альтернативные подходы к проведению профилактики гриппа и ОРЗ // Детские инфекции. – 2005. – №3. – С.70-73.
5. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова // Журн. микробиол. – 2008. – №5. – С.10-14.
6. Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Стратегические аспекты конструирования пробиотиков будущего // Вестник РАМН. – 2008. – №2. – С.33-44.
7. Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Ильина Н.О. и др. Кишечная микрофлора, иммунитет и пробиотики. – М., 2009. – 36 с.
8. Рева И.В., Сингур О.А., Попова К.М. и др. Иммунофагоцитарная защита эпителиального пласта //

Журнал аллергологии и иммунопатологии. – 2006. – №7 (3). – С.262-265.

9. Скипетров В.П. Аэроионы и жизнь. – Саранск, 2005. – 136 с.

10. Хачатрян А.П. Бактериоцидное и бактериостатическое средства ТУ-9224-004-45448778-02. – НС.03.922.П.001372.03.04 от 26.03.2004. Патент №2002118732.

11. Gonzales-Zorn B., Senna J.P., Fiette L., et al. Bacterial and host factors implicated in nasal carriage of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* in mice // Infection and Immunity. – 2005. – №73. – P.1817-1851.

12. Gould S.W., Rollanson J., Hilton A.C., et al. UK epidemic strains of methicillin-resistance *Staphylococcus aureus* in clinical samples from Malta // J. Med. Microbiol. – 2008. – №57. – P.1394-1398.

13. Graham III P.L. A. U. S. Population-based survey of *Staphylococcus aureus* colonization // Ann. Intern Med. – 2006. – №144. – P.318-325.

14. Haghghi H.R., Gong J., Gyles C.L., et al. Modulation of antibody-mediated immune response by probiotics in chickens // Clin. and Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol. 12. №12. – P.1387-1392.

15. Ruimi R., Armand-Lefevre L., Barbier F., et al. Comparisons between geographically diverse sampled of carried *Staphylococcus aureus* // J. Bacteriol. – 2009. – Vol. 191. – P.5577-5583.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, у. Горького, 39а, тел. (3022) 35-28-60, факс (3022) 35-51-41, e-mail: mbiology@mail.ru, Примак Татьяна Дмитриевна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой; Эрдынеева Бэлигма Сампиловна – аспирант

© ВЛАСОВА И.А. – 2011
УДК 616-053.9-085.825

БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ И УРОВЕНЬ ЗДОРОВЬЯ ПОЖИЛЫХ ЛИЦ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ФИЗИЧЕСКИМИ ТРЕНИРОВКАМИ

Ирина Андреевна Власова

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра медицинской реабилитации, зав. – д.м.н., проф. Д.Д. Молоков; Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», главный врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин)

Резюме. Проведено исследование функционального состояния пожилых женщин, занимающихся физическими тренировками. Рассчитывались показатели биологического возраста и уровня соматического здоровья. Установлено, что в процессе занятий снижался темп развертывания возрастных функциональных изменений. Каждому рангу скорости геронтогенеза соответствовал определенный уровень физического здоровья. Представлены результаты количественной оценки эффективности мышечной деятельности в пожилом возрасте.

Ключевые слова: физические тренировки, пожилой возраст, биологический возраст, уровень здоровья.

BIOLOGICAL AGE AND LEVEL OF HEALTH IN THE ELDERLY PERSONS WHO ARE ENGAGED IN PHYSICAL TRAININGS

I.A. Vlasova

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The research of functional conditions of the elderly women who are engaged in physical trainings has been conducted. The indices of biological age and level of somatic health have been calculated. It has been established that in the course of trainings the rate of expansion of age functional changes decreased. The certain level of physical health corresponded to each rank of speed of aging. The results of a quantitative estimation of efficiency of muscular activity in advanced age have been presented.

Key words: physical trainings, advanced age, biological age, level of health.

Морфофункциональные изменения в организме при старении обуславливают снижение возможностей его адаптивно-регуляторных механизмов. «Цена» старения сходна с таковой при гипокинезии [10]. Поэтому ограничение двигательной активности с возрастом значительно отражается на функциональном состоянии пожилых людей. Между тем, общебиологические закономерности долговременной адаптации к физическим нагрузкам на поздних этапах онтогенеза играют важную роль. Мышечная деятельность, активизируя в организме процессы, противоположные таковым при старении, является средством, повышающим жизнеспособность людей старшего поколения [6,11,12].

На основании вышеизложенного целью настоящего исследования стало изучение скорости геронтогенеза и уровня соматического здоровья как интегральных показателей функционального состояния организма пожилых лиц, занимающихся оздоровительными тренировками.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пожилые женщины, подписавшие протоколы добровольного информированного согласия на участие в исследовании, средний возраст которых составил 64,3±0,9 лет. Оздоровительные занятия представляли собой дозированные физические тренировки (ДФТ) преимущественно аэробного характера [7] в течение 4 лет три раза в неделю по 45 мин. Занятия проводились в условиях ГУЗ «Иркутский областной врачебно-физкультурный диспансер». Тестирование испытуемых состояло из клинического обследования, определения антропометрических параметров и индексов, а также функциональных проб. Рассчитывался уровень соматического здоровья (УСЗ) [2] (табл. 1).

ними (ИБВ-ДБВ = ΔБВ) [4,5], характеризующая скорость старения организма. В зависимости от величины ΔБВ, полученные результаты ранжировались по шкале А.Л. Решетюка с соавт. (1988) [5]:

1 ранг	от - 15,0 до - 9,0 расчетных лет
2 ранг	от - 8,9 до - 3,0 расчетных лет
3 ранг	от - 2,9 до + 2,9 расчетных года
4 ранг	от + 3,0 до + 8,9 расчетных года
5 ранг	от + 9,0 до +15 расчетных лет

Третий ранг отражает примерное соответствие индивидуальной величины биологического возраста популяционно-му стандарту.

Первый ранг соответствует резко замедленному темпу старения; 2-й – замедленному; 4-й – ускоренному; 5-й – резко ускоренному темпу старения. Лица, отнесенные к 4 и 5 рангам, расцениваются как угрожаемые по состоянию здоровья.

Полученные в результате исследования данные анализировались с вычислением t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка полученных данных показала, что дозированные физические тренировки на поздних этапах онтогенеза способны существенно повлиять на функциональное состояние организма. Их позитивный эффект проявился увеличением резервного потенциала кардиореспираторной системы, о чем свидетельствовали статистически значимое увеличение жизненной ёмкости лёгких ($p < 0,05$) и жизненного показателя (Б) ($p < 0,01$), снижение ЧСС, АД и, как следствие, «двойного произведения» (Г) ($p < 0,05$; $p < 0,01$ соответственно). Повышение экономизации сердечной

Таблица 1

Оценка уровня физического здоровья

Группа	1 низкий	2 ниже среднего	3 средний	4 выше среднего	5 высокий
Масса тела, г (А) Рост, см Баллы	451 и более -2	351 – 450 -1	350 и менее 0	- -	- -
Жизненная ёмкость лёгких, мл (Б) Масса тела, кг Баллы	40 и менее 0	41 – 45 1	46 – 50 2	51 – 57 4	57 и более 5
Динамометрия кисти, кг x 100 (В) Масса тела, кг Баллы	40 и менее 0	41-50 1	51-55 2	56-60 3	60 и более 4
ЧСС x АД макс. (Г) 100 Баллы	111 и более -2	95-110 0	85-94 2	70-84 3	69 и менее 4
Время восстановления ЧСС после 20 приседаний за 30сек. (Д) Баллы	Более 3мин. -2	2 – 3 мин. 1	1,30-1,59 3	1,00-1,59 5	59сек. и менее 7
Оценка здоровья, баллы	4 и менее	5-9	10-13	14-16	17-21

Определялся биологический возраст, индивидуальный (ИБВ) и должный (ДБВ), а также разница между

деятельности сопровождалась перестройкой на адекватный тип реагирования организма при функциональных пробах с физической нагрузкой (Д). Об активизации метаболических процессов свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,01$) уменьшение индекса Кетле (А). В то же время со стороны силовых показателей (В) за 4 года оздоровительных занятий не наблюдалось статистически значимых изменений.

Исследование темпа старения пожилых женщин показало, что по мере увеличения длительности оздоровительной программы последовательно увеличивалась разница между ИБВ и популяционным стандартом за счет уменьшения первого показателя. Статистически значимое снижение

темпа возрастных изменений достигалось после третьего и сохранялось на четвертом году тренировочной программы. Колебания различий между индивидуальным и должным БВ в начале оздоровительных тренировок находились в пределах от +7,1 до -21,2 расчётных лет. В среднем испытуемые имели 2-й ранг возрастных изменений, т.е. их замедленную скорость. Второй год занятий характеризовался переходом пожилых женщин в 1-й ранг, который соответствовал резко замедленному темпу старения, и в дальнейшем наблюдалось углубление полученного эффекта, поскольку последующее снижение биологического возраста происходило в пределах этого же ранга.

За четыре года тренировочных занятий скорость развития возрастных изменений относительно исходных данных достоверно замедлилась на 6,8 расчётных лет. При этом колебания различий между индивидуальным и должным БВ находились уже в пределах от -0,43 до -27,96 расчётных лет, что не наблюдалось в начале исследования. И ни в одном случае индивидуальный БВ не превышал должный. Вышеуказанная динамика скорости старения пожилых женщин нашла отражение и на частоте рангов возрастных изменений (рис. 1). Изучение

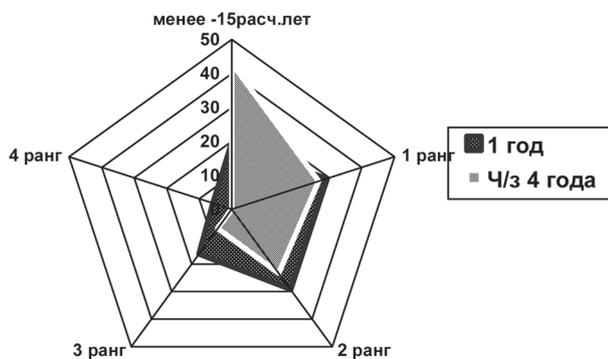


Рис. 1. Частота рангов скорости старения в начале и через 4 года оздоровительных тренировок, (%).

данной закономерности выявило, что на четвертом году тренировок относительно первого отмечалось наибольшее количество лиц, у которых индивидуальный БВ был меньше должного более чем на 15 расчётных лет (43% и 19,7% соответственно). Наименьшее распространение получил 3 ранг, т.е. уменьшилось число лиц с совпадением индивидуального БВ с популяционным стандартом (7% относительно 16,3%) и уже ни в одном случае не определялся ускоренный тип старения (4 ранг) (0% относительно 5,8%). Однако, изменения частоты первого ранга (26,7% относительно 29,1%) и второго (23,3% относительно 29,1%) за четыре года тренировочных занятий не носили статистически значимого характера ($p > 0,1$).

Очевидно, что перераспределение рангов в результате оздоровительной программы произошло за счёт исчезновения 4 ранга, уменьшения распространённости 3-го и увеличения числа испытуемых с замедлением скорости старения более чем на 15 расчётных лет.

Исследование УСЗ в течение 4-летней оздоровительной программы показало широкий размах колебаний величин данного показателя, диапазон которых находился от 0 до 10 баллов. Это свидетельствовало о разнообразии индивидуальных значений морфофункциональных параметров пожилых женщин. Несмотря на невысокие абсолютные величины данного показателя, статистический анализ выявил его достоверное увеличение уже после года оздоровительных занятий, прирост которого составил 0,7 балла (33,3%). За четыре

года регулярных тренировок уровень этого показателя у пожилых женщин увеличился на 2,2 балла (относительно исходных данных), что составило 104,7%.

Сопоставление величин скорости старения и уровня соматического здоровья пожилых женщин показало, что рангам первого показателя соответствовал определённый уровень второго. Значения УСЗ уменьшались по мере увеличения скорости старения. Так, у лиц с наименьшей скоростью старения, т.е. у которых индивидуальный БВ отставал от популяционного стандарта более чем на 15 расчётных лет, данный показатель составлял $5,3 \pm 1,2$ баллов. При первом ранге - $3,1 \pm 0,8$; втором - $2,1 \pm 0,5$; третьем - $1,6 \pm 0,5$ балла (рис. 2).

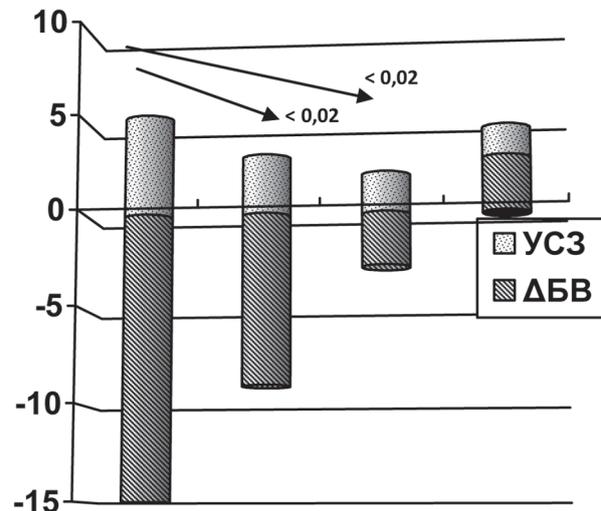


Рис. 2. Соотношение величин скорости старения и уровня соматического здоровья у пожилых женщин.

Полученные результаты исследования в количественном выражении доказывают высокую эффективность аэробных дозированных тренировок в пожилом возрасте. Кроме того, они согласуются с научными данными относительно положительного влияния лечебных процедур на биологический возраст пациентов [1] и трансформации темпа возрастных изменений [3]. В то же время, имеются сведения о влиянии на скорость старения гиподинамией, которая обуславливала обратный эффект - увеличение биологического возраста на 10-15 лет у группы практически здоровых добровольцев [9]. Авторы этой работы указывают на снижение изучаемого показателя на 3-5 лет в результате занятий физическими упражнениями, но отмечали и его повышение. Последний вариант динамики биологического возраста не наблюдался в настоящем исследовании, и регистрировалось более выраженное замедление скорости геронтогенеза, несмотря на пожилой возраст.

Формирование нового уровня адаптации к мышечной деятельности свидетельствует о пластичности процессов старения [6,11,12]. Выявление такого феномена, как снижение показателя ΔБВ более чем на 15 расчётных лет только подтверждает данный тезис.

Таким образом, дозированные физические тренировки в пожилом возрасте обладают выраженным геронтопротекторным свойством. Несмотря на увеличение календарного возраста испытуемых в процессе четырехлетнего тренинга, реализация оздоровительной программы изменяла типичную возрастную динамику морфофункциональных показателей организма пожилых женщин, прибавляя «количество» соматического здоровья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович С.Г. Медико-биологическое обоснование применения физических методов лечения у больных гипертензивной болезнью пожилого возраста: Автореф. дис. ...

докт. мед. наук. - Томск, 2001. - 40 с.

2. Апанасенко Г.Л. Методика оценки уровня физического здоровья по прямым показателям // Соц.гигиена, организация здравоохранения и история медицины: Межведомств.

сборник. – Киев: Здоров'я, 1988. – Вып. 19. – С.28-31.

3. Белозерова Л.М. Изучаем возрастную норму // Медицина и спорт. – 2006. – №3-4. – С.20-21.

4. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полохов А.М. Методика определения биологического возраста человека // Геронтология и гериатрия. – Киев: Ин-т геронтологии, 1984. – С.133-137.

5. Войтенко В.П. Здоровье здоровых. – Киев: Здоров'я, 1991. – 248 с.

6. Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т., Шатило В.Б., Мороз Г.З. Двигательная активность в профилактике преждевременного старения // Геронтология и гериатрия. – Киев: Ин-т геронтологии, 1990. – С.24-31.

7. Мильнер Е.Г. Оздоровительная тренировка: от теории

к практике // Теор. и практ. физ. культуры. – 1991. – №4. – С.54-59.

9. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В. Влияние двигательной активности на показатель биологического возраста человека // Первый Российский съезд геронтологов и гериатров: Сб. тезисов и статей. – Самара, 1999. – С.510.

10. Bortz W.M. Disease and aging // JAMA. – 1982. – Vol. 248. №10. – P.1203-1208.

11. Chapman E.A., de Vries H.A., Swezey R. Joint stiffness: effects of exercise on young and old men // J. Gerontol. – 1972. – Vol. 27. №2. – P.217-218.

12. Rost R., Sonntag F. The value of physical activity for prevention of coronary heart disease // Fortschr. Med. – 1991. – Vol. 109. №3. – P.41.

Информация об авторах: 664049, г. Иркутск-49, а/я 40, e-mail: irk_via@mail.ru, Власова Ирина Андреевна – к.м.н., доцент.

© КОЛМАКОВ Д.В., ВАИЗОВА О.Е., СЛИЗОВСКИЙ Г.В., АФАНАСЬЕВА О.Н., ВРУБЛЕВСКАЯ М.Л. – 2011
УДК 616.715:616.831]-001-06-053.2-085:615.21:615.324:599.735.51:637.661

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕПРОТЕИНИЗИРОВАННОГО ГЕМОДЕРИВАТА КРОВИ ТЕЛЯТ (HEMODERIVATE) В ТЕРАПИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЙ У ДЕТЕЙ

Дмитрий Владимирович Колмаков¹, Ольга Евгеньевна Ваизова¹, Григорий Владимирович Слизовский¹,
Ольга Николаевна Афанасьева², Маргарита Леонтьевна Врублевская²

(¹Сибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.В. Новицкий, кафедра детских хирургических болезней, зав. – к.м.н., доц. Г.В. Слизовский, кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Венгеровский; ²Детская больница №4, г. Томск, гл. врач – Н.М. Морозов)

Резюме. У 74 детей в возрасте от 12 до 15 лет изучено влияние депротенизированного гемодеривата крови телят (*Hemoderivate*) на церебральную гемодинамику, неврологический статус и концентрацию нейронспецифической енолазы при черепно-мозговой травме. Прием депротенизированного гемодеривата крови телят (*Hemoderivate*) в течение 3 месяцев улучшал состояние пациентов, уменьшал неврологические жалобы субъективного характера, снижал концентрацию нейронспецифической енолазы в сыворотке крови.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма у детей, церебральная гемодинамика, нейронспецифическая енолаза, депротенизированный гемодериват крови телят.

HEMODERIVAT'S EFFICACY IN THERAPY OF CHILDREN WITH ACUTE BRAIN INJURY AND ITS OUTCOME

D. V. Kolmakov¹, O. E. Vaizova², G. V. Slizovsky¹, O. N. Afanasyeva³, M. L. Vrublevskaya³
(¹Siberian State Medical University; ²Tomsk Children's Municipal Hospital №4)

Summary. Cerebral hemodynamics, neurologic state and concentration of brain injury marker of neuronspecific enolase has been studied in 74 children from 12 to 15 years old with acute brain injury. The patient's neurologic state was improved with hemoderivate intake for 3 months. Hemoderivate also decreased the concentration of neuronspecific enolase in serum.

Key words: brain injury, cerebral hemodynamics, neuronspecific enolase, hemoderivate.

В патогенезе черепно-мозговой травмы (ЧМТ) большое значение имеет нарушение баланса вегетативной регуляции и ауторегуляции мозгового кровообращения, микроциркуляции и ликвородинамики [5]. Нарушения гемодинамики и микроциркуляции углубляют повреждение нейронов в очагах механического удара и контрудара. Одним из общих механизмов, приводящих к гибели нейронов при острых травматических и нетравматических поражениях мозга, является освобождение некоторых внутриклеточных субстратов, инициирующих местную воспалительную реакцию. Параллельно развивается дефицит нейротрофических факторов, из-за которого лишаются трофической поддержки нервные клетки и запускаются механизмы их программированной гибели (апоптоза) [1]. При отсутствии открытых травматических повреждений эти причины объясняют возникновение очаговой неврологической симптоматики, головной боли, головокружения, сонливости, нарушения памяти. Одним из общепринятых маркеров повреждения нервной ткани является нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Концентрацию НСЕ в крови и ликворе часто используют в качестве прогностического критерия и текущей оценки тяжести поражения мозга.

Депротенизированный гемодериват крови телят (*Hemoderivate*) – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят, содержащий низкомолекулярные пептиды и дериваты нуклеиновых кислот. Компоненты депротенизированного гемодеривата крови телят (*Hemoderivate*) могут обладать нейротрофиче-

ским действием и улучшать состояние нейронов при травматическом повреждении головного мозга [4].

Цель работы: изучение неврологического статуса, церебральной гемодинамики и концентрации нейронспецифической енолазы как маркера повреждения нервной ткани у детей при черепно-мозговой травме на фоне применения депротенизированного гемодеривата крови телят (*Hemoderivate*).

Материалы и методы

Было обследовано 74 ребенка в возрасте от 12 до 17 лет. Первую группу составили 17 полностью здоровых детей, которые проходили профилактическое обследование, не предъявляли жалоб и не имели объективной неврологической симптоматики. Дети, отнесенные ко второй (29 человек) и третьей (28 детей) группам, поступали в хирургическое отделение Детской городской больницы №4, г. Томска, с диагнозом ЧМТ легкой и средней степени тяжести. Пациенты этих групп получали терапию, включавшую ацетазоламид, аспаркам и дротаверин, а также обезболивающие средства в возрастной дозировке. Пациенты 3 группы получали помимо базисной терапии депротенизированный гемодериват крови телят (*Hemoderivate*) (Nycomed, Austria) в дозе 500 мг per os один раз в сутки утром на протяжении всего периода нахождения в стационаре и в течение 3-х месяцев после выписки. Родители детей, включенных в исследование, были информированы о сути проводимого исследования и предоставили письменное согласие

на участие ребенка в исследовании. Депротеинизированный гемодериват крови телят (*Hemoderivate*) разрешен к применению у детей (свидетельство о регистрации № 014635/03 19.12.2007). Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ. На 1-3 сутки и через 3 месяца с момента травмы определяли следующие параметры церебральной гемодинамики: пиковую систолическую скорость кровотока (ПСС), конечную диастолическую скорость кровотока (КДС), резистивный индекс (RI), систоло-диастолическое отношение (S/D) и диаметр (D) сосудов. Указанные показатели определяли в общих сонных артериях (ОСА), наружных сонных артериях (НСА), внутренних сонных артериях (ВСА) и позвоночных артериях (ПА) [4]. Транскраниальную доплерографию проводили на ультразвуковой системе «Ultrasonix SONIX» (Канада), для визуализации использовали линейный датчик с частотой 5-15 МГц. Результаты выражали в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения. В эти же сроки иммуноферментным методом определяли концентрацию в крови НСЕ (Canag-Fujirebio, Швеция-Япония). Выраженность головной боли оценивали с помощью десятибалльной визуально-аналоговой шкалы боли [3]. Степень концентрации внимания определяли при проведении пробы Шульте.

Результаты выражали в виде медианы, 25 и 75 перцентилей [Me (25%; 75%)]. Для выявления субъективных жалоб через три месяца после выписки из стационара проводилось анкетирование детей, перенесших ЧМТ. Вопросы анкеты были составлены таким образом, чтобы учесть выраженность нарушений сна, памяти, остроты зрения, эмоциональную лабильность и другие возможные неврологические жалобы.

Результаты, полученные при анкетировании детей, выражали в процентах. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы SPSS® 17.0 (© SPSS Inc.) с использованием тестов Уилкоксона и U-теста Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар 80% детей предъявляли жалобы на головную боль. Во 2 группе выраженность болевого синдрома при поступлении составила 4 (2,5; 7,5) балла, в 3 группе – 3 (1,5; 5,0) балла. При выписке из стационара в обеих группах дети оценивали интенсивность боли одинаково – в 1 (0,5; 3,0) и 1 (0; 1,0) балл соответственно во второй и третьей группах.

В обеих группах при поступлении концентрация внимания у детей была нарушена. Во 2 группе при поступлении дети выполняли пробу Шульте за 100 (73,5; 107,5) с, в 3 группе – 70 (47,0; 112) с. При выписке во 2 группе продолжительность пробы Шульте составляла 78 (56,5; 83,5) с, что отражает недостаточную концентрацию внимания. В 3 группе при выписке проба Шульте составляла 60 (45; 131) с. По результатам анкетирования через 3 мес. после перенесенной ЧМТ, дети, получившие депротеинизированный гемодериват крови телят (*Hemoderivate*) в стационаре и на протяжении последующего амбулаторного наблюдения, реже предъявляли жалобы на проблемы со сном, нарушения памяти, эмоциональную лабильность. Жалобы на головную боль и зависимость самочувствия от перемены погоды у детей сохранились (рис. 1).

В первые-третьи сутки с момента ЧМТ у детей наблюдались асимметрия кровотока по правым и левым ВСА и ПА, а также увеличение сосудистого сопротивления (табл. 1). В наибольшей степени изменялся диаметр

крупных церебральных сосудов каротидного бассейна, при этом диаметр позвоночных артерий не изменялся. Это свидетельствует о наибольшей подверженности дисрегуляторным процессам артерий каротидного бассейна и отражает развитие их паралитической дилатации. В обеих группах детей, перенесших ЧМТ, диаметр церебральных сосудов каротидного бассейна оставался таким же или умеренно уменьшался через 3 месяца после травмы. Существенной разницы показателей церебральной гемодинамики в группах детей, получивших и не получивших депротеинизированный гемодериват крови телят, не обнаружено. Через 3 месяца с момента травмы во всех исследованных сосудах снижался резистивный индекс, повышенный в 1-3 сутки от момента травмы, а также пиковые систолическая и реже диастолическая скорости кровотока. Оценка этих данных свидетель-

Таблица 1

Церебральная гемодинамика у здоровых детей (1 группа) и у детей с черепно-мозговой травмой, получивших базисную (2 группа) и усиленную терапию, включавшую прием депротеинизированного гемодеривата крови телят (3 группа)

Артерия	Показатели	1 группа (n=17)	2 группа (n=29)		3 группа (n=28)	
			при поступлении	через 3 месяца	при поступлении	через 3 месяца
ОСА правая	D, мм	5,2±0,70	5,2±0,5	4,8±0,4	5,2±0,5	4,8±0,2*
	ПСС, см/с	81,2±14,6	96,5±25,8	84,2±8,0*	101,6±11,0	85,2±10,3*
	КДС, см/с	37,4±3,4	36,7±18,7	28,0±13,3*	35,8±9,9	30,8±10,2*
	RI	0,52±0,08	0,62±0,16	0,59±0,15	0,62±0,04	0,53±0,04*
	S/D	2,17±0,36	3,31±2,09	3,82±2,31*	3,07±1,06	3,03±1,01
ОСА левая	D, мм	5,1±0,5	5,6±0,5	5,2±0,5	5,1±0,5	4,8±0,3
	ПСС, см/с	83,8±14,0	96,5±24,9	92,7±25,4	94,6±20,4	82,3±18,5*
	КДС, см/с	34,0±3,9	35,5±17,0	33,8±16,6	34,5±10,1	30,1±8,4*
	RI	0,58±0,05	0,62±0,09	0,56±0,10*	0,64±0,10	0,57±0,08*
	S/D	2,46±0,29	3,29±1,75	3,35±1,73	3,03±1,55	2,96±1,31
ВСА правая	D, мм	4,4±0,32	4,1±0,8	4,2±0,7	4,1±0,4	3,9±0,6
	ПСС, см/с	68,6±9,8	79,1±19,0	70,6±12,5*	72,5±15,6	66,8±8,5
	КДС, см/с	43,1±7,5	40,1±15,7	31,7±14,3*	36,1±13,8	31,0±10,6
	RI	0,36±0,08	0,44±0,10	0,45±0,14	0,46±0,072	0,46±0,10
	S/D	1,61±0,21	2,10±0,49	2,39±0,48	2,19±0,75	2,36±0,85
ВСА левая	D, мм	4,1±0,5	4,3±0,5	4,1±0,5	4,0±0,4	4,0±0,5
	ПСС, см/с	76,5±5,9	79,1±18,4	73,2±13,5*	76,7±15,8	68,6±16,9*
	КДС, см/с	42,7±7,7	40,9±14,3	35,6±10,6*	39,1±12,9	32,0±11,8*
	RI	0,43±0,11	0,45±0,09	0,45±0,12	0,46±0,10	0,44±11,81
	S/D	1,84±0,39	2,01±0,32	2,12±0,37	2,10±0,59	2,25±11,81
НСА правая	D, мм	3,4±0,5	3,8±1,2	4,1±0,9	4,1±0,4	3,9±0,6
	ПСС, см/с	64,7±13,1	80,7±23,5	78,4±7,5	80,3±17,1	72,9±17,7
	КДС, см/с	29,3±5,2	42,0±22,6	36,0±14,4	27,1±8,2	26,1±8,3
	RI	0,54±0,06	0,49±0,20	0,46±0,20	0,59±0,11	0,50±0,12*
	S/D	2,21±0,32	2,35±1,14	2,59±1,24	3,05±0,43	2,93±0,73
НСА левая	D, мм	3,0±0,6	3,7±0,4	3,7±0,8	3,6±0,7	3,6±0,6
	ПСС, см/с	69,9±9,3	78,3±20,4	76,6±12,8	82,7±23,5	75,3±21,4*
	КДС, см/с	33,4±6,7	37,5±15,5	34,0±15,0*	30,1±11,3	25,9±8,3*
	RI	0,51±0,09	0,48±0,16	0,48±0,19	0,56±0,09	0,49±0,08
	S/D	2,15±0,04	2,36±1,03	2,60±1,11*	2,83±0,45	2,94±0,43
ПА правая	D, мм	3,4±0,9	3,3±0,4	3,3±0,4	3,1±0,4	3,1±0,2
	ПСС, см/с	34,4±3,8	44,0±15,6	35,0±10,5	45,6±7,6	38,8±8,0*
	КДС, см/с	19,7±2,0	22,8±7,6	17,9±5,7*	25,1±6,9	23,4±5,5*
	RI	0,42±0,07	0,43±0,11	0,41±0,16	0,48±0,08	0,40±0,06
	S/D	1,75±0,22	1,97±0,45	2,03±0,49	1,89±0,43	1,69±0,34
ПА левая	D, мм	3,1±0,7	3,1±0,1	3,1±0,4	2,9±0,2	3,0±0,1
	ПСС, см/с	30,9±3,7	45,0±13,0	39,9±6,5*	46,5±11,9	37,7±9,7*
	КДС, см/с	21,0±2,1	22,2±6,7	20,7±5,3*	25,3±5,8	20,3±5,8*
	RI	0,31±0,07	0,47±0,10	0,43±0,10	0,49±0,11	0,43±0,12
	S/D	1,47±0,14	2,05±0,38	1,98±0,38	1,85±0,39	1,89±0,42

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями.

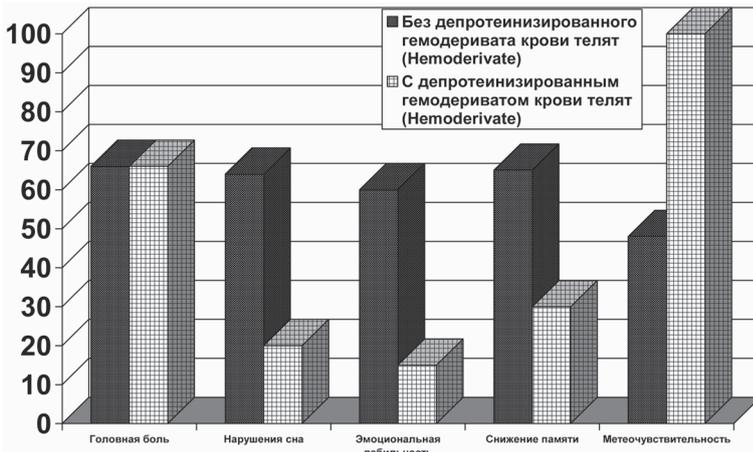


Рис. 1. Субъективные жалобы детей через 3 месяца после черепно-мозговой травмы.

стает о том, что депротенизированный гемодериват крови телят не влияет прямо на тонус церебральных сосудов, и его эффект может быть оценен как косвенный.

Маркером гибели нейронов головного мозга и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) является цитоплазматический высокоспецифичный для нейронов фермент - нейронспецифическая енолаза (НСЕ). Данный фермент характерен исключительно для нейрональных клеток и при неповрежденном гематоэнцефалическом барьере в крови пациентов практически не обнаруживается. При ЧМТ концентрация НСЕ в течение 1-3 суток с момента травмы составляла 4,86 (4,47; 5,50) и 4,07 (2,95; 5,11) мкг/мл у пациентов второй и третьей групп. У пациентов, получавших депротени-

зированный гемодериват крови телят, спустя 3 месяца после ЧМТ концентрация НСЕ снижалась до значений 0,9 (0,4; 2,0) мкг/л. У детей, получавших только традиционную терапию, концентрация НСЕ оставалась достоверно повышенной и составляла 3,9 (2,7; 6,5), $p=0,05$. На наш взгляд, этот факт может свидетельствовать о более полном восстановлении целостности гематоэнцефалического барьера и нейротрофическом действии депротенизированного гемодеривата крови телят. Известно, что изучаемый лекарственный препарат активирует кислородный энергообмен в органах, находящихся в состоянии метаболической недостаточности, в том числе, в нейронах и клетках сосудистой стенки. В нейронах активация метаболизма под влиянием депротенизированного гемодеривата крови телят сопровождается усилением синтеза медиаторов и нейротрофических факторов. В клетках сосудистого эндотелия препарат может приводить к высвобождению больших количеств простаглицина и оксида азота. Происходящая при этом вазодилатация и снижение периферического сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма [3].

Таким образом, дополнительное к базисной терапии назначение депротенизированного гемодеривата крови телят (Hemoderivate) детям, перенесшим черепно-мозговую травму, уменьшает предъявляемые детьми неврологические жалобы субъективного характера в остром периоде травмы и спустя 3 месяца после перенесенной травмы. Препарат не оказывает прямого влияния на церебральную гемодинамику при черепно-мозговой травме у детей. Курсовой прием депротенизированного гемодеривата крови телят в течение 3 месяцев уменьшает концентрацию в крови нейронспецифической енолазы.

3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - М.: Реальное время, 2003. - 324 с.
 4. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения // Актовегин в неврологии: Сб. научно-практических статей. - М., 2002. - 84 с.
 5. Bittigau P., Sifringer M., Pohl D., et al. Apoptotic Neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain // Ann. Neurol. - 1999. - Vol. 45. - P.724-735.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. - Самара: Самарский Дом печати, 2004. - 434 с.
2. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. - М.: Антидор, 1998. - 550 с.

3. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. - М.: Реальное время, 2003. - 324 с.
4. Федин А.И., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия нарушений мозгового кровообращения // Актовегин в неврологии: Сб. научно-практических статей. - М., 2002. - 84 с.
5. Bittigau P., Sifringer M., Pohl D., et al. Apoptotic Neurodegeneration following trauma is markedly enhanced in the immature brain // Ann. Neurol. - 1999. - Vol. 45. - P.724-735.

Информация об авторах: г. Томск, ул. О. Кошевого 72, МЛПМУ Детская городская больница №4, тел. (3822) 45-19-04, e-mail: kolmakov_dv@mail.ru, Колмаков Дмитрий Владимирович - аспирант; Ваизова Ольга Евгеньевна - профессор, д.м.н.; Слизовский Григорий Владимирович - заведующий кафедрой, к.м.н.; Афанасьева Ольга Николаевна - врач-лаборант; Врублевская Маргарита Леонтьевна - врач функциональной диагностики.

© АЛЕКСАНДРОВ Ю.К., ОРАЛОВ Д.В., ПАМПУТИС С.Н. - 2011
 УДК 616-008.9:616-091

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ

Юрий Константинович Александров, Дмитрий Владимирович Оралов, Сергей Николаевич Пампутис
 (Ярославская государственная медицинская академия, ректор - д.м.н., проф. А.В. Павлов, кафедра хирургических болезней педиатрического факультета, зав. - д.м.н., проф. Ю.К. Александров)

Резюме. Проведено изучение у 19 больных с первичным гиперпаратиреозом зависимости гормональных сдвигов от морфологических изменений в околощитовидных железах. Для контроля использован материал, полученный при аутопсии (5 трупов). Установлено отсутствие прямой корреляции между уровнем паратгормона в сыворотке крови и конкретными морфологическими изменениями в околощитовидных железах. Секретция паратгормона зависит как от внутриклеточных, так и от структурных изменений в опухолях околощитовидных желез. Установлено, что в значительной степени изменения коррелируют с размерами опухоли.

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, паратиреозит, морфометрия.

MORPHO-FUNCTIONAL PARALLELS IN PRIMARY HYPERPARATHYREIDISM

Y.K. Aleksandrov, D.V. Oralov, S.N. Pamputis
 (Yaroslavl State Medical Academy)

Summary. Study for hormonal and morphological changes in the parathyroid glands in 19 patients with primary hyperparathyroidism was carried out. Post-mortem material (5 bodies) was used for the control. There is no direct correlation between level of paratgormon and specific morphological changes in the parathyroid glands. Secretion of parathyroid hormone depends on the

intracellular and the structural changes in tumors of parathyroid glands. It has been established that changes are correlate to a considerable degree with the size of the tumor.

Key words: parathyroid hormone, hyperparathyroidism, parathyrocyte, morphometry.

При первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) выраженность органических и функциональных нарушений определяется повышенной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ). Содержание паратгормона при ПГПТ колеблется от значений, приближенных к нормальным параметрам, до показателей, превосходящих нормальные в сотни и тысячи раз [2,3]. Не менее вариабельны и размеры аденом околощитовидных желез (АОЩЖ). Y. Erbil и соавт. (2008) получили данные о том, что между морфологическими изменениями в АОЩЖ и их функциональной активностью имеется определенный параллелизм. А.Ф. Романчишен и З.С. Матвеева (2006) считают, что показатели гормонального статуса у больных ПГПТ в первую очередь коррелируют с размерами АОЩЖ. Необходимо признать, что до настоящего времени нет достоверных данных о влиянии гистоструктурных изменений и объема опухоли ОЩЖ на уровень секреции паратгормона [1,3,4].

Цель исследования: уточнить взаимосвязь между морфологическими и/или параметрическими изменениями аденом и уровнем паратгормона при первичном гиперпаратиреозе.

Материалы и методы

В клинике кафедры хирургии Ярославской государственной медицинской академии в период с 2008 по 2010 гг. проведено обследование и хирургическое лечение 51 больных с ПГПТ. В 49 случаях по данным патоморфологического исследования были установлены паратиреоаденомы, в 2 случаях – гиперплазия околощитовидных желез.

Проанализированы результаты обследования и хирургического лечения 19 больных с первичным гиперпаратиреозом, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями выборки являлись: 1) пол – женский; 2) возраст 35-65 лет; 3) установленный по данным лабораторного исследования ПГПТ – повышенное содержание паратгормона и ионизированного кальция в сыворотке крови; 4) наличие клинической манифестации (одной из форм ПГПТ – костной, почечной или висцеральной), 5) морфологически установленный диагноз «Аденома из главных клеток ОЩЖ». В качестве сравнительного материала использовали данные аутопсии, полученные при вскрытии 5 трупов в отделении судебной медицинской экспертизы. Требования к контрольной группе: 1) пол – женский, 2) возрастной диапазон от 35-60 лет; 3) отсутствие признаков клинической манифестации (конкременты в почках и поджелудочной железе, кальциноз клапанов сердца и крупных сосудов, выраженный остеопороз и остеопения); 4) отсутствие изменений в размерах и структуре ОЩЖ при макроскопическом и микроскопическом исследовании. Уровень ПТГ и объем железы в данном случае рассматривали, как нормальный. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту.

Морфометрические исследования околощитовидных желез проводили по методике Г.Г. Автандилова (1980). Морфологические препараты основной и контрольной групп изучались с помощью светового микроскопа МББ 1А с увеличением $\times 400$ и использованием в окуляре микроскопа специальной прозрачной измерительной сетки. В препаратах оценивался клеточный состав (главные и оксифильные клетки), а так же проводился подсчет количества точек измерительной сетки, попавших на основные элементы паратиреоцитов (ядро, цитоплазма) и стромы (коллагеновые волокна, сосуды). Уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови изучался на автоматическом ИФА анализаторе NexGen Four методом гетерогенного (твердофазного) иммуноферментного анализа (ELISA) наборами «Паратгормон intact (1-84 PTH) / GenWay Parathormon hPTH-EASIA».

Математическая обработка результатов проводилась традиционными методами вариационной статистики.

Рассчитывали среднее значение и его доверительные 95% границы, ошибку среднего, а также медианы и пределы колебания показателя. Значимость различий оценивалась при помощи t-критерий Стьюдента. Мету линейной связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Вычисления проводили с помощью программы Microsoft Excel и пакета математических электронных расчетов Statistica for Windows, Release 6,0 (STARSOFT Inc.). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного сравнительного анализа количества паратиреоцитов в поле зрения в паренхиме аденом ОЩЖ ($154,5 \pm 57,5$) и нормальных ОЩЖ ($193,3 \pm 82,9$) установлено, что в опухолях их среднее количество в поле зрения меньше, чем в неизмененных ОЩЖ ($p > 0,1$). Основную часть клеточных элементов в обеих группах составляют главные клетки. Отмечено, что в опухолях их количество больше. Так, в ткани аденом их удельный вес составляет $99,05 \pm 0,56\%$, а в ткани нормальных ОЩЖ – $97,6 \pm 1,89\%$. Соответственно, удельный вес оксифильных клеток составляет $0,92 \pm 0,58\%$ в ткани АОЩЖ и $12,33 \pm 1,89\%$ в неизмененных ОЩЖ ($p = 0,64$).

При оценке удельного веса паренхимы ее среднее значение в ткани аденом составило $67,6 \pm 7,0\%$, в нормальной ткани – $64,5 \pm 18,0\%$. Причем паренхиматозный компонент, представленный сочетанием гормонпродуцирующих главных и оксифильных клеток, визуально располагался в ткани неравномерно, что выглядело в виде достаточно резких переходов фрагментов ткани с большим количеством ядер в участки, где плотность ядер была значительно меньше. Главные клетки располагались скоплениями в виде тяжей, розеткоподобных структур или полей. Отмечено, что в аденомах удельный паренхиматозного компонента был более стабильным (содержание в отдельных полях зрения $53,1-76,1\%$), чем ткани неизмененных ОЩЖ (удельный вес $35,6-80,2\%$), что косвенно могло свидетельствовать о стабильно высокой секреции. Удельный вес стромального компонента в основной группе составлял $32,2 \pm 7,2\%$ и $35,5 \pm 18,0\%$ в контрольной. Параметры статистически незначим ($p = 0,88$ и $0,92$).

Для оценки изменений в структуре клеток подсчитывали удельное соотношение площади ядер и цитоплазмы паратиреоцитов. Установлено, что ядерно-цитоплазматическое соотношение в главных клетках аденом ОЩЖ составляет $1,17 \pm 0,47\%$ (min – 0,67, max – 2,6) а в клетках нормальной ткани ОЩЖ – $1,28 \pm 0,29$ (min – 0,8, max – 1,5) ($p = 0,85$). Полученные данные указывали на существенные различия в первую очередь при наличии аденом, что говорило о различной степени секреторной активности клеток опухолей ОЩЖ.

При морфометрическом изучении стромы также были получены неоднозначные данные. В частности, коллагеновые волокна в строме аденом ОЩЖ составляли $53,0 \pm 12,6\%$, а в нормальных ОЩЖ – $40,4 \pm 12,6\%$ ($p = 0,013$). Сосудистые же элементы (артерии, вены и капилляры) составили лишь $46,9 \pm 12,6\%$ в аденомах ОЩЖ и $59,6 \pm 12,6\%$ в нормальной ткани ОЩЖ ($p = 0,12$).

Уровень содержания паратиреоидного гормона в сыворотке крови больных контрольной группы имел существенный вариационный диапазон от 96 до 2665 пг/мл ($M = 734,6$ пг/мл), также как и объем аденом – от 0,3 до 31,5 см³ ($M_{cp} = 5,1$ см³). При анализе выявлена прямая взаимосвязь уровня ПТГ и удельного веса ядерного компонента паренхимы (коэффициент Пирсона = 0,56; $p = 0,009$). Кроме указанной корреляции, прослеживается и обратная связь уровня ПТГ и удельного веса цитоплазмы паратиреоцитов (коэффициент Пирсона = -0,56; $p = 0,012$). Не установлена корреляционная зависимость уровня ПТГ и среднего количества клеточных элементов паренхимы в поле зрения

(коэффициент Пирсона=0,27; $p=0,26$). Это свидетельствует о том, что уровень секреции паратгормона при ПГПТ прямо пропорционален лишь увеличению размера ядер главных клеток, так как между количеством главных клеток и уровнем ПТГ не получено значимых корреляции.

При изучении корреляции уровня ПТГ и объема аденом ОЩЖ получены положительные значимые результаты, свидетельствующие о прямой связи этих двух переменных (коэффициент Пирсона=0,72; $p=0,0005$). Таким образом, уровень ПТГ находится в значимой прямо пропорциональной зависимости от объема опухоли. При детальном анализе выяснено, что при аденомах ОЩЖ малого объема ($\leq 1 \text{ см}^3$) подобные связи не являются состоятельными (коэффициент Пирсона=0,25; $p=0,47$) и нет прямой взаимосвязи роста уровня ПТГ при увеличении опухоли в размерах. При аденомах ОЩЖ большего объема (более 1 см^3) установлена корреляция между уровнем ПТГ в сыворотке крови с объемом опухоли (коэффициент Пирсона=0,55; $p=0,01$).

Возможным объяснением подобной взаимосвязи уровня ПТГ и объема аденом ОЩЖ может быть то, что при относительно крупных размерах опухоли большое количество паренхимы является достаточным для секреции высоких концентраций ПТГ независимо от функциональной активности клетки и ее структур. В тех случаях, когда объем опухоли ОЩЖ сравнительно мал и удельный вес гормонально активной ткани невелик, повышение секреции проявляется интрацеллюлярными изменениями, а именно увеличением ядерного компонента секретирующих клеток ОЩЖ.

В ходе проведения сравнительного морфометрического анализа ткани аденом ОЩЖ различного размера и неизменной ткани ОЩЖ с помощью измерительной сетки, значимых патоморфологических отклонений в ткани АОЩЖ

от нормы обнаружено не было. Это дополнительно подтверждает тот факт, что морфологическая диагностика таких патологических процессов как гиперплазия и аденома ОЩЖ представляет большие трудности в связи с незначительными изменениями в структуре клеток и отсутствием патогномоничных морфологических признаков.

Таким образом, секреция ПТГ при ПГПТ является сложным нерегулируемым процессом. На начальном этапе усиление секреции ПТГ связано со структурным изменением клеток аденом ОЩЖ (увеличение ядер клеток). Поэтому при аденомах малых размеров ($\leq 1 \text{ см}^3$) определяющим является размер ядер клеток, а не их количество. По мере роста опухоли структурные изменения клеток имеют уже меньшее значение, так как усиление секреции обеспечивается увеличением массы опухоли. Это объясняет определенную эффективность консервативной терапии при АОЩЖ малых размеров и полное отсутствие эффекта от нее при опухолях большого объема. Вместе с тем, полученные результаты подтверждают возможность эффективного лечения больных с ПГПТ за счет использования малоинвазивных методик, целью которых является разрушение железистых клеток АОЩЖ.

Таким образом, при первичном гиперпаратиреозе отмечены разнонаправленные изменения в клеточном пуле ОЩЖ, результатом чего становится увеличение секреции паратиреоидного гормона. На начальном этапе изменения касаются структурного изменения клеток, в последующем происходит нарастание массы функционирующей паренхимы опухоли. Структурные изменения в ткани аденомы околощитовидной железы в различной степени обеспечивают усиление секреции ПТГ, они характеризуют особенности функционирования ткани аденом околощитовидных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Калинин А.П., Казанцева И.А., Котова И.В. Первичный гиперпаратиреоз // Сб. лекций 48-й научн-практ. конф. «Актуальные проблемы эндокринологии». – Харьков, 2004. – С.32-39.
3. Киселева Т.П., Шубина Е.Ф., Абрамова Ф.А. Ретроспективный клинико-морфологический анализ первичного гиперпаратиреоза // Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения. – СПб., 2010. – С.45-48.
4. Пинский С.Б., Цмайлло В.М. Клинические аспекты различных форм первичного гиперпаратиреоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №5. – С.75-79.
5. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез // Вест. хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №2. – С.37-40.
6. Erbil Y., Kapran Y., Issever H., et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with $^{99\text{mTc}}$ -sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism // Am. J. Surg. – 2008. – Vol. 195. – P.34-39.

Информация об авторах: Александров Юрий Константинович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: uka2000@mail.ru; Пампутис Сергей Николаевич – доцент, к.м.н., e-mail: pamputis@yandex.ru; Орлов Дмитрий Владимирович – аспирант, e-mail: dmitryorlov@mail.ru

© ФАТАХОВА О.А., ОРЛОВА Г.М. – 2011
УДК: 613.953:616.61-008.6

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Олеся Анатольевна Фатахова, Галина Михайловна Орлова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. кафедрой – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. При обследовании 99 больных ревматоидным артритом выявлены факторы, ассоциированные с развитием хронического почечного заболевания: частота применения глюкокортикостероидов, длительность артериальной гипертензии, холестерин крови более 5,0 ммоль/л.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническое заболевание почек.

THE FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.A. Fatakhova, G.M. Orlova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the study of 99 patients with rheumatoid arthritis there have been identified the factors, associated with the development of chronic kidney disease: frequency of use of corticosteroids, duration of hypertension and blood cholesterol

higher than 5,0 mmol/l.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease.

Медико-социальные проблемы заболеваний костно-суставно-мышечного аппарата, к которым относится и ревматоидный артрит (РА), актуальны для всего мира, т.к. их значимость определяется не только широкой распространённостью, но и большими экономическими потерями. В России на долю этих болезней приходится 14-15% всех хронических заболеваний [3].

Среди воспалительных заболеваний суставов РА занимает первое место по распространённости и регистрируется с частотой от 0,6 до 1,8%, а для некоторых возрастных групп и выше [1].

РА приводит к ранней и стойкой инвалидизации больных, а в ряде случаев прогрессирующая деструкция суставов и тяжесть висцеральных поражений могут угрожать и жизни больных.

В структуре смертности больных РА 33-40% составляет хроническая почечная недостаточность (ХПН) [5].

Цель исследования: установить факторы, ассоциированные с развитием хронического почечного заболевания у больных с РА.

Материалы и методы

В исследование включено 99 больных, страдающих РА. Все исследуемые больные – женщины. Из исследования исключались больные старше 60 лет, с острыми нарушениями коронарного и мозгового кровообращения, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, гематологическими и онкологическими заболеваниями. При выявлении первичного заболевания почек больной также исключался из исследования. Средний возраст больных – $46,6 \pm 9,0$ лет.

Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев РА Американской коллегии ревматологов (1987) [4].

Степень активности РА оценивалась по индексу DAS28, где DAS28 < 2,6 – 0 степень активности (ремиссия), DAS28 2,6-3,2 – 1 степень активности (низкая), DAS28 3,3-5,1 – 2 степень активности (средняя), DAS28 > 5,1 – 3 степень активности (высокая). Расчет индекса DAS28 производился с использованием программированного калькулятора www.das-score.nl или по формуле:

$$DAS28 = 0,56\sqrt{ЧБС} + 0,28\sqrt{ЧПС} + 0,70\ln CO_2 + 0,014OC_3,$$

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, \ln – натуральный логарифм, CO_2 – скорость оседания эритроцитов (мм/ч), OC_3 – общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания, по мнению больного по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Рентгенологическая стадия РА определялась по Штейнброкеру. Согласно этой классификации I стадия – это околосуставный остеопороз, II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии, III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах, IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

Функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD. Диагностика хронического почечного заболевания и оценка тяжести почечной дисфункции производилась в соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2002. Согласно этим рекомендациям, хроническое почечное заболевание диагностируется при обнаружении мочевого синдрома и/или других симптомов почечной патологии, и/или СКФ ниже 60 мл/мин в течение 3 и более месяцев, при этом СКФ выше 90 мл/мин соответствует хроническому заболеванию почек (ХЗП) 1 стадии, СКФ 60-89 – ХЗП 2 стадии, СКФ 30-59 – ХЗП 3 стадии, СКФ

15-29 – ХЗП 4 стадии, СКФ ниже 15 мл/мин – ХЗП 5 стадии. Почечная недостаточность регистрировалась при снижении расчетной СКФ ниже 60 мл/мин.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы STATISTICA, версия 6.0 и Биостатистика для Windows, версия 4.03. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение ряда параметров не подчинялось закону нормального распределения, в работе использовались непараметрические методы статистического анализа. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для признаков (количественных переменных), распределение которых отлично от нормального, – критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных критерий χ^2 . Для выявления факторов риска развития почечной дисфункции у больных РА применен метод «случай – контроль» с расчетом отношения шансов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные без ХЗП составили 32 (32,3%) от всех обследованных больных с РА. Вторая группа – 67 (67,7%) больных, имеют признаки ХЗП: мочевого синдром и/или снижение СКФ равное или ниже 60 мл/мин (рис. 1).

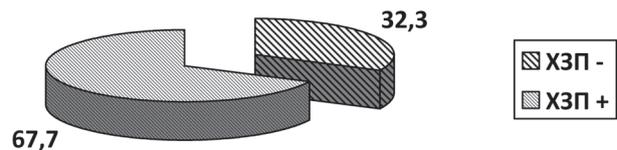


Рис. 1. Структура больных РА в зависимости от наличия/отсутствия почечного поражения.

Структура больных с ХЗП представлена в таблице 1.

Таблица 1
Структура больных РА с ХЗП

СКФ мл/мин	Мочевой синдром	Количество больных, n	
		абс.	%
СКФ ≥ 60	Протеинурия	26	38,8
	Протеинурия + эритроцитурия	4	6
	Лейкоцитурия + бактериурия	7	10,4
	Σ	37	55,2
СКФ < 60	Изолированное снижение СКФ	8	12
	Протеинурия	18	26,8
	Протеинурия + эритроцитурия	2	3
	Лейкоцитурия + бактериурия	2	3
	Σ	30	44,8

Как видно из таблицы 1, больше половины больных с ХЗП имеют нормальную почечную функцию – 37 (55,2%), и почечное поражение у них проявляется мочевым синдромом в виде протеинурии (26 больных), сочетания протеинурии и эритроцитурии (4 больных), а 7 больных страдают рецидивирующей мочевой инфекцией. Среди больных с почечной дисфункцией подавляющее большинство имеет мочевой синдром (протеинурия в 18 случаях, сочетание протеинурии с эритроцитурией – в 2, лейкоцитурии с бактериурией – в 2). Восемью больным установлен диагноз ХЗП в связи с обнаружением

у них почечной дисфункции при отсутствии мочевого синдрома.

артритом, и дальнейшее течение заболевания не имело существенных отличий от течения РА в первой группе.

Сравнительный анализ некоторых характеристик РА у больных с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа)

Характеристика	Группы больных		p
	1 (n=32)	2 (n=67)	
Средняя длительность РА, лет	8,4±1,29	9,2±1,1	0,9
Доля серопозитивных больных, %	68,8	68,7	0,9
Количество больных РА с 1-4 рентгенологической стадией заболевания, %	1 стадией	18,7	0,4
	2 стадией	40,6	
	3 стадией	34,4	
	4 стадией	6,3	
Средний показатель DAS28	4,6±0,13	4,3±0,23	0,7
Количество больных с ФНС, %	1 степени	25	0,3
	2 степени	59,4	
	3-4 степени	15,6	
Доля больных, принимающих метотрексат, %	78,1	86,6	0,5

Таким образом, частота ХЗП у больных с РА высокая (67,7%). В большинстве случаев почечное поражение характеризуется мочевым синдромом, являющимся проявлением тубулоинтерстициальных изменений, активной мочевой инфекции. Обращает на себя внимание факт обнаружения изолированной протеинурии у 44 (65,7%) больных с ХЗП. Возможно, изолированная протеинурия (без патологического мочевого осадка) является отражением ремоделирования клубочков в условиях иммунного воспаления, свойственного РА. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

С целью определения факторов, ассоциированных с развитием ХЗП у больных РА, проведен сравнительный анализ двух групп больных с РА: без ХЗП (1 группа) и с ХЗП (2 группа).

Сравниваемые группы не имеют существенных различий по следующим характеристикам: средний возраст больных (44,9±9,4 лет, против 47,4±8,8 лет, p=0,17), длительность РА, доля серопозитивных больных, стадия РА, активность РА по DAS28, функциональная недостаточность суставов (ФНС), сопутствующая патология, прием базисных противовоспалительных препаратов, уровень гемоглобина и частота анемии (табл. 2, 3). Средний индекс массы тела у больных обеих групп был одинаков (28,6±8,7 кг/м², против 27,3±4,4 кг/м², p=0,86).

Сравнительный анализ анемического синдрома у больных с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа)

Показатель	Группы больных		p
	1 (n=32)	2 (n=67)	
Частота анемического синдрома, %	40,6	47,8	0,6
Средний уровень гемоглобина крови, г/л	122,9±3,0	120,7±2,1	0,4

Существенные различия между группами выявлены при анализе дебюта РА. В 1 группе больных (без ХЗП) отмечается классический вариант дебюта РА с полиартритом. Во 2 группе больных (с ХЗП) РА имеет нетипичный вариант дебюта с моноартрита у 12 (17,9%) больных. В короткие сроки моноартрит сменился поли-

артритом, и дальнейшее течение заболевания не имело существенных отличий от течения РА в первой группе. Сравнительный анализ выявил также различия между группами по частоте приема глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) (p=0,039), хотя по длительности приема и суммарной дозе ГКС группы не различались (рис. 2).

Полученные результаты можно объяснить, вероятно, более тяжелым течением самого воспалительного заболевания суставов в группе больных с ХЗП, и в связи с этим потребностью в приеме ГКС.

В группе больных с ХЗП артериальная гипертония (АГ) обнаружена у 34 (50,7%) больных, в группе больных без почечного поражения – у 18 (56,3%), (p=0,7). Длительность АГ статистически значимо выше у больных с ХЗП – 6,4±0,86 лет, против 4±0,78 лет у больных без ХЗП, (p=0,03). Вероятно, АГ ассоциируется с прогрессированием нефросклероза у больных с ХЗП.

Так же статистически значимые результаты были получены при анализе двух групп по уровню холестерина крови. Уровень холестерина крови статистически значимо выше в группе больных РА с ХЗП (p=0,02). Медиана уровня холестерина крови у больных с ХЗП 5,49 ммоль/л, у больных без по-

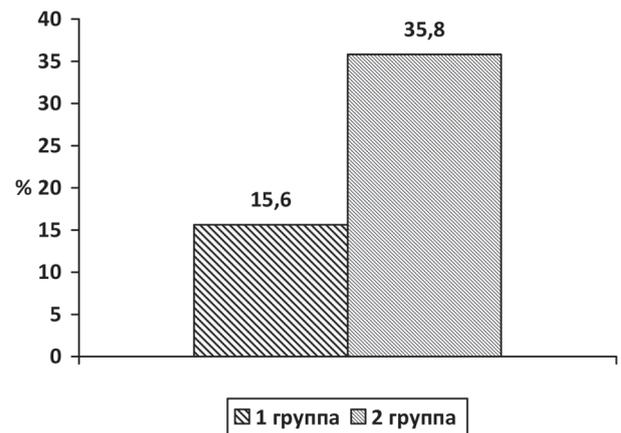


Рис. 2. Частота применения ГКС в группе больных РА с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа).

чечного поражения 5,0 ммоль/л. Гиперхолестеринемия у больных РА имеет мультифакторный генез. Среди факторов, способствующих дислипидемии, следует назвать системное воспаление, применение ГКС [6] и др. На кафедре госпитальной терапии Иркутского государственного медицинского университета получены убедительные доказательства взаимосвязи почечной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [2].

У больных РА определяется высокая частота ХЗП (67,7 %). С развитием и прогрессированием ХЗП ассоциированы: частота применения ГКС, длительность АГ, холестерин крови более 5,0 ммоль/л. Нуждается в дальнейшем изучении факт обнаружения нами нетипичного дебюта РА в виде моноартрита у больных с ХЗП.

Выявление факторов, ассоциированных с развитием ХЗП, уточнение почечной дисфункции у больных с РА позволяет своевременно назначить нефропротективную терапию, которая имеет важное значение для профилактики прогрессирования почечной дисфункции у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовченко Л.В., Марасаев В.В. Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая

ревматология. – 2001. – №3. – С.22.

2. Киселева А.Г. Анализ взаимосвязи почечной дисфункции и атеросклероза у ревматологических больных: Автореф.

дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Иркутск, 2010. – 22 с.

3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевтический архив. – 2004. – №5. – С.7-11.

4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31.

№3. – P.315-324.

5. Boers M., Cronen A.A., Dijkans B.A. Renal finding in rheumatoid arthritis clinical aspects of 132 autopsies // Ann. Rheum. Dis. – 1987. – Vol. 16. – S.

6. Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – S.3061-3067.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 40-79-26, e-mail: eze1983olesia@yandex.ru, Фатахова Олеся Анатольевна – аспирант; Орлова Галина Михайловна – заведующая кафедрой госпитальной терапии ИГМУ, д.м.н., профессор

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., СЫРОВАТСКИЙ И.П., ИНОЗЕМЦЕВ П.О. – 2011
УДК 543.42.062

НОВЫЙ ВАРИАНТ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДРОТАВЕРИНА

Елена Анатольевна Илларионова, Игорь Петрович Сыроватский, Павел Олегович Иноземцев
(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 унифицированная методика спектрофотометрического определения дротаверина в субстанции, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия дихромата. Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, аналитическая длина волны – 353 нм. Определены коэффициенты пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило 0,004.

Ключевые слова: спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, дротаверин, калия дихромат.

NEW VARIANT AN SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF DROTAVERIN

E.A. Illarionova, I.P. Syrovatskii, P.O. Inozemcev
(Irkutsk State Medical University)

Summary. A unified procedure was developed for the spectrophotometric determination of drotaverine in the medicinal substance and using potassium dichromate as reference sample. The best conditions for substance the determination have been found as follows: 0,1M HCl as a solvent and an analytical wavelength of 353 nm. The scaling factors have been determined. The relative standard deviations of the results obtained with the proposed are less than 0,005 for the substance.

Key words: spectrophotometric determination, external sample of the comparison, factor of the recalculation, drotaverine, potassium dichromate.

Проблема повышения эффективности и точности анализа, оценка экологической безопасности имеющихся и предлагаемых методов анализа всегда стояла перед исследователями, работающими в области фармацевтического анализа. Спектрофотометрия в видимой и УФ области спектра относится к числу методов, получивших наибольшее распространение в анализе лекарственных средств.

Лекарственные средства, выпускаемые фармацевтической промышленностью и хорошо себя зарекомендовавшие, требуют совершенствования методов анализа. Объектом исследования является производное изохинолина – дротаверин, обладающий спазмолитической активностью [6]. Рекомендованный нормативной документацией для количественной оценки субстанции дротаверина метод спектрофотометрии требует использования достаточно токсичных веществ (ледяной уксусной кислоты, муравьиной кислоты, уксусного ангидрида, ацетата окисной ртути) [1].

Целью настоящего исследования является разработка методики спектрофотометрического определения дротаверина в субстанции с использованием оптического образца сравнения.

Материалы и методы

В работе использовали: субстанцию дротаверина, отвечающую требованиям нормативного документа, калия дихромат (чда), 0,1М раствор натрия гидроксида, приготовленного из фиксаналя, 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, приготовленного из фиксаналя, спирт этиловый 95%.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометрах СФ-26 и СФ-46 в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ – 74.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel для Windows XP. Проверка распределения, которому подчиняются результаты исследования, дала возможность использовать для анализа критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Дротаверин [1(3,4-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтоксиди-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид] является производным изохинолина и обладает способностью поглощать в ультрафиолетовой области спектра, что обусловлено $\pi \rightarrow \pi^*$ – электронными переходами. Поэтому нами были изучены спектральные характеристики изучаемого лекарственного вещества в области от 220 до 400 нм в интервале рН 1,1-12,5. Спектр 0,001% раствора дротаверина представлен на рисунке 1.

Спектр поглощения дротаверина при рН 1,1 характеризуется тремя максимумами поглощения при длинах волн 241 ± 2 нм, 302 ± 2 нм и 353 ± 2 нм и тремя минимумами при 223 ± 2 нм, 262 ± 2 и 322 ± 2 нм.

Стабильность приготовленных для количественного определения растворов имеет большое значение в спектрофотометрическом анализе. Поэтому авторами

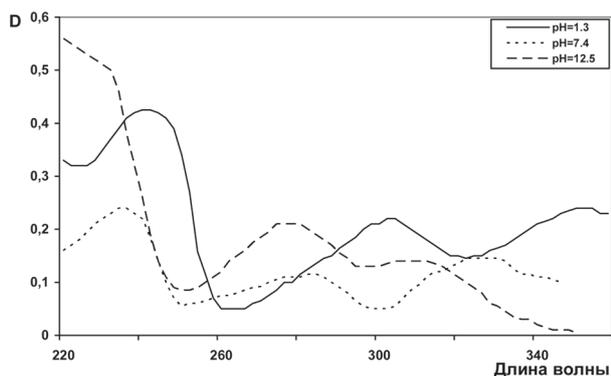


Рис. 1. УФ спектр 0,001% раствора дротаверина.

была исследована зависимость оптических характеристик дротаверина в различных растворителях от времени хранения. Как показали исследования, существенных изменений с растворами при хранении не происходит (рис. 2).

В качестве растворителя был выбран 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, т.к. этот же растворитель используется для приготовления раствора внешнего образца сравнения, что позволяет упростить работу провизора-аналитика.

Для количественного определения дротаверина спектрофотометрическим методом необходимо было выбрать образец сравнения [3,4]. Исходя из установленной ранее зависимости, согласно которой

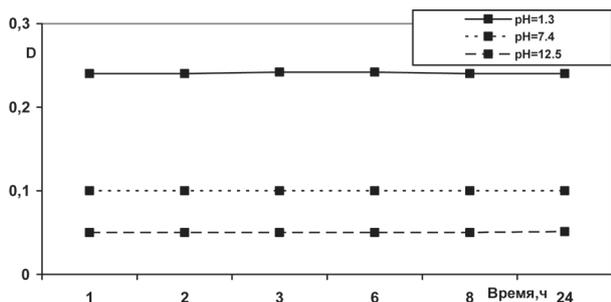


Рис. 2. Зависимость оптической плотности растворов дротаверина от времени хранения.

в качестве внешних образцов сравнения могут применяться вещества, для которых интервал между аналитической длиной волны и максимумом (или минимумом) поглощения этого образца сравнения не превышает половины полуширины его полосы поглощения, в качестве внешнего образца сравнения для анализа дротаверина выбран калия дихромат [2]. Аналитическая длина волны дротаверина (353 нм) входит в интервал, оптимальный для калия дихромата (340,5-359,5нм). Это дает основание предполагать, что калия дихромат является оптимальным внешним образцом сравнения для спектрофотометрического определения дротаверина при использовании в качестве растворителя 0,1М раствор кислоты хлористоводородной. Калия дихромат выпускаются серийно промышленностью категории (чда), на него имеется ГОСТ 4220-75, регламентирующий его качество. Раствор калия дихромата в 0,1М растворе кислоты хлористоводородной устойчив при хранении длительное время [2].

Для разработки методики спектрофотометрического определения дротаверина по калию дихромату необходимо было определить коэффициенты пересчета, которые находятся по формуле:

$$K_{пер} = \frac{E_{вос}}{E_{ос}}$$

где $E_{вос}$ – удельный показатель поглощения внешнего образца сравнения, $E_{ос}$ – удельный показатель поглощения определяемого (исследуемого) вещества.

Данные удельные показатели поглощения рассчитывают при аналитической длине волны, соответствующей максимуму поглощения определяемого вещества. Результаты расчета коэффициента пересчета представлены в таблице 1.

Для определения удельного показателя поглощения образца сравнения лекарственного вещества дротаверина использовали промышленную серию дротаверина, дополнительно очищенную путём перекристаллизации из этилового спирта.

Разработанные оптимальные условия спектрофотометрического определения дротаверина были использованы для количественного определения дротаверина в субстанции.

Таблица 1

Результаты определения коэффициента пересчета для спектрофотометрического определения дротаверина по внешнему образцу сравнения калия дихромату

Внешний образец сравнения	Метрологические характеристики (n = 10, p=95%)						
	\bar{K}	S ²	S	S _x	ΔX	E%	S _r
Калия дихромат	0,434	0,000522	0,0229	0,0072	0,0163	3,762	0,053

Методика количественного определения дротаверина в субстанции спектрофотометрическим методом: точную навеску субстанции дротаверина (0,1000 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл с помощью 20 мл воды очищенной, растворяют и доводят водой до метки, перемешивают. Аликвотную часть раствора 1 мл переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки 0,1М раствором кислоты хлористоводородной, перемешивают. Измеряют оптическую плотность приготовленного раствора на спектрофотометре при длине волны 353 нм в кювете с длиной рабочего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 0,1М раствор кислоты хлористоводородной. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора внешнего образца сравнения – калия дихромата.

Методика приготовления раствора внешнего образца сравнения: точную навеску калия дихромата (0,1000 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл с помощью 20 мл воды очищенной, растворяют и доводят водой до метки, перемешивают. Аликвотную часть раствора 1 мл переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят до метки 0,1М раствором кислоты хлористоводородной, перемешивают.

Содержание дротаверина в субстанции находят по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot 100 \cdot 100 \cdot a_{вос} \cdot K_{пер} \cdot 100}{A_{вос} \cdot 50 \cdot 50 \cdot a_x}$$

где A_x и $A_{вос}$ – оптические плотности определяемого вещества и внешнего образца сравнения соответственно; a_x и $a_{вос}$ – точные навески определяемого вещества и внешнего образца сравнения соответственно; $K_{пер}$ – коэффициент пересчета, для калия дихромата (0,434).

Результаты количественного определения дротаверина в субстанции приведены в таблице 2.

Относительная ошибка количественного определения дротаверина по разработанной методике не превышает 0,28%. Сопоставляя полученную по разработанной методике относительную ошибку с относительной ошибкой химического титриметрического метода (ацидиметрии в неводной среде), которая широко известна [5], можно сделать вывод, что предложенная методика количественного определения с использованием внеш-

Результаты количественного определения дротаверина в субстанции спектрофотометрическим методом с использованием внешнего образца сравнения калия дихромата

Таблица 2

Внешний образец сравнения	Метрологические характеристики (n = 10, p=95%)						
	X	S ²	S	$S_{\bar{x}}$	ΔX	E%	S _r
Калия дихромат	99,97	0,1519	0,3898	0,1233	0,2786	0,279	0,004

ЛИТЕРАТУРА

1. Дротаверин. ФСП 42-0097022600. 2000. – 7 с.
2. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Плетенёва Т.В. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом анализе лекарственных средств // Вестник РУДН. Сер. Медицина. – 2003. – Т. 24. №5. – С.66-70.
3. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Спектрофотометрическое определение бендазола // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №8. –

С.42-44.

4. Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Биофармацевтическое исследование таблеток бендазола // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2010. – №5. – С.35-37.
5. Основы аналитической химии / Под ред. Ю. А. Золотова – М.: Высшая школа, 1999. – 351 с.
6. Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС-2008, 2007. – Изд. 16. – С.320.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, тел. (3952) 24-34-47, e-mail: ips1961@rambler.ru, illelena@rambler.ru, Илларионова Елена Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.х.н.; Сыроватский Игорь Петрович – доцент, к.фарм.н.; Иноземцев Павел Олегович – интерн.

© НАГОРНОВА К.А., БУГРОВА О.В., БЕЛЯЕВА О.Н., ОВЧИННИКОВА Н.А. – 2011

УДК: 616.5-002.525.2: 616.61-002.26

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ПРОФИБРОГЕННЫХ ЦИТОКИНОВ И КОЛЛАГЕНА IV ТИПА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Ксения Александровна Нагорнова¹, Ольга Викторовна Бугрова¹, Ольга Николаевна Беляева², Наталья Анатольевна Овчинникова³

(¹Оренбургская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Р.И. Сайфутдинов; ²Оренбургская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. А.М. Чевычалов, ревматологическое отделение, зав. – О.Н. Беляева; ³Клиника промышленной медицины, гл. врач – С.М. Подлужный, клинико-диагностическая лаборатория, зав. – И.А. Александрова)

Резюме. У 80 больных системной красной волчанкой (СКВ) определили содержание моноцитарного хемотаксического протеина-1 в сыворотке и моче, трансформирующего фактора роста и коллагена IV типа в моче методом иммуноферментного анализа для оценки их прогностической значимости в прогрессировании поражения почек. Отмечалось повышение уровней всех факторов и коллагена IV типа в моче, особенно при наличии активного волчаночного нефрита с нефротическим синдромом, снижении функции почек. Повышение коллагена IV типа в моче ассоциировалось с неблагоприятным течением СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, волчаночный нефрит, моноцитарный хемотаксический протеин-1, профиброгенные цитокины, прогноз.

PROGNOSTIC VALUE OF ESTIMATION PROFIBROGENIC CYTOKINES AND COLLAGEN OF IV TYPE AT PATIENTS OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.A. Nagornova¹, O.V. Bugrova¹, O.N. Belyaeva², N.A. Ovchinnikova³
(¹Orenburg State Medical Academy; ²Orenburg Clinical Regional Hospital; ³Clinic of industrial medicine)

Summary. In 80 patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have identified monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) in serum and urine, transforming growth factor (TGF-β1) and type IV collagen in urine using enzyme immunoassay to assess their prognostic significance in the progression of renal disease. There was an increase in the level of MCP-1 in serum and urine, TGF-β1 and type IV collagen in urine, especially at presence of active lupus nephritis with the nephrotic syndrome, reduced kidney function. Increased type IV collagen in urine is associated with an unfavorable course of SLE with reduced kidney function

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, monocyte chemoattractant protein-1, profibrogenic factors, prognosis.

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, протекающее с прогрессирующим поражением жизненно важных органов, прежде всего почек [4]. Ухудшение почечной функции в значительной степени определяется наличием тубулоинтерстициального воспаления, инициируемого в том числе моноцитарным хемотаксическим протеином-1 (MCP-1), который стимулирует секрецию

основного профиброгенного цитокина – трансформирующего фактора роста (TGF-β1), что ведет к синтезу экстрацеллюлярного матрикса коллагена IV типа, и, как следствие, развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [3]. В единичных работах показано, что уровни MCP-1 и TGF-β1 у больных СКВ коррелируют с активностью волчаночного нефрита (ВН), тяжестью морфологических изменений в почечной

ткани, однако прогностическое значение этих цитокинов не оценивалось [1,6]. Важность коллагена IV типа в изменении структуры и функции клубочков и развитии гломерулосклероза при СКВ была определена только в экспериментальных работах [5]. В литературе нет сведений об изменениях этих цитокинов и коллагена IV типа у больных СКВ при наличии вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС), вносящего дополнительный своеобразный «вклад» в почечное поражение [2].

Цель: определить содержание профиброгенных цитокинов (MCP-1, TGF- β 1) и коллагена IV типа в моче у больных СКВ и оценить их прогностическую значимость в прогрессировании поражения почек.

Материалы и методы

Обследовано 80 больных СКВ, большинство женщины (91%), в возрасте 37,1 \pm 11,9 лет, давностью болезни 9,1 \pm 8,1 лет, преимущественно подострым и хроническим течением (40% и 52,5%), II степенью активности (57,5%). Контрольную группу составили 30 относительно здоровых лиц. Критериями исключения были наличие сахарного диабета и иное поражение почек. Все участники исследования подписали форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев ACR (1997). Оценка клинической активности СКВ проводилась по критериям В.А. Насоновой (1972), в баллах по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM, повреждения – по шкале SLICC/ACR. Наличие АФС устанавливали в соответствии с критериями г. Саппоро (1999), уточненными в г. Сиднее (2006) [9].

Средние значения индексов активности SLEDAI-K2 и SLAM у больных СКВ составили – 12,5 \pm 7,9 и 10,8 \pm 4,9, повреждения (SLICC/ACR) – 2,5 \pm 1,7. У 28 (35%) выявлен вторичный АФС. Поражение почек диагностировано у 63 (78,8%) больных: в виде ВН – у 60 (95,2%): активные варианты с нефротическим синдромом (НС) – у 27 (45%), с выраженным мочевым синдромом (ВМС) – у 24 (40%); неактивный нефрит (НН) – у 9 (15%). У 3 из 63 (4,8%) больных выявлены признаки возможной АФС-ассоциированной нефропатии (АФСН) на основании клинических признаков [2,7].

Оценивали уровень креатинина сыворотки крови, суточной экскреции белка с мочой, отнесенной к массе тела в кг, осадок мочи, пробу Зимницкого, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта-Голдта и MDRD [8]. Клинические варианты ВН определяли по классификации И.Е. Тареевой (1995); активность ВН – по шкале SLICC RA/RE [10]. Оценку MCP-1 в сыворотке и моче проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора human MCP-1, TGF β 1 и коллагена IV типа в моче – методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с помощью наборов для количественного определения человеческого TGF- β 1 и Biotrin Urinary Collagen IV EIA (США). Для оценки прогностической роли профиброгенных цитокинов и коллагена IV типа проведено динамическое наблюдение за 43 больными с СКВ в течение года.

Полученные

материалы были подвергнуты статистической обработке в программе Statistika 6.0 (фирмы StatSoft Inc.) методами вариационной статистики (средний показатель – M, стандартное отклонение – SD). Использовались стандартные параметрические (t-критерий Стьюдента) методы при нормальном распределении выборки на гистограмме частот и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни) при асимметрии – при проверке достоверности показателей разницы. В случае малого числа наблюдений применяли точный критерий Фишера. Различия средних величин, коэффициенты корреляции признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных СКВ уровни MCP-1 в сыворотке и моче были выше контроля; при наличии ВН содержание цитокина в сыворотке и моче нарастали, у больных без ВН MCP-1 в сыворотке был в норме, а в моче – статистически значимо выше контроля. У больных активными формами ВН и при нарастании клинической активности ВН по индексу SLICC RA/RE отмечался рост параметра в моче больше, чем в сыворотке, что, вероятно, подтверждает роль выделяемого с мочой MCP-1 как биомаркера активности воспалительного процесса в паренхиме почек [6].

Это подтверждается в нашем исследовании значимой корреляционной связью уровня MCP-1 мочи с альбумином мочи ($r=0,27$, $p=0,02$) и суточной протеинурией ($r=0,34$, $p=0,03$), а также меньшими значениями параметра у больных с неактивным ВН. Следует отметить, что значения цитокинов при измерении СКФ по формулам Кокрофта-Голдта и MDRD были сопоставимы, поэтому в таблице для удобства приводятся данные по СКФ по формуле MDRD. Как видно из таблицы, у больных с нормальной функцией почек MCP-1 повышался в большей степени в сыворотке, а при снижении СКФ – в моче.

Изменения содержания TGF β 1 и коллагена IV типа в моче были аналогичны: в целом по группе СКВ отмечался рост параметров. При наличии поражения почек значение TGF β 1 было выше, чем при отсутствии ВН, а уровень коллаген был статистически значимо повышен по сравнению с контролем и сопоставим в этих подгруппах. Рост активности ВН по шкале SLICC RA/RE приводил к отчетливому увеличению показателей. При снижении СКФ наблюдался рост показателей TGF β 1 и коллагена IV типа в моче в большей степени при нормальном значении СКФ (табл. 1). Однонаправленность изменения цитокинов MCP-1 и TGF β 1 в моче проявилась их значимой взаимосвязью ($r=0,33$, $p < 0,05$). Не было получено взаимосвязи этих цитокинов с коллагеном IV типа, однако последний коррелировал с уровнем суточной протеинурии ($r=0,43$, $p < 0,05$), что в целом объяс-

Таблица 1

Профиброгенные цитокины и коллаген IV типа у больных СКВ

Параметр	MCP-1 сыворотки, пг/мл	MCP-1 мочи, пг/мл	TGF- β 1 мочи, пг/мл	Коллаген IV типа мочи, мкг/л	
Контроль (n=30)	338,7 \pm 81,9	88,1 \pm 48,5	687,0 \pm 69,6	1,1 \pm 0,4	
Больные СКВ, n=80	495,9 \pm 583,7	316,8 \pm 442,4**	877,1 \pm 290,8***	3,8 \pm 6,0**	
С ПП, n=56	515,9 \pm 591,5*	379,3 \pm 505,0**	893,0 \pm 325,8***	3,7 \pm 5,7**	
Без ПП, n=24	443,0 \pm 572,5	157,7 \pm 113,3**	836,4 \pm 172,1***	3,9 \pm 6,9*	
Активный ВН, n=47	538,6 \pm 634,2*	408,9 \pm 553,9***	899,3 \pm 338,1***	3,6 \pm 5,9***	
Неактивный ВН, n=6	493,5 \pm 349,3*	239,8 \pm 194,4**	790,0 \pm 77,5**	2,0 \pm 0,6***	
СКФ, мл/мин	нормальная, n=44	530,23 \pm 507,88*	306,91 \pm 440,18**	874,54 \pm 234,24***	3,3 \pm 5,29**
	сниженная, n=36	453,92 \pm 669,87	328,91 \pm 451,2**	880,29 \pm 354,62***	4,36 \pm 6,84**
SLIC RA/RE, баллы	0 (n=18)	410,2 \pm 348,0	400,3 \pm 664,0***	901,18 \pm 438,8***	2,26 \pm 2,09*
	1-5 (n=24)	684,1 \pm 811,9*	282,1 \pm 240,3**	810,87 \pm 142,32***	2,86 \pm 3,03**
	более 5 (n=11)	406,9 \pm 300,6	595,1 \pm 691,6**	1021,82 \pm 354,93***	6,14 \pm 10,79***

Примечание: * - статистически значимое изменение показателя – $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ПП – поражение почек, СКФ по MDRD.

няет рост всех параметров при нарастании активности ВН. Тенденция к росту цитокинов и коллагена IV типа при снижении СКФ, вероятно, может отражать иммунное воспаление в тубулоинтерстиции и ассоциироваться с гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом [1,3,6].

В зависимости от наличия вторичного АФС все больные были разделены на две группы: группа СКВ с АФС и группа сравнения (СКВ без АФС). Все параметры в моче (MCP-1, TGF- β 1 и коллаген IV типа) в группе СКВ с АФС были значимо выше, чем в контроле. Содержание MCP-1 в сыворотке было сопоставимо с контролем. В группе сравнения все параметры в сыворотке и моче были достоверно выше, чем в контроле. Однако уровни MCP-1 в сыворотке и моче оказались ниже, а коллагена – значимо выше в группе с АФС, чем без АФС. Имелась статистически значимая взаимосвязь уровня коллагена IV типа мочи с наличием АФС ($r=0,31$, $p=0,04$). Отмечалась тенденция к росту TGF- β 1 в группе с АФС.

Для уточнения влияния вторичного АФС на характер изменения профиброгенных цитокинов при СКВ с ВН мы выделили подгруппу ВН без АФС и подгруппу ВН с АФС (табл. 2). Признаки ВН имелись у 15 больных с АФС. В группе ВН с АФС уровни MCP-1 в сыворотке и моче были достоверно ниже, чем при ВН без АФС. Уровни TGF β 1 и коллагена IV типа в обеих подгруппах были значимо выше контроля, но в подгруппе ВН с АФС их содержание оказалось выше, чем в подгруппе ВН без АФС (табл. 2). У 3 больных со вторичным АФС, имевших синдром артериальной гипертензии, снижение СКФ и скудный мочевого осадок, не удовлетворяющий критериям ВН, что могло быть связано с развитием АФСН, наблюдалось значимое возрастание профиброгенных цитокинов по сравнению с контролем и под-

динамике у больных с исходно нормальными и высокими значениями этих параметров и затем – с исходно нормальными и высокими значениями коллагена IV типа мочи. СКФ, удельный вес мочи достоверно не различались, объем иммуносупрессивной терапии был сопоставим в подгруппах, что было условием включения пациентов в динамическое наблюдение. В большинстве случаев во всех подгруппах имелся ВН: 22 из 25 (86%) – в подгруппе исходного повышения MCP-1 и TGF- β 1; 19 из 24 (79%) – в подгруппе повышенного коллагена; 11 из 18 (61%) – в подгруппе нормальных MCP-1 и TGF- β 1; 13 из 19 (68%) – в подгруппе нормального коллагена.

В подгруппе исходного повышения MCP-1 и TGF- β 1 через год наблюдения средний уровень протеинурии, креатинина и СКФ были сопоставимы с исходными, хотя и с тенденцией к ухудшению. В подгруппе повышенного коллагена протеинурия снизилась, однако фильтрационная и канальцевая функции почек ухудшились явно, поскольку наблюдался достоверный рост креатинина, снижение СКФ и удельного веса мочи. В подгруппе нормальных MCP-1 и TGF- β 1 отмечалось снижение протеинурии, функция почек не менялась. В подгруппе нормального коллагена IV типа также не отмечалось отрицательной динамики функционального состояния почек по уровню СКФ и удельного веса мочи.

Пятеро больных за время наблюдения умерли: 3 – от инфекционных осложнений на фоне полиорганной недостаточности, 2 – вследствие дыхательной недостаточности на фоне высокой легочной гипертензии. В 4 случаях из 5 имелся ВН с НС (3) и ВМС (1). Значения MCP-1, TGF- β 1 и коллагена IV типа были наиболее значительно (5-10-кратно) повышены у 4; в одном случае ВН с НС уровни MCP-1 и TGF- β 1 мочи были нормальны, но содержание коллагена IV типа достигало 37

Таблица 2

Профиброгенные цитокины у больных СКВ с ВН в зависимости от наличия АФС

Параметр	ВН с АФС (n=15)	ВН без АФС (n=45)	Контроль (n=30)
MCP в сыворотке, пг/мл	319,2±173,13*	618,13±692,41***	338,7±81,93
MCP в моче, пг/мл	190,2±171,6***	471,83±599,74***	88,05±48,48
TGF- β 1 в моче, пг/мл	977,33±409,42***	848,61±272,59***	687,0±69,59
Коллаген IV типа в моче, мкг/мл	5,64±9,38***	2,42±2,43**	1,07±0,38

Примечание: * - статистически значимое изменение показателя – $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ по сравнению с контролем, • - $p=0,03$ статистически значимое изменение параметра в группах между собой.

группой больных с АФС. Уровень коллагена IV типа в моче был сопоставим в обеих подгруппах. Таким образом, при наличии ВН и в трех случаях возможной тромботической нефропатии на фоне вторичного АФС у больных СКВ по сравнению с ВН без АФС достоверно превалировали профиброгенные факторы TGF β 1 и коллагена IV типа и снижался MCP-1, что может отражать интрааренальный процесс фиброзной окклюзии пораженных сосудов вследствие вторичной активации ренин-ангиотензиновой системы и стимуляции синтеза факторов роста, в частности TGF β 1, при меньшей выраженности иммуновоспалительных реакций [2,7].

Для оценки прогностической значимости профиброгенных цитокинов и коллагена IV типа мы провели динамическое наблюдение в течение 1 года (среднее время наблюдения – 12,25 месяца) за 43 больными с СКВ. В динамике оценивали: уровень сывороточного креатинина, суточной протеинурии, максимальный удельный вес мочи и СКФ. Учитывая однонаправленность изменения цитокинов MCP-1 и TGF- β 1, оценивали в

моче самым высоким среди всех обследованных. При аутопсии этого больного обнаружен нефрит с диффузными пролиферативными изменениями и сегментарным склерозом петель клубочков. Еще у 1 больной с изначальным поражением почек, проявлявшемся изолированным мочевым синдромом с суточной протеинурией 1 г/л, но с высоким уровнем MCP-1 в сыворотке и коллагена IV типа в моче спустя 6 месяцев от начала наблюдения были выявлены клинико-лабораторные признаки активного ВН с НС с быстрым снижением азот выделительной функции почек.

Таким образом, у больных с СКВ наблюдается повышение уровня MCP-1 в сыворотке крови и, в большей степени, в моче; отмечается рост уровней профиброгенных факторов – трансформирующего фактора роста β 1 и коллагена IV типа в моче. Наличие активного ВН с НС, снижение функции почек ассоциируется с более значительным повышением MCP-1 в моче по сравнению с сывороткой и с более значительным повышением TGF- β 1 и коллагена IV типа в моче. Имеется достоверная корреляция MCP-1 с активностью ВН. При наличии вторичного АФС у больных СКВ достоверно превалируют профиброгенные факторы – TGF β 1 и коллаген IV типа мочи. Отмечается прямая достоверная взаимосвязь коллагена IV типа в моче со вторичным АФС. У больных с повышением коллагена IV типа в моче ассоциируется неблагоприятное течение болезни со снижением функциональной способности почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзиманова Н.А. Клинико-лабораторные и иммунные особенности поражения почек у больных системной красной волчанкой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2009. – С.23.

2. Козловская Н.Л., Шилов Е.М., Метелева Н.А. и др. Клинические и морфологические особенности волчаночно-го нефрита при системной красной волчанке с антифосфолипидным синдромом // Тер. архив. – 2006. – №5. – С.21-31.

3. Паунова С.С. Патогенетические основы нефросклероза

(обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2005. – №7. – С.2.

4. Ревматология: Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

5. Bergijk E.C., van Alderwegen I.E., Baelde H.J., et al. Differential expression of collagen IV isoforms in experimental glomerulosclerosis // J Pathol. – 1998. – №184. – P.307-315.

6. Chan R.W.-Y., Lai F.M.-M., Li E.K.-M., et al. Urinary mononuclear cell and disease activity of systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2006. – №15. – P.262-267.

7. Daugas E., Nochy D., Huong D.L., Duhaut P., et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus ery-

thematosus // J Am Soc Nephrol. – 2002. – №13. – P.42-52.

8. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B., Greene T., et al. A more accurate method to estimate glomerular ultrafiltration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // Ann Intern Med. – 1999. – №130. – P.461-470.

9. Miyakis M., Lockshin D., Atsumi T., et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4. – P.295-306.

10. Petri M., Kasitanon N., Lee S.S., et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise // Arthr. Rheum. – 2008. – Vol. 6. №58. – P.1784-1788.

Информация об авторах: Нагорнова Ксения Александровна – аспирант, e-mail: kanagornova@pochta.ru;
Бурова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор; Беляева Ольга Николаевна – заведующая отделением;
Овчинникова Наталья Анатольевна – врач

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ГОВОРИН Н.В., САХАРОВ А.В. – 2011

УДК 616.89-008.441.44

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОТЕРИ В РЕЗУЛЬТАТЕ АЛКОГОЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

Николай Васильевич Говорин, Анатолий Васильевич Сахаров

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – проф., д.м.н. А.В. Говорин, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, зав. – проф., д.м.н. Н.В. Говорин)

Резюме. В статье представлены результаты анализа алкогольной смертности в Забайкальском крае. Установлено, что в регионе алкогольная смертность населения как сумма прямых и косвенных алкогольных потерь составляет 15,5 %. Данный показатель существенно выше среди лиц, умерших в трудоспособном возрасте, достигая в этой группе 38%. Авторами на основе принципа потенциальной демографии рассчитан социальный и экономический ущерб в результате преждевременной смертности населения города Читы по причинам, прямо и косвенно связанным с алкоголем. Социальные потери составили 10455 не достигших человеко-лет до конца трудоспособного возраста; сопутствующие экономические потери были равны 1 388 831 745 рублей за 2010 год.

Ключевые слова: смертность, алкогольная смертность, насильственная смертность, социально-экономический ущерб.

SOCIAL AND ECONOMIC LOSSES AS A RESULT OF ALCOHOLIC DEATH RATE OF THE POPULATION

N. V. Govorin, A. V. Sakharov
(Chita State Medical Academy)

Summary. In paper the results of the analysis of alcoholic death rate in Transbaikalian territory have been presented. It has been established, that in the region the alcoholic death rate of the population as the sum of direct and indirect alcoholic losses amounts to 15,5 %. The given parameter is essentially higher among the persons died at able-bodied age, reaching in this group of 38%. The authors on the basis of a principle of a potential demography calculated social and economic damage as a result of premature death rate of the population of city of Chita for the reasons, directly and indirectly associated with alcohol. Social losses amounted to 10 455 persons, who did not reach the end of able-bodied age; accompanying economic losses were equal to 1 388 831 745 roubles for 2010.

Key words: death rate, alcoholic death rate, violent death rate, social and economic damage.

Несмотря на меры, направленные на улучшение демографической ситуации, в Российской Федерации одной из самых острых проблем остается высокий уровень смертности населения.

Следует отметить, что по данным А.В. Немцова (2003), 37% всех смертей в России связаны с алкоголем [3]. По мнению других авторов [5], алкогольная смертность в сумме не превышает 25% смертности взрослого населения.

Какими бы разными не были оценки алкогольной ситуации, по-прежнему остается не исследованной связь между смертностью и алкоголизацией населения в отдельных регионах страны.

В настоящее время проблема алкогольной смертности остается актуальной для всего общества, внося ощутимый вклад в среднюю продолжительность жизни населения, которая, в свою очередь, оказывает значительное влияние на объем душевого национального дохода. Таким образом, смертность приносит огромный социальный ущерб в виде невозможности демографических потерь, а также экономический ущерб в виде недоданного валового внутреннего продукта. Поэтому особое значение приобретает определение социально-экономического ущерба в связи с преждевременной смертностью населения, особенно в трудоспособном возрасте [4].

Исходя из этого, мы попытались обобщить результаты наших исследований по оценке алкогольной смертности в Забайкальском крае, произведя расчет социально-экономических последствий алкогольных потерь для города Читы за 2010 год.

Материалы и методы

Для изучения алкогольной смертности населения Забайкальского края на первом этапе работы были проанализированы данные, полученные из документов, хранящихся в Территориальном органе Федеральной службы Государственной статистики по Забайкальскому краю.

На втором этапе был организован анализ отчетов, журналов регистрации трупов в ГУЗ «Забайкальское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» за 2005-2010 гг.; отчетов и протоколов вскрытий в ГУЗ «Краевое патологоанатомическое бюро» Забайкальского края за 2010 год.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel.

В основу определения социального ущерба заложен принцип потенциальной демографии: показателем служит время, которое предстоит прожить представителю совокупности определенного возраста в соответствии с уровнем смертности, существующей в данное время в изучаемой группе. Жизненный потенциал измеряется в человеко-годах и может быть рассчитан как на весь период жизни (полный потенциал), так и для определенного интервала (частичный потенциал), например, для периода трудовой деятельности [4].

Так, в экономической демографии принято количественно оценивать людские потери для возрастной когорты в пределах трудоспособного возраста. В нашей стране формально продолжительность трудового периода равняется у мужчин 44 года (с 16 до 60 лет), у женщин – 39 годам (с 16 до 55 лет). Фактически же продолжительность рабочего периода сильно зависит от уровня дожития. Потери потенциала выражаются в виде не дожитых человеко-лет от 16 лет до конца трудоспособного возраста (мужчины – до 60 лет, женщины – до 55 лет), которые поколение при прочих равных условиях могло бы отработать в будущем. С учетом этого, демографические потери были рассчитаны от 16 до 60 лет для мужчин и 55 лет для женщин. Этот жизненный потенциал иначе называют трудовым. Показатели расчетов выражаются в человеко-годах не дожитой жизни от возраста умершего (X) до заданного возраста (Z) (55 или 60 лет) по формуле: $Z - X$. Полученные значения не дожитых человеко-лет, рассчитанные для отдельной половозрастной группы суммируются. Полученная сумма и составит общую потерю жизненного потенциала для конкретной когорты населения. Эту сумму не дожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста конкретного поколения живущих условно принято толковать как социальный ущерб.

Методика определения экономического ущерба в результате преждевременной смертности основана на измерении национального дохода, который создали бы эти лица за предстоящий рабочий период [2].

Экономический ущерб обществу от преждевременной смертности составит произведение суммы не дожитых до конца трудоспособного возраста человеко-лет и доли валового регионального продукта на одного занятого в общественном производстве в соответствующем году. Величина валового регионального продукта, по данным ТО ФС Государственной статистики, составила на начало 2010 года в Забайкальском крае 132 839 рублей на человека в год.

Результаты и обсуждение

Определение влияния алкогольного фактора на смертность населения по-прежнему остается проблематичным. На протяжении длительного времени органы статистики учитывали лишь три нозологии – смертность по причине алкоголизма, алкогольной болезни печени, отравлений алко-

лем и его суррогатами. Только с 2005 года дополнительно стали собирать данные по летальным случаям в результате алкогольной кардиомиопатии, алкогольного панкреатита и алкогольной дегенерации нервной системы.

Показатель смертности от алкоголизма в Забайкальском крае составил в 2010 году 4,1 на 100 тыс. населения. Смертность от алкогольной болезни печени в регионе имеет тенденцию к постоянному росту с 1993 года; в целом, за 36 последних лет показатель увеличился в 47,2 раза (с 0,25 на 100 тыс. населения в 1975 году до 11,8 в 2010 году).

Показатели смертности от острых отравлений алкоголем и его суррогатами в Забайкалье остаются существенно выше аналогичных по РФ – 29,4 и 10,1 на 100 тыс. населения в 2010 году соответственно.

Смертность по причине алкогольного панкреатита в нашем регионе за шесть последних лет остается стабильной, показатель в 2010 году составил 0,5 на 100 тыс. населения. Чуть выше смертность в результате алкогольной дегенерации нервной системы – 1,3 на 100 тыс. населения в 2010 году.

Показатель смертности по причине алкогольной кардиомиопатии имеет тенденцию к снижению в Забайкальском крае: с 59,1 на 100 тыс. населения в 2005 году до 31,1 на 100 тыс. населения в 2010 году.

Если суммировать показатели приведенных выше причин смертности, то в среднем за 2005-2009 гг. летальность от факторов, непосредственно вызванных алкоголем, составила в Забайкальском крае 6,5 % от всей смертности населения за указанный период. У мужчин прямые алкогольные потери были 7,9 %, у женщин – 4,6 %. При этом в структуре смертности лиц трудоспособного возраста данный показатель был еще выше – 13,5 %.

Приведенные данные будут существенно заниженными, если не учитывать косвенную связь определенных родов смертности с алкоголизацией населения. В первую очередь, это касается насильственных причин смертности, при которых роль алкогольного фактора часто можно оценивать только по факту обнаружения алкоголя при проведении экспертизы.

При анализе документов Забайкальского краевого бюро судебно-медицинской экспертизы установлено, что более чем в половине случаев насильственной смертности в крови обнаруживается алкоголь (от 53,5% до 59% за последние 6 лет). Так, в 2010 году при самоубийствах алкоголь обнаружился в 59,6% случаев, при убийствах – в 73,3% случаев, при транспортных травмах – в 50,9 % случаев, при воздействии низкой температуры – в 59% случаев.

Как показали наши прошлые исследования [1], алкоголь вносит ведущий вклад в величину насильственной смертности в Забайкальском крае.

В результате, смертность от внешних причин, при кото-

Таблица 1
Социальный ущерб в связи с алкогольной смертностью в городе Чите в 2010 г.

Причины смертности	Число не дожитых человеко-лет до конца трудоспособного возраста (абс.)		
	мужчины	женщины	оба пола
Самоубийства в АО	1400	203	1603
Убийства в АО	1584	351	1935
Отравления СО в АО	703	181	884
Другие отравления в АО	60	0	60
Утопления в АО	449	70	519
ДТП в АО	628	289	917
Обморожения в АО	266	98	364
Травмы в АО	490	85	575
Прочие насильственные в АО	262	11	273
Отравления алкоголем	1499	574	2073
Алкогольная кардиомиопатия	303	98	401
Алкогольная болезнь печени	272	61	333
Алкогольный панкреатит	56	37	93
Алкоголизм	237	180	417
Другая алкогольная патология	8	0	8
Всего	8217	2238	10455

Экономический ущерб в связи с алкогольной смертностью в городе Чите в 2010 г.

Причины смертности	Экономический ущерб (в рублях)		
	мужчины	женщины	оба пола
Самоубийства в АО	185974600	26966317	212940917
Убийства в АО	210416976	46626489	257043465
Отравления СО в АО	93385817	24043859	117429676
Другие отравления в АО	7970340	0	7970340
Утопления в АО	59644711	9298730	68943441
ДТП в АО	83422892	38390471	121813363
Обморожения в АО	35335174	13018222	48353396
Травмы в АО	65091110	11291315	76382425
Прочие насильственные в АО	34803818	1461229	36265047
Отравления алкоголем	199125661	76249586	275375247
Алкогольная кардиомиопатия	40250217	13018222	53268439
Алкогольная болезнь печени	36132208	8103179	44235387
Алкогольный панкреатит	7438984	4915043	12354027
Алкоголизм	31482843	23911020	55393863
Другая алкогольная патология	1062712	0	1062712
Всего	1091538063	297293682	1388831745

рых в крови у умершего обнаруживался алкоголь, составила в среднем за 2005-2009 гг. в структуре всей смертности населения края 11,6 %. Если отсюда вычесть отравления алкоголем, то доля насильственной смертности, косвенно связанной с приемом алкоголя, в общей смертности населения равна 9,0%.

Следовательно, алкогольная смертность среди всех умерших, определяемая как сумма прямых алкогольных потерь и косвенных потерь по причине внешних факторов, в Забайкальском крае за период с 2005 по 2009 гг. составила 15,5%. В группе умерших трудоспособного возраста данный показатель был существенно выше – в 2009 году он составил 38 % (10,4% – прямые алкогольные потери; 27,6% – косвенные потери).

В городе Чите были проанализированы все случаи как насильственной смертности, так и смертности в лечебно-профилактических учреждениях за 2010 год. В результате установлено, что в краевом центре в 2010 году умерло от насильственных причин, прямо (алкогольные отравления) или косвенно (в алкогольном опьянении) связанных с алкоголем, 588 человек; от алкогольной болезни в лечебных учреждениях – 97 человек.

Число лиц пенсионного возраста составило 99 человек, лиц в возрасте до 16 лет было 6. Соответственно умерших трудоспособного возраста было 580 человек. Расчет не дожитых до конца трудоспособного возраста человеко-лет по причине преждевременной алкогольной смертности и сопутствующий им экономический ущерб приведены в таблицах 1 и 2.

Из представленных данных видно, что основное число не дожитых до конца трудоспособного возраста человеко-лет по причине алкогольной смертности относилось к лицам трудоспособного возраста мужского пола. Общее количество не дожитых человеко-лет из-за алкогольной смертности в Чите в 2010 году составило 10 455; при этом на прямые алкогольные потери пришлось 3 325, на косвенные – 7 130.

Сопутствующий экономический ущерб был равен в совокупности 1 388 831 745 рублей (166 314 428 рублей – прямые алкогольные потери; 947 142 070 рублей – косвенные алкогольные потери).

Таким образом, в нашем регионе алкогольная смертность как сумма прямых и косвенных алкогольных потерь состав-

ляет 15,5% всей смертности населения. При этом данный показатель существенно выше среди лиц, умерших в трудоспособном возрасте, достигая в этой группе 38%.

Полученные данные свидетельствуют как о высоком уровне алкоголизации населения, так и демонстрируют, что борьба с пьянством и алкоголизмом является одним из важных направлений снижения смертности населения, особенно в трудоспособном возрасте.

Кроме того, проведенный в настоящей работе анализ показал не только демографические потери по причине алкогольной смертности, но и огромный социально-экономический ущерб, который наносится обществу. Конечно, полученные количественные оценки ущерба условны, так как показывают минимальные потери, однако они служат объективным доказательством эффективности и обоснованности ресурсных затрат на охрану и укрепление здоровья населения региона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Говорин Н.В., Сахаров А.В., Гаймоленко А.С. Алкогольный фактор в криминальной агрессии и аутоагрессии. – Томск: Иван Федоров, 2009. – 184 с.
2. Кулагина Э.Н. Ориентировочный расчет экономического эффекта сохранения жизни человека // Советское здравоохранение. – 1982. – №2. – С.8-13.
3. Немцов А.В. Алкогольный урон регионов России. – М.: Nalex, 2003. – 136 с.

4. Сенцов В.Г., Спектор Ш.И., Богданов С.И. Ущерб общества в связи со смертностью населения от отравлений алкоголем // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. – №3. – С.33-36.

5. Харченко В.И., Какорина Е.П., Мишнев О.Д. Сравнительный анализ алкогольной смертности населения России (проблемы диагностики, трактовки, регистрации, количественной оценки) // Алкогольная болезнь. – 2004. – №2. – С.1-20.

Информация об авторах: 672090, г Чита, ул. Горького, 39-а, тел.: (3022) 320085, факс: (3022) 323058;

e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, Говорин Николай Васильевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, e-mail: Govorin-Nik@yandex.ru; Сахаров Анатолий Васильевич – к.м.н., ассистент кафедры, e-mail: sawt@list.ru

© ГЕЛЛЕР Л.Н., РАДНАЕВ Г.Г., СТРЕКАЛОВСКИЙ О.И. – 2011

УДК: 339.138:615.275.3

МАРКЕТИНГОВАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

Лев Николаевич Геллер, Георгий Гырелович Раднаев, Олег Иванович Стрекаловский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. – д.ф.н., проф. Л.Н. Геллер, кафедра эндокринологии и клинической фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Л.Ю. Хамнуева)

Резюме. В статье представлены результаты изучения и прогностической оценки востребованности ассортиментной линейки лекарственных средств (ЛС) соответствующих фармакотерапевтических групп при ИБС на амбулаторном этапе в г. Иркутске. Математическое моделирование и прогнозирование востребованности ЛС при ИБС, ассортиментный портфель ЛС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, прогнозирование, модель-тренд.

MARKETING AND PHARMACO-ECONOMIC EVALUATION OF REMEDY USAGE IN CORONARY HEART DISEASE AT OUTPATIENT TREATMENT STAGE

L.N. Geller, G.G. Radnaev, O.I. Strekalovskiy
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The data on marketing research of the rate of the medicine use by the patients with cardiac ischemia, which was carried out during 5 years are presented in the paper. The dynamic changes in the analyzed field are reported. Standard methods of the research and the method of math modeling, based on the developed model-trend have been used. The data on the medicine administration prognosis for the nearest years are presented in this paper.

Key words: coronary heart disease, prognosis, model-trend.

От сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России ежегодно умирают 1,3 млн. человек. Аналогичные тенденции сердечно-сосудистой патологии прослеживаются и в Иркутской области. Так, по данным за 2009 г. показатели смертности от ССЗ варьируют от 622 до 615 при показателях общей смертности около 1270 на 100 тыс. населения (49%).

В условиях недостаточного финансирования большинства ЛПУ разработка рациональных методов фармакотерапии ишемической болезни сердца (ИБС) весьма актуальна. Несомненный интерес представляют возможности фармакоэкономического анализа, результаты которого могут быть использованы как для оптимизации товарных запасов лекарственных средств (ЛС) непосредственно в ЛПУ, так и для обоснования рациональной фармакотерапии больных ИБС на амбулаторном этапе лечения [1,2].

Целью работы явилось проведение маркетингового анализа использования ЛС у больных ИБС, и формирование рационального ассортиментного портфеля.

Материалы и методы

Базой исследования послужили материалы лечения 150 амбулаторных больных кардиологического отделения Поликлиника №1 МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутск» в период 2005-2009 гг. Карты больных были отобраны методом случайной выборки, средний возраст больных – 65 лет (от 43 до 92). Большую часть составили женщины постклимактерического периода – 66%, доля мужчин – 34%.

В ходе исследования нами проведен социологический опрос (анкетирование) данного контингента больных, использованы системный подход, маркетинговые и экономико-математические методы анализа. Так, для удобства проведения оценки регионального позиционирования ЛС при ИБС, была взята величина, отличающаяся достаточной информативностью и простотой в вычислении – коэффициент глубины ассортимента (1):

$$K_z = \Gamma_{\text{факт}} / \Gamma_{\text{баз}}, \quad (1)$$

где K_z – коэффициент глубины ассортимента, $\Gamma_{\text{факт}}$ – количество наименований ЛС одной фармако-терапевтической группы (ФТГ), $\Gamma_{\text{баз}}$ – количество наименований ЛС одной ФТГ, разрешенных к применению в стране.

На следующем этапе исследования нами была изучена полнота использования ассортиментной структуры ЛС, соответствующей ФТГ с использованием формулы (2)

$$П = \Pi_{\text{факт}} / \Pi_{\text{баз}} \times 100, \quad (2)$$

где, $\Pi_{\text{факт}}$ – количество ЛС данной группы (подгруппы и т.д.), назначаемых врачом; $\Pi_{\text{баз}}$ – общее количество ЛС в данной группе (подгруппе и т.д.).

В дальнейшем для научного обоснования и разработки рекомендаций по рациональной фармакотерапии рассматриваемой патологии с учетом требований доказательной медицины, нами предложен математический аппарат анализа и прогностической оценки востребованности ЛС на среднесрочную перспективу (программа Microsoft Excel XP) [2].

Для этого на основе регрессионного анализа с применением заданных критериев оптимальности, в ходе многовариантного математического моделирования (5 функций аппроксимации) нами обоснована и выбрана наиболее оптимальная модель. К наиболее достоверным параметрам прогноза нами отнесены результаты, коэффициент корреляции которых достиг наибольшей величины. В целом разработанная нами математическая модель представляет собой тренд

в виде параболической кривой. По оси ординат расположен параметр – количество назначений, по оси абсцисс – годы лечения (рис. 1, 2, табл. 1-4).

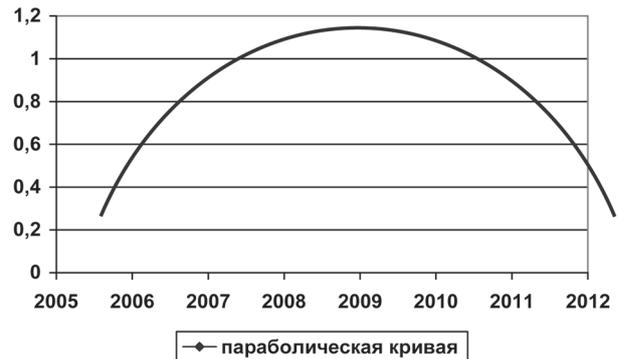


Рис. 1. Математическая модель – тренд востребованности ЛС при ИБС (параболическая кривая).

Результаты и обсуждение

Как показали результаты изучения, у подавляющего большинства больных лечение проводилось согласно международным стандартам медикаментозной терапии при ИБС (87%). У отдельных больных наблюдались отклонения от стандартов, обусловленные в основном индивидуальными особенностями больных и наличием сопутствующих патологий, сочетанных с базовым заболеванием (13%). Среди исследуемых больных большую часть составили женщины постклимактерического периода (66%), доля мужчин – 34%.

При этом следует отметить, что только в 5,2% случаев больные представляли группу с основным проявлением ИБС – стенокардией, без сопутствующих основной патологии заболеваний. К сожалению, до 94,8% случаев ИБС сопровождается артериальной гипертензией (АГ), в 60,4% – дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), в 40,5% – аритмией (бради- или тахиформа), в 20,5% – хронической сердечной недостаточностью (ХСН), в 11,2% случаев – развитием острого инфаркта миокарда и постинфарктного состояния.

Помимо назначения необходимых ЛС своевременность оказания должной фармацевтической помощи определяется позиционированием их на региональном фармацевтическом рынке (ФР) [3]. Поэтому следующим этапом исследования явился маркетинговый анализ ассортимента данных ЛС на региональном ФР. Так, согласно формуле (1) нами получены следующие результаты:

Таблица 1
Расчет глубины ассортимента основных ЛС ФТГ, используемых при ИБС

ФТГ	$\Gamma_{\text{факт}}$	$\Gamma_{\text{баз}}$	$K_z, \%$
Нитраты	34	71	48,88
Бета-адреноблокаторы	86	182	47,25
Антиагреганты	18	56	32,14
Блокаторы кальциевых каналов	100	171	58,47
Статины	72	137	52,55
Цитопротекторы	10	12	83,30
ВСЕГО:	320	629	50,87

Как видно из таблицы 1, глубина номенклатуры ЛС ФТГ, используемых при ИБС, составляет до 50,87%. Следует отметить, что в настоящее время структура ассортимента данных

Результаты статистического анализа и многовариантного прогнозирования назначений ЛС изучаемых ФТГ

Вариационная статистика							Прогноз, годы	
ФТГ	Хср.	D	R	Математическая модель-тренд	R	R ²	2011	2012
Нитраты и нитриты	442	12,03	0,734	$y = 1,9x^2 + 26,98x - 47,72$	0,916	0,84	405	377
Бета-адреноблокаторы	369	8,691	0,883	$y = 0,825x^2 - 8,395x + 53,555$	0,927	0,86	462	594
Блокаторы кальциевых каналов	301	56,06	0,967	$y = -1,7x^2 + 28,58x - 83,27$	0,989	0,98	342	407
Статины	133	26,07	0,983	$y = -0,725x^2 + 13,915x - 47,08$	0,994	0,99	174	232
Цитопротекторы	116	36,03	0,947	$y = 0,975x^2 - 7,585x + 15,015$	0,959	0,92	253	297
Антиагреганты	320	66,831	0,958	$y = -2,275x^2 + 36,585x - 108,17$	0,994	0,99	389	488

ЛС включает 65,3% ЛС зарубежного производства и 34,7% – отечественного. Среди стран-производителей лекарств лидирующие позиции занимают Германия – 17,41%, Индия

Таблица 2

Расчет полноты использования ассортиментной номенклатуры ЛС соответствующей ФТГ, используемых при ИБС

ФТГ	П _{факт}	П _{баз}	П, %
Нитраты и нитриты	29	34	85,29
Бета-адреноблокаторы	71	86	82,55
Антиагреганты	16	18	88,90
Блокаторы кальциевых каналов	81	100	81,00
Статины	70	72	97,22
Цитопротекторы	10	10	100,0
ВСЕГО:	267	320	83,43

– 11,32%, Словения – 10,5%, Чехия – 7,0%, Франция – 4,4%. Поставки из других стран составляют до 14,8%.

Таким образом, полученные данные позволяют охарактеризовать региональный ФР как рынок со средней глубиной ассортимента данных ЛС ($K_2=50,87\%$), на котором преобладает продукция зарубежного производства.

Наиболее объективно полноту использования определенного ассортимента ЛС соответствующей ФТГ характеризует соотношение арсенала ЛС, используемых конкретным врачом, к существующему ассортименту ЛС данной ФТГ, выраженное в процентах. Так, произведя расчет по формуле (2), нами получены следующие результаты:

Как видно из таблицы 2, полнота использования ассортиментной номенклатуры ФТГ достигает 83,43%, что вполне позволяет врачу учесть индивидуальные особенности больных при проведении необходимой фармакотерапии.

Как показали полученные результаты, абсолютная полнота использования наблюдается у больных, применяющих ЛС ФТГ «Цитопротекторы», что объясняется узкой ассортиментной линейкой ЛС данной группы на локальном ФР, кроме того следует отметить, что среди них оригинальным ЛС является Предуктал МВ (Франция), остальные девять ЛС относятся к воспроизведенным (дженерики) и производятся на территории РФ (триметазидин в двух дозировках 20 и 35 мг.), с 2008 г. они представлены на региональном ФР.

Также, в ходе исследования нами установлено, что относительно полное использование характерно и для ЛС ФТГ «Статины». Данное обстоятельство объясняется тем, что действие ЛС только этой ФТГ целиком направлено на коррекцию дислипидемии. В целом, ассортиментная номенклатура ЛС этой ФТГ значительна, что позволяет врачу осуществить необходимую фармакотерапию с учетом индивидуальных особенностей больных.

В зависимости от характера протекания ИБС (только стенокардия, стенокардия с сопутствующей патологией), нами аналогичным образом изучено использование в терапии ассортиментного ряда ЛС следующих ФТГ: нитраты и нитриты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, статины, цитопротекторы, антиагреганты [4,5]. Для этого использована разработанная нами математическая модель, которая представляет собой тренд в виде параболической кривой. Представленная параболическая зависимость фактического использования ассортиментного ряда ЛС изучаемых

ФТГ, в период с 2005 по 2009 гг. (рис. 1), позволила обосновать прогноз их среднесрочного потребления до 2012 г. Поскольку наибольшая точность прогноза наблюдается при максимальном значении коэффициента корреляции (R), то расчет среднесрочного потребления ЛС ФТГ проводился нами по показателям трендовой модели, указанной в 4-м столбце таблицы 3.

«Нитраты и нитриты» $y = 1,9x^2 + 26,98x - 47,72$, величина корреляции которой (R) составила 0,916 (табл. 3).

Полученные результаты мы отразили графически, с помощью диаграмм конкретно по каждой из рассматриваемых ФТГ:

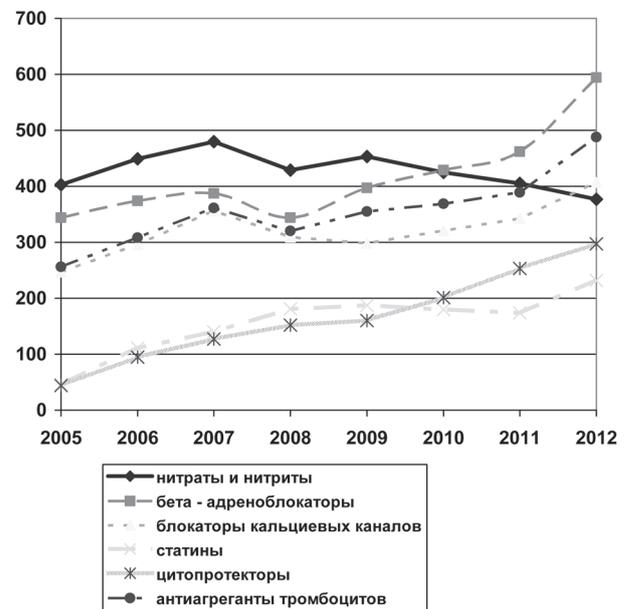


Рис. 2. Диаграмма назначений больным ИБС ЛС рассматриваемых ФТГ.

Частота назначений ЛС ФТГ «Нитраты и нитриты» будет прогрессивно уменьшаться (рис. 2). Так, если в 2009 г. число назначений достигало 442, то в 2011 г. оно составит 405 (снижение на 8,4%), а к 2012 г. ожидается только 377 (снижение на 14,7%). Полученные в ходе исследования данные хорошо коррелируются с общемировой тенденцией уменьшения динамики потребления нитратов и нитритов, обоснованной как патогенетически, так и клинически. Востребованность ассортимента ЛС, рассматриваемой ФТГ, уступает другим группам антиангинальных ЛС, прежде всего высокоселективным бета-блокаторам и отчасти if-блокаторам синусового узла (ивабрадин).

По результатам моделирования, представленным на рис. 2, видно, что к 2011 г. ожидается повышение числа назначений ЛС ФТГ «Бета-адреноблокаторы» на 25,3%, а к 2012 г. – на 61%. Наблюдаемую тенденцию увеличения числа назначений ЛС данной ФТГ можно объяснить их более эффективным антиангинальным действием, получившим за последние годы высокий уровень доказательности лечебного эффекта, особенно при сопутствующих хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ).

Число назначений ЛС ФТГ «Блокаторы кальциевых кана-

лов» к 2011 г. также должно возрасти (рис. 2) и согласно прогнозу составит 342 (13,6%), а к 2012 г. – 407 (35,2%). Данное положение вполне объяснимо значительным учащением сопутствующих патологий с ИБС, таких как сахарный диабет II типа, ангиопатии, АГ, требующих ввод в схему лечения антагонистов кальция (преимущественно пролонгированных дигидропиридинов).

К 2011 г. частота назначений ЛС ФТГ «Статины» возрастет на 30,8% и составит 253 (рис. 2), а к 2012 г. – на 74,4% и достигнет 297. Наблюдаемый в данном случае стабильный рост числа назначений, указывает на важность ЛС этой ФТГ как фактора, направленного на коррекцию дислипидемии.

Изучение востребованности ЛС ФТГ «Цитопротекторы» также свидетельствует о росте числа назначений данных ЛС, и к 2011 г. частота назначений цитопротекторов возрастет на 118% и составит 253 (рис. 2), а к 2012 – 158% и достигнет 297. такой значительный прогнозный прирост объясняется выходом на локальный ФР обширного числа дженериков, в то время как в начальном периоде исследования данная ФТГ была представлена только одним ЛС (Предукталом МВ).

Аналогичная тенденция установлена нами при изучении востребованности ассортиментной линейки ФТГ «Антиагреганты». Полученные результаты (рис. 2), свидетельствуют о том, что к 2011 г. ожидается рост числа назначений антиагрегантов на 21,5% и составит 389, а к 2012 г. – на 52,5% и достигнет 488.

Нельзя не заметить общей картины (рис. 2), которая отражает значительный рост частоты назначений ЛС рассматриваемых ФТГ, с 2005 по 2007 гг. Вероятнее всего это может быть связано с активным внедрением в 2005 г. программы дополнительного льготного обеспечения (ДЛО) для отдельных категорий граждан и последующим пересмотром финансирования программы ДЛО с лимитированием рас-

ходов на ЛС, что повлекло снижение частоты назначений ЛС определенных ФТГ. В данном исследовании 32% больных ИБС участвовали в программе ДЛО.

На заключительном этапе исследования, с учетом стандартов фармакотерапии в области ИБС, нами обоснован и

Таблица 4
Оптимальный ассортиментный портфель ЛС для лечения ИБС с учетом уровня дохода больных

Покупательская способность больных		
до 500 руб. в месяц	от 500 до 1000 руб. в месяц	свыше 1000 руб. в месяц
ЛС ФТГ «Нитраты и нитриты»		
Нитросорбид, монизол, моносан, сиднофарм, нитроглицерин, нитроспрей	Пектрол, моно мак, нитроминт	Кардикет, монокинкве, эфокс, корватон, изокет
ЛС ФТГ «Бета-блокаторы»		
Бетакард, бидоп, бипрол, ведикардол, метокард, сердол, анаприлин	Коронал, акридиллол, карведилол, вазокардин эгилек, вискен	Конкор, акридиллол, дилатренд, кориол, беталок
ЛС ФТГ «Блокаторы кальциевых каналов»		
Амлодипин, амлорус, амлонг, амлотоп, кальцигид, кордафен, кордафлекс, кордипин, коринфар, нифедипин, верапамил	Амловас, калчек, кардилопин, корвадил, омелар кардио, стамло М, тенокс, дилтиазем, фелодип, адалат СЛ, нифекард ХЛ, изоптин, финоптин	Норваск, нормодипин, плендил, осмоадалат
ЛС ФТГ «Цитопротекторы»		
Тримектал, медарум, триметазидин, триметазид	Ангиозил ретард, депренорм МВ	Предуктал МВ
ЛС ФТГ «Статины»		
Атомаск, холетар, акталипид, зорстат, симвагексал, симвастол, симло, симвор	Аторис, вазилип, кардиостатин, овенкор, симвакард, симгал	Липримар, липтонорм, торвакард, тулип, эзетрол, крестор, зокор
ЛС ФТГ «Антиагреганты»		
Аспирин Кардио, тромбо АСС	Кардиомагнил	Зилт, плавикс

предложен ассортиментный портфель ЛС для амбулаторных больных. При этом в зависимости от уровня дохода, все больные были распределены на три группы: 1) первую группу составили больные, способные затратить на фармакотерапию не более 500 руб. в месяц; 2) вторую – от 500 до 1000 руб. в месяц; 3) третью – больные с покупательской способностью свыше 1000 руб. в месяц.

В предлагаемый ассортиментный портфель нами были включены ЛС, доступные для каждой из групп больных (табл. 4).

Таким образом, проведенное маркетинговое изучение позволили установить глубину ассортимента ЛС ФТГ, используемых при лечении ИБС на региональном ФР (50,87%) и полноту их использования (83,43%). С помощью контент-анализа 150 амбулаторных карт определены специфика и тактика фармакотерапии больных ИБС на амбулаторном этапе лечения. В результате математического моделирования научно обоснован среднесрочный прогноз востребованности ассортиментной линейки ЛС основных ФТГ (до 2012 г.). С учетом уровня дохода для больных данной нозологии предложен оптимальный ассортиментный портфель ЛС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дремова Н.Б. Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных средств российского фармацевтического рынка: Метод, рекомендации. – Курск, 2004. – 30 с.
2. Дремова Н.Б. Статистический анализ и регрессионное моделирование потребления медицинских товаров // Фармация. – 1992. – Т. 41. №2. – С.15-19.
3. Дремова Н.Б. Основы фармацевтической помощи в

здравоохранении: Рук-во. – Курск, 2009. – 412 с.

4. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: Астра Фарм Сервис, 2008. – 1696 с.

5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Вып. XI. – М.: Эхо, 2010. – 944 с.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 10; тел. (3952) 24-34-47, Геллер Лев Николаевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., проф.; Раднаев Георгий Гырелович – к.м.н., доцент; Стрекаловский Олег Иванович – интерн

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ЕПИФАНЦЕВ А.Г., ЧЕРНИКОВ А.Н., КУХАРЕНКО Д.А., ЖУРБЕНКО И.В., МАДЫКИН В.Н. - 2011
УДК 616.711.11

МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ С₁, С₂ ПОЗВОНКОВ

Александр Геннадьевич Епифанцев¹, Андрей Николаевич Черников², Дмитрий Александрович Кухаренко²,
Игорь Викторович Журбенко³, Владислав Николаевич Мадькин⁴

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.В. Колбаско;
²Городская клиническая больница №1, г. Старый Оскол, гл. врач – М.Г. Грачев; ³Городская клиническая больница
№1 им. С.З. Фишера, г. Волжский, гл. врач – Н.Н. Вершков; ⁴Городская клиническая больница скорой
медицинской помощи, г. Тверь, гл. врач – А.Б. Аронов)

Резюме. У 122 пострадавших с осложненными повреждениями С₁, С₂ позвонков, в т.ч. у 20 больных с застарелыми дислокациями атланта, для вентрального спондилодеза использованы пористые имплантаты. Окципитоспондилодез и задний атланта-аксиальный спондилодез осуществляли самофиксирующимися скобами с эффектом памяти формы. У больных с осложненными дислокациями атланта и переломами Джефферсона после задней декомпрессии спинного мозга в 50 (41,0%) случаях был выполнен окципитоспондилодез. У 8 (6,6%) больных с дислокациями атланта без повреждения задней дужки применяли задний атланта-аксиальный спондилодез. Вентральный спондилодез с использованием пористых имплантатов применен в лечении 22 (18,0%) больных с повреждениями переднего опорного комплекса С₁, С₂ позвонков, как завершающий этап передней декомпрессии спинного мозга и репозиции. В 42 (34,4%) случаях осуществляли передний и задний спондилодез. У 78,8% больных получены хорошие отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: верхнешейный отдел позвоночника, спондилодез, конструкции с памятью формы, пористые имплантаты.

MEDICAL TECHNOLOGY USING IMPLANTS WITH SHAPE MEMORY EFFECT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DAMAGES OF C₁, C₂ VERTEBRAE

A.G. Yepifantsev¹, A.N. Chernikov², D.A. Kukharenskiy², I.V. Zhurbenko³, V.N. Madykin⁴

¹State Regional Institution Dispensary-Policlinic Department The Novokuznetsk State Institute of Continuing Medical Education, the Federal Agency of Public Health and Social Development, Traumatology and Orthopaedics Subdepartment, Novokuznetsk city; ²City clinical hospital №1, Stariy Oskol; ³City clinical hospital №1 named after S.Z. Fisher, Voljjskiy; ⁴City clinical hospital for Emergency Medical Care №1, Tver)

Summary. Spongy implants were used for the ventral spondylosyndesis in 122 injured people with compound injuries of C₁, C₂ vertebrae and in 20 patients with chronic atlas dislocation. Occipitospondylosyndesis and posterior atlantooccipital spondylosyndesis were implemented with self-locking hooks with shape memory effect. In patients with compound atlas dislocations and with Jefferson's fractures after the posterior spinal cord decompression in 50 (41,0%) cases occipitospondylosyndesis was implemented. The posterior atlantooccipital spondylosyndesis was used in 8 patients without damaging of the posterior atlant's arch. The ventral spondylosyndesis with spongy implants was applied in the treatment of 22 (18%) patients with the front bearing complex damage of C₁, C₂ vertebrae as a closing phase of the front spinal cord decompression and reduction. In 42 (34,4%) cases the front and posterior spondylosyndesis was used. The good long-term results of the treatment were got in 78,8 % injured people.

Key words: supracervical spine, spondylosyndesis, constructions with shape memory effect, spongy implants.

Более 70% больных имеют нестабильные переломы и неврологический дефицит, обусловленный повреждением спинного мозга, степени А, В, D (снижение силы и чувствительности в заинтересованных сегментах определяли по шкале ASIA/IMSOP, тяжесть повреждения спинного мозга по Frankel) [5,7,9,10,12]. Декомпрессия спинного мозга, корешков и сосудистых образований, устранение деформации и стабилизация поврежденного сегмента позвоночника выполнены в остром периоде травмы у больных с нестабильными повреждениями С₁-С₂ позвонков позволяют снизить риск фатальных исходов и у 65,8-84,5% больных получить удовлетворительные функциональные результаты хирургического лечения [6,11,13]. Положительный потенциал хирургических вмешательств значительно снижается (до 31,6%) у больных с вторичным смещением позвонков, формированием фиброзного или костного блока в порочном положении, дегенеративными изменениями на фоне стойкой компрессии сосудисто-нервных образований [2,7,13].

Однако, несмотря на применение современных медицинских технологий с использованием фиксирующих систем последнего поколения для заднего и переднего спондилодеза (Arofix, Vertex, Sammit и др.) [6,10,11,13] неудовлетворительные результаты хирургического лечения больных (в основном трудоспособного возраста) остаются высокими. В России и за рубежом продолжается поиск наиболее эффективных ме-

тодов хирургического лечения больных с повреждениями С₁-С₂ позвонков, адаптированных к анатомо-функциональным особенностям зоны кранио-вертебрального перехода и характеру патологии [2,3,11].

Цель исследования: изучить эффективность методов переднего и заднего спондилодезов с применением пористых имплантатов и стабилизирующих конструкций с памятью формы у пострадавших с повреждениями С₁, С₂ позвонков.

Материалы и методы

Проанализированы результаты хирургического лечения 122 пострадавших, наблюдавшихся в период с 2004 по 2010 годы, с повреждениями двух верхних шейных позвонков, все подписывали добровольное информированное согласие на использование их данных для научного анализа. Основную по численности группу больных (102 (83,6%)) составили пострадавшие, поступившие в специализированное нейрохирургическое отделение в остром периоде травмы. За последние 5 лет существенно снизилось число больных с застарелыми повреждениями С₁-С₂ позвонков осложненными неврологическим дефицитом тяжелой степени (выраженными проводниковыми и бульбарными нарушениями в результате ишемии головного и спинного мозга). С последствиями травмы С₁-С₂ позвонков лечились 20 (20,4%) больных. Все

пострадавшие были трудоспособного возраста (19-50 лет). Травма была получена в результате автодорожной аварии и при ударе головой о дно водоема при нырянии.

С целью выявления характера повреждения, степени деформации позвоночного канала, наличия рубцово-спаечного процесса, уровня и протяженности сдавления нейро-сосудистых образований применяли лучевые методы обследования (рентгенография, МРТ, КТ, ангиография). Функциональное состояние ствола головного мозга определяли по результатам клинического осмотра нейроофтальмолога, отоневролога, а так же результатам исследования соматосенсорных и стволовых вызванных потенциалов.

Переломы зубовидного отростка аксиса наблюдались у 71 (69,6%) из 102 больных со свежими повреждениями и в 15 (75,0%) из 20 случаев при застарелых повреждениях C_1 , C_2 позвонков. По уровню повреждения, согласно классификации Anderson и D'Alonzo, переломы зубовидного отростка II типа были у 55 (77,5%) из 71 пострадавших, III типа – в 16 (22,5%) случаях. Повреждения сопровождались дислокацией атланта II-IV степени тяжести (смещение 4-7 мм, угловая деформация 10-20°), сдавлением спинного мозга с неврологическим дефицитом. Тетрапарез, нарушения чувствительности, тазовые расстройства выявлены у 3 (4,2%) пострадавших (степень тяжести повреждения спинного мозга соответствовала типу А в 32 (45,1%) случаях степень тяжести повреждения спинного мозга соответствовала типу D и у 36 (50,7%) больных сила ключевых мышц в зоне пораженного сегмента была ниже 3 баллов (тип С).

Больные с застарелыми повреждениями зубовидного отростка аксиса II типа ($n = 9$) были направлены для хирургического лечения в связи с отсутствием сращения костных отломков и опасностью вторичной дислокации через 2-3 месяца после консервативного лечения с использованием гало-аппарата. У 6 больных с повреждениями зубовидного отростка III типа первоначально выполненный окципитоспондилодез проволокой (после ламинэктомии и “декомпрессии спинного мозга”) оказался несостоятельным.

После обследования выявлено, что величина смещения костных фрагментов составляла не более 3 мм, а угловая деформация не превышала 6°. Больные предъявляли жалобы на боли в области затылка, шеи, надплечий, усиливающиеся при движениях, ослабление силы мышц в руках и ногах. При неврологическом осмотре больных в заинтересованных конечностях выявлено повышение сухожильных рефлексов, сила мышц составила 3-4 балла.

У 7 (6,9%) больных разрыв поперечной связки сопровождался передним вывихом C_1 позвонка и повреждением спинного мозга типа С ($n=5$) и типа D ($n=2$). У 3 (2,9%) пострадавших, доставленных в стационар бригадой скорой медицинской помощи с места происшествия, выявлен перелом C_1 позвонка с компрессией спинного мозга степени тяжести типа С ($n=2$) и типа D ($n=1$).

Осложненный перелом ножек дуги C_2 позвонка диагностирован у 21 (20,6%) из 102 больных, доставленных в стационар в ближайшие часы после травмы. В связи с появлением неврологических расстройств, 5 (25,0%) больных с переломом дужек C_2 позвонка, лечившихся консервативно (с применением гало-аппарата), направлены в стационар через 3-4 месяца после получения травмы. Наличие клинических проявлений сдавления спинного мозга, нестабильность повреждений являлись показаниями к выполнению хирургического вмешательства.

Основными задачами оперативного лечения больных с осложненными повреждениями C_1 - C_2 позвонков (в т.ч. застарелыми) являлось выполнение полноценной декомпрессии спинного мозга, нейрососудистых образований, восстановление анатомической формы костных структур кранио-вертебральной зоны и правильной формы позвоночного канала, надежной стабилизации поврежденного сегмента позвоночника. У больных с переломом Джеферсона ($n=3$), в т.ч. в сочетании с разрывом поперечной связки атланта ($n=4$) хирургическое лечение предпринимали через 1-3 суток после поступления пострадавшего в стационар. Репозицию переднего вывиха на операционном столе осуществляли открыто и путем скелетного вытяжения за теменные бугры, заключительным этапом выполняли окципитоспондилодез.

Пластинчатая конструкция для окципитоспондилодеза с эффектом памяти формы снабжена элементами для фикса-

ции за затылочную кость и остистый отросток C_2 позвонка. Пластинчатая часть скобы имеет изгиб, соответствующий индивидуальным особенностям кранио-вертебрального перехода больного. Для предотвращения переразгибания краниальный выступ предназначен для упора в затылочный бугор, а каудальный стабилизатор отогнут кпереди от пластины для заведения в эпидуральное пространство вдоль передней поверхности основания остистого отростка C_2 позвонка (рис. 1).

Окципитоспондилодез скобой с эффектом памяти формы был осуществлен у больных со свежими передними ($n=15$) и задними ($n=22$) трансдентальными вывихами атланта после выполнения ламинэктомии и декомпрессии спинного мозга (рис. 1). В 6 случаях в связи с несостоятельностью окципитоспондилодеза проволокой и протакрилом через 3-4 месяца после первичной операции больные были оперированы повторно с применением скобы с эффектом памяти формы.

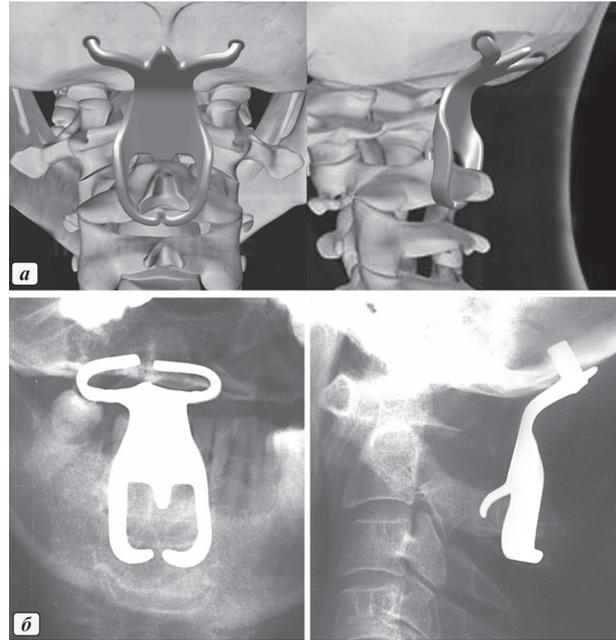


Рис. 1. Схема окципитоспондилодеза и фото рентгенограмм больного Ф., 36 лет с трансдентальным вывихом атланта: а – схема положения скобы с памятью формы; б – фото рентгенограмм через 2 месяца после операции.

Вправление вывиха осуществляли тракцией за голову и воздействуя на C_1 - C_2 позвонки под визуальным контролем и мониторингом.

При сдавлении мозга на уровне большого затылочного отверстия производили частичную резекцию заднего края затылочной кости.

После восстановления анатомических взаимоотношений, декомпрессии мозга, выполняли окципитоспондилодез с целью сохранения достигнутой в процессе операции коррекции.

У 2 пострадавших с передними трансдентальными и у 3 больных с трансдентальными вывихами атланта (без сопутствующих повреждений дужек C_1 позвонка), и в 3 случаях у больных с несращением зубовидного отростка аксиса был выполнен атланта-аксиальный спондилодез скобой с эффектом памяти формы, имеющей кольцевидные захваты за заднюю дужку атланта и элементами для фиксации за остистый отросток C_2 позвонка (рис. 2) [3].

После репозиции и восстановления формы позвоночного канала под интраоперационным рентгенологическим контролем выполняли установку фиксирующей скобы (избранной в соответствии с линейным размером от верхнего края задней дужки атланта до нижнего края остистого отростка C_2 позвонка). Верхние ножки конструкции фиксировали за заднюю дужку атланта по сторонам от заднего бугорка на расстоянии не более 15 мм от средней линии, чтобы не травмировать артерию.

У больных с переломами зубовидного отростка аксиса

в 3 случаях при невозможности осуществить репозицию и прочное удержание фрагментов зубовидного отростка винтом (плоскость перелома косая или имело место сопутствующее повреждение тела C_2 позвонка) переднюю декомпрессию и репозицию выполняли доступом через рот. Операцию завершали передним спондилодезом с использованием пористого имплантата, который размещали в паз, сформированный в отломке зубовидного отростка и теле аксиса.

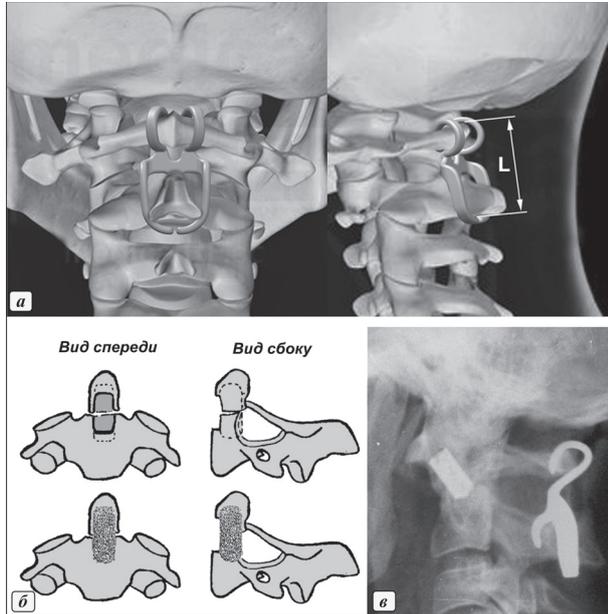


Рис. 2. Схема заднего и переднего атланта-аксиального спондилодеза и фото рентгенограмм больного Д., 24 года с застарелым переломом зубовидного отростка: а – схема положения скобы; б – схема выполнения вентрального спондилодеза; в – фото рентгенограмм больного через 2,5 года после операции.

У больных с вывихами атланта на почве перелома зубовидного отростка аксиса со смещением более 10 мм и сдавлением спинного мозга ($n=23$), в т.ч. в сочетании с оскольчатый переломом тела аксиса ($n=6$), в связи с бесперспективностью консервативного лечения в ближайшие часы после госпитализации больных первоначально выполняли заднюю декомпрессию спинного мозга и окципитоспондилодез (либо задний атланта-аксиальный спондилодез) скобой с эффектом памяти формы. После стабилизации общего состояния пострадавших производили переднюю декомпрессию спинного мозга и спондилодез пористым имплантатом.

В связи с вторичной дислокацией атланта на почве перелома зубовидного отростка аксиса и усилением неврологических расстройств в результате сдавления нейрососудистых образований верхнешейного отдела позвоночника 6 больных были госпитализированы для выполнения декомпрессирующе-стабилизирующих вмешательств через 3-5 месяцев после травмы. После передней декомпрессии и максимально возможной репозиции (восстановить полностью анатомо-топографические взаимоотношения костных структур верхних шейных позвонков удалось лишь у двух больных) был выполнен передний опорный спондилодез с использованием пористого имплантата. В 4 случаях для полноценной декомпрессии спинного мозга был частично резецирован зубоскатный комплекс. Для исключения риска появления угловой деформации на уровне повреждения, предварительно, за 2 недели до переднего спондилодеза выполняли задний атланта-аксиальный спондилодез скобой с эффектом памяти формы.

У 12 пострадавших с переломом ножек дуги C_2 позвонка, разрывом диска $C_2 - C_3$ в остром периоде травмы и в 5 случаях у больных с застарелыми нестабильными повреждениями выполнен передний спондилодез с применением пористого имплантата, в т.ч. у 7 больных в комбинации с наkostной пластиной.

У 9 пострадавших с переломом дуги C_2 позвонка в межсуставном отделе, сопутствующем оскольчатом переломе

C_3 позвонка помимо переднего межтелового спондилодеза с применением пористого имплантата выполняли заднюю фиксацию с использованием системы "Vertex" (Medtronic Inc., США).

Результаты и обсуждение

Иммобилизацию шейного отдела позвоночника ортезом с головодержателем считали крайне нежелательной мерой, особенно у пострадавших с повреждением спинного мозга, поскольку первично стабильная фиксация позволяла активизировать больных сразу после операции, что предотвращало развитие дыхательных нарушений и появление пролежней. Для иммобилизации шейного отдела позвоночника в течение 1-2 недель после операции использовали воротник Шанца (ТВ04, Trives, Россия).

После операции у больных с неврологическими расстройствами проводили комплексное восстановительное лечение. С первого дня после операции назначали местную физкультуру, дыхательную гимнастику и массаж. После снятия швов пострадавших с неврологическим дефицитом для дальнейшего восстановительного лечения переводили в специализированное отделение реабилитационного центра. Сроки госпитализации больных с тяжелой степенью неврологического дефицита (А, В, С) составили 20-30 суток, у пострадавших с тяжестью повреждения спинного мозга типа D – 15-20 суток.

Результаты хирургического лечения на момент выписки больных из стационара оценивали комплексно с учетом меры функциональной независимости по семибалльной шкале и степени неврологических расстройств в соответствии с рекомендациями L.G. Jenis и А.А. Луцки [2,9].

Неврологический дефицит отсутствовал у 45 (36,9%) из 122 больных. У 53 (43,4%) больных с тяжестью повреждения спинного мозга тип С, наблюдался регресс неврологических расстройств. В 4 (3,3%) случаях степень чувствительных расстройств уменьшилась, двигательная активность в руках и ногах не восстановлена.

У 20 (16,4%) больных, оперированных с последствиями травмы верхнешейного отдела позвоночника, сохранялась слабость мышц рук и ног с оживлением (спастический тетрапарез) сухожильных рефлексов. Отсутствовали боли и парестезии, больным было рекомендовано продолжить восстановительное лечение в условиях специализированного санатория под наблюдением невропатолога.

В связи с тяжелым повреждением спинного мозга 4 пострадавших признаны инвалидами I группы, 16 больным с неврологическим дефицитом назначена III группа инвалидности и 4 больным, оперированным повторно, – II группа.

После заднего спондилодеза скобой с эффектом памяти формы сращение отломка зубовидного отростка с телом аксиса у больных, оперированных в остром периоде травмы, наступило в сроки 2,5-3 месяца и через 3-4 месяцев у больных с застарелыми и несвежими повреждениями. После вентрального спондилодеза с использованием пористых имплантатов формирование костно-фиброзного блока (подтвержденное результатами лучевого исследования) констатировано через 3,5-4 месяцев.

Трудоспособность была полностью восстановлена через 5-6 месяцев после операции у 52 (42,6%) из 122 больных и через 10-12 месяцев – у 48 (39,3%) больных, в т.ч. в двух случаях у инвалидов III группы. В 18 (14,8%) случаях сохранены II, III группа инвалидности и I группа у 4 (3,3%) пострадавших с тяжелыми повреждениями спинного мозга.

Конструкции для заднего окципитоспондилодеза были удалены через 12-18 месяцев у 9 больных (использована система Vertex и пористый имплантат для переднего спондилодеза). Через 10-12 месяцев удалены скобы с эффектом памяти формы у 8 больных после атланта-аксиального спондилодеза. От удаления конструкций у 41 пострадавших после ламинэктомии и с переломами C_1 позвонка ($n=3$) мы воздержались.

Отдаленные результаты лечения в сроки 2-5 лет изучены у 75 (61,5%) из 122 оперированных больных. Из 4 (5,3%) больных с тяжелыми повреждениями спинного мозга от уроинфекции, пневмонии через 3-5 лет умерло трое. У одного больного был восстановлен акт дефекации, появилось чувство наполнения мочевого пузыря. Частично восстанови-

лись движения в суставах нижних конечностей, больной мог самостоятельно приподнять ноги и удерживать их положение в течение 2-3 с. Однако в связи со стриктурой уретры после острого уретрита закрытие эпизиостомы без пластической реконструкции уретры было противопоказано. У всех 4 (5,3%) больных результат лечения признан неудовлетворительным.

По данным рентгенологического контроля сохранялись анатомо-топографические взаимоотношения зоны кранио-verteбрального перехода, достигнутые в процессе операции. Через два года после операции III группа инвалидности, в связи с полным восстановлением здоровья, снята у 6 больных. Сгибание и разгибание в шейном отделе позвоночника 80-90°, качание и вращение 30-45°. У 59 (78,7%) больных неврологические, сосудистые нарушения отсутствовали, больные вернулись к привычному образу жизни и результатами лечения были довольны.

Четверо больных, инвалидов II группы через 2 года после операции признаны инвалидами III группы и у 8 больных оставлена III группа инвалидности. При осмотре через 3-4 года в 12 (16,0%) наблюдалось ограничение движений в шейном отделе позвоночника, обусловленное унковертебральным артрозом нижних суставов C₂ и суставов C₃ позвонков. Больные предъявляли жалобы на периодически возникающее головокружение, шум в ушах, парестезии в одной из верхних конечностей. Сухожильные рефлексы оживлены, сила мышц рук и ног 4-5 баллов. Результаты лечения оценены как удовлетворительные.

Осложненные дислокации C₁, C₂ позвонков наиболее часто встречаются у пострадавших трудоспособного возраста [1,4,8,12]. Неустраненная деформация верхнешейного отдела позвоночника является причиной развития спинальных, бульбарных расстройств, нарушений микроциркуляции, гипоксии и ишемии спинного и головного мозга [2,6,9].

Успехи хирургии верхнешейного отдела позвоночника позволили значительно сократить число летальных исходов и осложнений, приводящих к инвалидности больных. Анатомо-топографические особенности костных и мягкотканых структур кранио-verteбрального перехода выдвигают особые требования к выполнению переднего и заднего спондилодеза и, прежде всего хирургическим доступам для обеспечения хорошего визуального контроля и манипуляций, а также к применяемым конструкциям, которые при малых габаритах должны обеспечивать надежную долгосрочную стабилизацию при минимуме фиксируемых сегментов [4,10]. Недостатками наиболее часто используемых конструкций для заднего окципитоспондилодеза (Vertex, Summit si ost, mountaineer ost spinal system), канюлированных винтов для фиксации зубовидного отростка аксиса, на которые указывают производители, является увеличение ри-

ска деформации, миграции компонентов фиксирующих конструкций в зависимости от степени активизации движений в шейном отделе позвоночника, необходимость обездвиживания 3-4 позвоночных двигательных сегментов. Число интраоперационных осложнений по некоторым данным достигает 9-12% [1,11,13]. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения у 18-29% больных обусловлены вторичными деформациями с развитием (усугублением) неврологических расстройств на почве несостоятельного спондилодеза, рубцово-спаечных процессов, унковертебрального артроза [2,5]. Проблема хирургического лечения пострадавших с осложненными дислокациями C₁, C₂ позвонков до настоящего времени полностью не решена.

Клинические и экспериментальные исследования, проведенные на кафедре нейрохирургии НГИУВ по хирургическому лечению больных с патологией верхне-шейного отдела позвоночника, позволили разработать способы выполнения переднего и заднего спондилодеза с применением самофиксирующихся конструкций с эффектом памяти формы и пористых имплантатов и значительно сократить число послеоперационных осложнений [7]. Однако, единственный пункт фиксации в области заднего бугорка C₁ позвонка скобы для атланта-аксиального спондилодеза и недостаточная адаптация к анатомо-топографическим условиям нижних фиксирующих элементов скоб для заднего спондилодеза не обеспечивали достаточного обездвиживания заинтересованных позвоночных-двигательных сегментов. Усовершенствованные нами конструкции для заднего спондилодеза за счет изменения конфигурации фиксирующих и опорных элементов обеспечивают надежную стабилизацию, предотвращают избыточные сгибание и разгибание, что позволяет полностью отказаться от внешней иммобилизации и в ранние сроки после операции в полном объеме начать восстановительное лечение пострадавших [3].

Таким образом, патогенетически обоснованное хирургическое лечение больных с повреждениями C₁, C₂ позвонков, направленное на декомпрессию спинного мозга, восстановление правильных топографо-анатомических взаимоотношений между нервно-сосудистыми образованиями и костными структурами атланта и аксиса и надежную стабилизацию оперированных сегментов с помощью разработанных конструкций с эффектом памяти формы и способов спондилодеза позволяет создать благоприятные условия для течения репаративных процессов в нервной ткани, обеспечить опороспособность позвоночника и тем самым, максимально способствовать восстановлению утраченных функций и социальной реабилитации этого тяжелого контингента больных. После операции большинство больных были способны выполнять обычную домашнюю работу. В 78,7% случаев полностью была восстановлена трудоспособность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Э.В., Драун М.В. Применение гало-аппарата в лечении больных с повреждениями верхнешейного отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2008. – Т. 49. №3. – С.71-72.
2. Луцки А.А. Диагностика и хирургическое лечение с применением конструкций с эффектом памяти формы острой позвоночно-спинномозговой травмы. – Новокузнецк, 2007. – 26 с.
3. Патент на изобретение № 2401079 от 10.10.2010 Бюл. № 28.
4. Полищук Н.Е., Корж Н.А., Фищенко В.Я. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение). – Киев: Книга плюс, 2001. – 388 с.
5. Рамих Э.А. Эволюция хирургии повреждений позвоночника в комплексе восстановительного лечения // Хирургия позвоночника. – 2004. – №1. – С.58-92.
6. Рамих Э.А. Повреждения верхнего шейного отдела позвоночника: диагностика, классификации, особенности лечения // Хирургия позвоночника. – 2005. – №1. – С.25-44.
7. Раткин И.К., Луцки А.А., Бондаренко Г.Ю. Хирургическое лечение застарелых травматических повреждений верхних шейных позвонков // Хирургия позвоночника. – 2004. – №3.

– С.26-32.

8. Татаринцев А.П., Руденко В.В., Рзаев Д.А., Пудовкин И.Л. Лечение нестабильных поражений верхнешейного отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2008. – Т. 49. №3. – С.111-113.
9. Jennis L.G., An H.S., Simpson J.M.A. Prospective comparison of the standard and reverse Robinson cervical grafting techniques: radiographic and clinical analyses // J. Spine Disord. – 2000. – Vol. 13. №5. – P.369-373.
10. Papagelopoulos P.J., Currier B.L., Stone J., et al. Biomechanical evaluation of occipital fixation // J. Spinal Disord. – 2000. – Vol. 13. №4. – P.336-343.
11. Sapkas G.S., Themistocleous G.S., Ionnidis, et al. Occipitocervical fusion for the treatment of the regional instability // Spineweek-2004. – Porto, Portugal, 2004. – P.455.
12. Shimizu T., Tanouchi T., Toda N., et al. RRS loop spinal system. A new fixation device for occipito-cervical or-thoracic fixation. A preliminary report // Spineweek-2004 – Porto, Portugal, 2004. – P.462.
13. Sutterlin Ch.E., Bianchi J.R., Kunz D.N., et al. Biomechanical evaluation of occipitocervical devices // J. Spinal Disord. – 2001. – Vol. 14. №3. – P.185-192.

Информация об авторах: 654034, Кемеровская область. г.Новокузнецк, ул. Шестакова, 14, тел./факс: (3843) 37-73-84, e-mail: imtamed@mail.ru, Епифанцев Александр Геннадьевич – к.м. н., доцент; Черников Андрей Николаевич – заведующий отделением, врач-нейрохирург; Кухаренко Дмитрий Александрович – врач-нейрохирург; Журбенко Игорь Викторович – заведующий отделением, врач-нейрохирург; Мадыкин Владислав Николаевич – заведующий отделением, врач-нейрохирург

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Инна Юрьевна Тармаева¹, Наталья Павловна Гаськова², Наталья Александровна Голышева¹
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.В. Малов, кафедра гигиены труда и гигиены питания, зав. – д.м.н. проф. Е.П. Лемешевская; ²Иркутская государственная сельскохозяйственная академия, ректор – к.э.н. доц. Ю.Г. Вашукевич, кафедра физического воспитания и спорта, зав. – А.И. Ракоца)

Резюме. С помощью современных методов исследования проанализирован элементный состав волос детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения. Для детей характерен дефицит эссенциальных элементов: кобальта, меди, йода, цинка, марганца, кремния.

Ключевые слова: дети, дошкольный возраст, элементный дисбаланс.

PECULIARITY OF ELEMENTARY STATUS OF CHILDREN'S POPULATION

I.Y.Tarmaeva¹, N.P. Gaskova², N.A. Golyшева¹
(¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk State Agricultural Academy)

Summary. Elementary structure of the children's hair who visits preschool educational establishments was analyzed. Deficient essential elements as cobalt, copper, iodine, zinc, manganese, sic icon, is characteristic to the children.

Key word: children, preschool age, elementary disbalance.

Хорошо известно, что неблагоприятные социальные, экономические и экологические факторы – одна из причин ухудшения состояния здоровья населения во многих регионах России. Достаточно часто ухудшение демографических показателей могут вызывать опасные для здоровья химические и физические факторы антропогенной природы. Перспективным направлением современной медицины является изучение элементного «портрета» населения отдельных биогеохимических регионов с целью научной разработки и внедрения мероприятий по устранению микроэлементозов [7,8,10]. Отклонения в элементном статусе организма обнаруживаются у подавляющего большинства (около 80%) детского и взрослого населения России, существенно отличаясь по характеру и степени выраженности у представителей различных регионов и лиц, разделенных по профессиональному признаку и роду занятий [9]. Особенно это актуально для территории Республики Бурятия, т.к. она относится к территориям с особыми природно-климатическими (низкие отрицательные температуры, продолжительная зима) и биогеохимическими (низкое содержание в почвах жизненно важных минералов и микроэлементов, употребление ультрапресной Байкальской воды) условиями.

В настоящее время имеются неоспоримые доказательства того, что коррекция дисбаланса микроэлементов – один из важнейших факторов укрепления здоровья и профилактики заболеваний [1,6].

Материалы и методы

В ходе выполнения работы в лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины» было проведено исследование отобранных образцов волос детей дошкольного и школьного возраста, проживающих в г. Улан-Удэ. В число обследованных вошли воспитанники дошкольных образовательных учреждений (ДОО) №3, №31, №67, №89 возрастной группы 3-7 лет и учащиеся лицея №49 возрастной группы 10-12 лет. В обязательном порядке предварительно получалось письменное информированное согласие родителей.

Образцы волос для анализа отбирали с 3-5 участков затылочной части головы, ближе к шее. Для элементного анализа волос использовали проксимальные части прядей длиной 3-4 см. Пробоподготовку и анализ образцов проводили по стандартной методике в соответствии с требованиями МАГАТЭ, методическими рекомендациями [2,3,4,5].

В волосах проводилось определение содержания Al, As, B, Be, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Si, Sn, V и Zn методами атомной эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (МС-ИСП) на приборах Optima 2000 DV и Elan 9000 (Perkin Elmer, США).

Подготовку к обработке первичных данных и последую-

щий статистический анализ производили с применением пакета программных приложений Microsoft Excel XP (Microsoft Corp., USA) и интегрированного пакета статистических программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Сравнение данных проводили с использованием рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису, критерия Манна-Уитни и поправки Бонферрони. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, у воспитанников ДОО практически не выявляются отклонения в содержании токсичных химических элементов. Так, из числа основных токсикантов только свинец обнаруживается в повышенном количестве у 6,8% детей, содержание же прочих токсичных металлов и мышьяка не выходит за пределы нормального диапазона в 100% случаев. При этом указанные отклонения в содержании свинца наблюдаются у детей из двух обследованных ДОО №67 и ДОО №31, где они зарегистрированы, соответственно, у одного и двух детей. В двух других ДОО – №3 и №89 – повышенного содержания свинца в волосах детей также не обнаружено. Указанные результаты, по-видимому, можно рассматривать как свидетельство отсутствия значимой антропогенной (техногенной) нагрузки в зонах проживания обследованных детей и районах расположения детских садов. В то же время, проведенный анализ выявил большое количество отклонений в содержании эссенциальных (жизненно необходимых) и условно-эссенциальных химических элементов. Прежде всего, следует обратить внимание на пониженный уровень кобальта в волосах обследованных, который, согласно полученным данным, носит тотальный характер и выражен в равной степени во всех обследованных ДОО.

Весьма выражен также недостаток меди и йода, в несколько меньшей степени – кремния, марганца и цинка (табл. 1).

Так, пониженное содержание меди в волосах отмечено у всех обследованных детей из ДОО №89 и №67 и более чем у 75% детей из ДОО №3 и №31. Содержание йода находится в границах нормы лишь у 25% обследованных дошкольников. При этом несколько более благополучным на общем фоне выглядит ДОО №89, где только у одного ребенка зарегистрировано сниженное содержание йода, однако малый объем выборки (4 человека) в данном случае не позволяет говорить о статистически значимом отличии. По содержанию кремния в волосах детей среди обследованных дошкольных учреждений также отмечается неоднородность, причем в этом случае она достигает уровня статистически достоверной ($p < 0,05$). Так, дети из ДОО №31 отличаются крайне низким содержанием кремния в волосах в сравнении с дошкольниками из других ДОО (табл. 1). Пониженный уровень кремния отмечен у 88% детей из этого детского учреждения, тогда как в ДОО №3

Таблица 1

Содержание химических элементов в волосах воспитанников ДООУ г. Улан-Удэ, мг/кг

Элемент	Ме (q25-q75)*				
	ДС №3 (n=13)	ДС №31 (n=16)	ДС №67 (n=11)	ДС №89 (n=4)	Суммарно (n=44)
Al	6,15 (4,3-7,48)	7,32 (4,62-10,92)	8,91 (4,98-19,96)	7,37 (4,36-10,28)	6,95 (4,88-10,34)
As	< 0,03 (< 0,03-0,045)	0,073 (0,057-0,106)	0,089 (0,066-0,118)	0,034 (< 0,03-0,057)	0,063 (0,042-0,101)
B	6,47 (2,55-10,71)	4,33 (2,55-5,94)	4,08 (2,52-5,77)	4,37 (1,62-6,97)	4,60 (2,48-6,77)
Be	< 0,002 (< 0,002- < 0,002)				
Ca	329,8 (235,2-410,4)	369,7 (328,7-412,8)	299,8 (267,0-351,2)	315,2 (200,6-438,6)	341,6 (291,6-402,5)
Cd	0,021 (0,012-0,028)	0,036 (0,016-0,081)	0,034 (0,017-0,039)	0,020 (0,015-0,029)	0,026 (0,015-0,039)
Co	0,010 (0,007-0,014)	0,010 (0,008-0,013)	0,010 (0,007-0,017)	0,008 (0,007-0,012)	0,010 (0,007-0,014)
Cr	0,311 (0,218-0,415)	0,629 (0,484-0,939)	0,674 (0,459-0,717)	0,376 (0,348-0,475)	0,500 (0,349-0,710)
Cu	6,66 (6,14-7,44)	7,10 (6,35-8,02)	7,39 (6,44-8,15)	6,58 (6,18-8,27)	7,10 (6,28-7,93)
Fe	15,4 (11,3-19,1)	20,5 (15,6-24,2)	18,5 (12,2-29,5)	12,5 (11,5-15,9)	17,2 (12,9-22,9)
Hg	0,134 (0,101-0,169)	0,078 (0,050-0,152)	0,141 (0,095-0,265)	0,140 (0,096-0,193)	0,119 (0,078-0,169)
I	< 0,2 (< 0,2-0,32)	< 0,2 (< 0,2-0,26)	< 0,2 (< 0,2-0,83)	1,34 (0,68-1,88)	< 0,2 (< 0,2-0,55)
K	559 (206-1084)	2183 (1024-2972)	2685 (1016-3888)	2319 (1740-5271)	1902 (534-3247)
Li	0,018 (0,006-0,025)	0,029 (0,023-0,043)	0,024 (0,018-0,054)	0,026 (0,020-0,033)	0,025 (0,017-0,039)
Mg	33,7 (17,4-43,2)	24,5 (17,9-27,7)	25,5 (15,2-31,3)	20,2 (15,7-28,6)	24,5 (17,6-32,1)
Mn	0,277 (0,212-0,485)	0,413 (0,259-0,498)	0,341 (0,168-1,061)	0,218 (0,153-0,297)	0,336 (0,223-0,513)
Na	359,6 (160,8-571,3)	1512,0 (847,0-2259,5)	905,2 (485,4-1914,0)	520,4 (375,4-1964,1)	793,1 (349,6-1756,0)
Ni	0,148 (0,104-0,213)	0,191 (0,127-0,264)	0,174 (0,136-0,329)	0,113 (0,105-0,131)	0,167 (0,113-0,234)
P	150,9 (139,4-154,7)	161,5 (149,6-174,3)	123,4 (107,7-150,3)	138,8 (125,8-154,2)	151,0 (127,3-157,7)
Pb	2,16 (1,01-2,44)	1,23 (0,89-4,06)	0,93 (0,74-1,79)	0,67 (0,34-1,22)	1,40 (0,79-2,58)
Se	0,440 (0,367-0,591)	0,535 (0,368-0,679)	0,603 (0,285-0,791)	0,338 (0,295-0,427)	0,488 (0,358-0,652)
Si	10,5 (7,1-19,1)	3,4 (0,9-5,8)	20,9 (12,9-43,4)	16,5 (13,3-21,0)	10,4 (4,6-20,5)
Sn	0,114 (0,103-0,167)	0,141 (0,102-0,194)	0,176 (0,131-0,231)	0,216 (0,112-0,610)	0,140 (0,109-0,199)
V	0,050 (0,019-0,066)	0,133 (0,100-0,216)	0,165 (0,091-0,215)	0,082 (0,070-0,095)	0,100 (0,066-0,173)
Zn	91,1 (36,7-107,4)	72,8 (47,9-119,3)	65,6 (34,2-108,6)	69,4 (41,6-120,4)	70,0 (38,1-110,6)

Примечание: * Ме – медиана, q25 – нижний квартиль, q75 – верхний квартиль; полужирным шрифтом обозначено достоверное отличие ($p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони).

он зарегистрирован лишь у половины обследованных, в ДООУ № 89 не отмечен вообще, а в ДООУ №67 у 27% детей выявлено повышенное содержание кремния в волосах.

Более чем у 60% обследованных дошкольников обнаружено повышенное содержание натрия и калия, свидетельствующее о риске нарушений водно-солевого обмена. Наиболее благополучным в этом отношении выглядит ДООУ № 3, где указанные отклонения выявлены у 38,5% обследованных воспитанников. В меньшей степени выражен у дошкольников избыток кальция в волосах. Тем не менее, около трети обследованных воспитанников детских садов отличается повышенным уровнем этого химического элемента в образцах, что может означать его потерю организмом.

У обследованных дошкольников наблюдается достаточно высокая встречаемость избыточного содержания фосфора и бора. Повышенным уровнем этих химических элементов в

волосах характеризуется около половины детей. Пониженное содержание фосфора зарегистрировано только в ДООУ № 67, однако при этом характерно для 45,5% воспитанников, в то время как доля детей с повышенным уровнем фосфора составляет здесь 27,3%.

Что касается остальных изученных эссенциальных элементов – магния, хрома, железа и селена, – то на изученной выборке существенных отклонений в их содержании у детей не выявлено. Соответствующие отклонения, выявленные на индивидуальном уровне, отражены в индивидуальных медицинских заключениях.

Распространенность отклонений у школьников

«Элементный портрет» обследованной группы учеников лица №49 г. Улан-Удэ в целом сходен с «элементным портретом» дошкольников. У представителей этой группы также не зарегистрирован избыток токсичных химических элементов – содержание в волосах алюминия, мышьяка, бериллия, кадмия, ртути, никеля, свинца, олова и ванадия у всех обследованных учеников находится в пределах нормального диапазона (табл. 2).

Так же, как и у дошкольников, здесь отмечены высокие показатели отклонений в содержании эссенциальных и условно-эссенциальных элементов. Однако при этом школьники отличаются меньшей распространенностью избытка и большей – недостатками химических элементов в волосах. Так, в обследованной группе школьников повышенное содержание бора, кальция и калия обнаружено лишь в 20% образцов волос, натрия – в 40% образцов, тогда как пониженное содержание йода отмечено у всех обследованных, марганца – у 60% обследованных, а содержание кобальта в 100% случаев находится ниже зоны пограничных концентраций. Особенностью школьников является также низкое содержание железа, встречающееся в 60% случаев.

Таким образом, по сравнению с дошкольниками, у школьников наблюдается обратная тенденция к снижению содержания эссенциальных и условно-эссенциальных химических элементов в волосах. Исключением в данном случае является цинк, содержание которого в волосах у учащихся лица оказалось повышенным в 40% случаев.

Элементный статус детского населения Республики Бурятия отмечается тем, что дети и подростки г. Улан-Удэ характеризуются крайне незначительным риском избыточного накопления токсичных и условно-токсичных химических элементов (алюминия, мышьяка, бериллия, кадмия, лития, ртути, никеля, свинца, олова, ванадия).

Для детей и подростков г. Улан-Удэ характерен высокий риск развития гипозлементозов по ряду жизненно-необходимых химических элементов: кобальту, меди, йоду, марганцу, кремнию. Дошкольники также отличаются высо-

Таблица 2

Содержание химических элементов в волосах учащихся МОУ, мг/кг

Элемент	Me (q25-q75)*	Элемент	Me (q25-q75)*
Al	3,55 (2,52-6,35)	Li	< 0,01 (< 0,01-0,029)
As	0,051 (0,042-0,063)	Mg	38,8 (32,9-41,0)
B	0,822 (0,507-3,291)	Mn	0,142 (0,129-0,301)
Be	< 0,002 (< 0,002-< 0,002)	Na	140,3 (70,0-620,1)
Ca	471,4 (333,4-498,2)	Ni	0,089 (0,076-0,162)
Cd	0,008 (0,003-0,013)	P	152,4 (125,3-170,6)
Co	0,005 (0,003-0,008)	Pb	0,16 (0,10-0,43)
Cr	0,413 (0,285-0,620)	Se	0,484 (0,425-0,520)
Cu	8,39 (8,34-8,55)	Si	20,4 (8,8-27,6)
Fe	8,06 (7,58-17,29)	Sn	0,091 (0,076-0,099)
Hg	0,085 (0,077-0,137)	V	0,091 (0,080-0,145)
I	< 0,2 (< 0,2-< 0,2)	Zn	188,7 (160,1-211,7)
K	174,9 (51,7-547,3)		

Примечание: * Me – медиана, q25 – нижний квартиль, q75 – верхний квартиль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: Изд-во КМК, 2001. – 83 с.
2. Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б., Тутельян В.А. и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания (МУК 4.1.1482-03, МУК 4.1.1483-03). – М.: Федеральный Центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.
3. Методическими рекомендациями № 41 «Выявление и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов», утв. КЗ г. Москвы 12.09.2000.
4. Методические рекомендации «Методика определения микроэлементов в диагностируемых биосубстратах методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой

ким риском развития дефицита цинка, а школьники – дефицита железа.

Воспитанники детских образовательных учреждений г. Улан-Удэ отличаются избыточным накоплением в волосах натрия и калия, а также кальция, что свидетельствует о высоком риске нарушений электролитного обмена. Для них также характерен умеренно высокий риск развития гиперэлементозов по фосфору и бору.

По сравнению с дошкольниками, школьники г. Улан-Удэ отличаются тенденцией к развитию гипоэлементозов и снижению гиперэлементозов, за исключением цинка, уровень которого у школьников превышает норму.

Таким образом, исследования взаимосвязи элементного равновесия могут оказать существенное влияние на управленческие решения на популяционном уровне, быть основой в деятельности специалистов по экологии и здравоохранению республики Бурятия, а также служить методической базой для проведения медико-экологических исследований в других регионах России.

(ИСП-МС)», утверждены ФЦГСЭН 26.03.2003.

5. «Методика определения микроэлементов в диагностирующих биосубстратах атомной спектроскопией с индуктивно связанной аргонной плазмой», утверждены ФЦГСЭН 29.01.2003
6. Скальная М.Г., Дубовой Р.М., Скальный А.В. Химические элементы – микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 239 с.
7. Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья. – М.: ОНИКС 21 век, 2003. – 239 с.
8. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. – М.: ОНИКС 21 век, 2004. – 215 с.
9. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие – М.: Эксмо, 2010. – 288 с.
10. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Т.2: Атамовиты. – М.: Гелиос АРВ, 2000. – 672 с.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 2, кафедра гигиены труда и гигиены питания, тел. (3952) 24-36-09; e-mail: t38_69@mail.ru, Тармаева Инна Юрьевна – профессор кафедры, д.м.н.; Гаськова Наталья Павловна – к.м.н., доцент; Гольшева Наталья Александровна – интерн.

© СИНГУР О.А. – 2011

УДК: 616-036.22:616.973:616.022.14 (571.63-25)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОНОРЕЙНОЙ МОНО- И МИКСТ-ИНФЕКЦИИ В Г. ВЛАДИВОСТОКЕ

Ольга Александровна Сингур

(Владивостокский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.Б. Шуматов, кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Б. Туркутюков)

Резюме. В настоящее время продолжается неуклонный рост антибиотикорезистентных штаммов гонококка, возрастает частота встречаемости микст-форм, что снижает эффективность проводимого лечения, ведет к развитию осложнений. С целью оптимизации терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта, вызванных *N. gonorrhoeae* проведено изучение эпидемиологических особенностей гонорейной инфекции в г. Владивостоке. Установлено, что гонорея протекает как ассоциированная инфекция в 68% случаев, с преобладанием в эпидемиологической структуре микробных ассоциаций с *S.aureus* (32%). Более 50% всех микст-форм зарегистрировано в возрастной группе 20-29 лет. В этой же возрастной группе заболеваемость гонореей составляет до 60% и зарегистрировано наибольшее число хронических форм гонорейной инфекции.

Ключевые слова: эпидемиология, *N.gonorrhoeae*, *S.aureus*, микст-формы.

THE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF GONORRHEA MONO- AND MIXED-INFECTIO IN VLADIVOSTOK

O.A. Singur

(Vladivostok State Medical University)

Summary. At present time the steady growth of antibioticoresistance strains of *N. gonorrhoeae* proceeds, the frequency of occurrence of mixed-forms increases, that reduces efficiency of the treatment, causes the development of complications. For the purpose of optimization of therapy of inflammatory diseases of the genitourinary tract caused by *N. gonorrhoeae* study-

ing of epidemiological features of a gonococcal infection in Vladivostok has been conducted. It has been established that the gonorrhoea proceeds as the associated infection in 68% of cases, with prevalence in epidemiological structure of microbial associations with *S. aureus* (32%). More than 50% of all mixed-forms are registered in age group of 20-29 years. In the same age group gonorrhoea amounts to 60% and the greatest number of chronic forms of gonorrheal infection is registered in this age group.

Key words: epidemiology, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, mixed-forms.

В настоящее время гонорея широко распространена в мире и представляет серьезную проблему для многих стран, в том числе и для России. Гонококковая инфекция является одной из наиболее выявляемых в России инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), при этом наблюдаются существенные различия в уровне заболеваемости в различных регионах РФ. Так, наиболее высокая заболеваемость гонореей зарегистрирована в районах Дальнего Востока (150,5‰), Сибири (120,1‰) и Урала (93,2‰) [2].

Несмотря на наличие современных антибактериальных препаратов, гонорея остается одним из трудно контролируемых заболеваний. В последние годы происходит изменение в проявлении эпидемического процесса при гонорее – больше регистрируются смешанные инфекции, с нетипичным клиническим течением, микст-формы, среди которых наиболее часто гонококк находится в ассоциации с хламидиями (в 40-50% случаев) [3,4,7].

Современной особенностью гонококковой инфекции является изменение клинической картины заболевания – удлинение инкубационного периода и уменьшение выраженности клинических проявлений воспалительного процесса [5,7].

Неуклонный рост антибиотикорезистентности штаммов гонококка, увеличение удельного веса микст-форм снижает эффективность проводимого лечения, что способствует рецидивам заболевания, развитию таких осложнений как воспалительные заболевания органов малого таза, простатиты, эпидидимиты, спаечные процессы в малом тазу, бесплодие, ведет к дальнейшей селекции штаммов гонококка с устойчивостью к антибиотикам [4,6].

Социальная значимость гонореей как венерического заболевания связана не только с частотой случаев, экономическими затратами, но, в первую очередь, с риском для репродуктивного здоровья взрослого населения и здоровья детей, облегчения передачи ВИЧ-инфекции половым путем, воздействием на качество жизни.

Цель работы: в связи с этим с целью оптимизации терапии воспалительных заболеваний мочеполового тракта, вызванных этиологическим агентом *N. gonorrhoeae* было проведено изучение эпидемиологических особенностей гонорейной инфекции в г. Владивостоке.

Материалы и методы

Проводился эпидемиологический анализ многолетней динамики заболеваемости гонореей среди жителей г. Владивостока за 2000-2009 гг. с оценкой цикличности и тенденции развития эпидемического процесса. Дана оценка структуры эпидемического процесса: по полу, по возрасту, по распространенности микст-форм и ассоциаций гонококка с сопутствующей микрофлорой.

В исследование были включены 117 человек в возрасте 18-45 лет. Группы формировались методом простой случайной выборки. Выделение *N.gonorrhoeae* проводилось на селективной среде Gonoline Duo (bio Merieux, Франция) в присутствии 10% CO₂, для идентификации использовали «Нейссерия-тест» (Pliva-Lachema, Чехия). Выделение *S.aureus* проводилось на среде Мюллер-Хинтона (Hispankob, Испания).

Математическая обработка данных осуществлялась методами описательной и параметрической статистики «Statistica 6,0». Для оценки значимости количественных показателей средних величин двух выборок использовали t-критерий Стьюдента. Наличие корреляционной связи изучали с помощью коэффициента корреляции (r). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждения

В результате ретроспективного эпидемиологическо-

го анализа заболеваемости гонорейной инфекции в г. Владивостоке за последние 10 лет (2000-2009 гг.) отмечается выраженная тенденция к снижению общего уровня заболеваемости, однако, по сравнению с другими регионами РФ продолжает оставаться высокой. В многолетней динамике заболеваемости за 10 лет установлены периоды спада и подъема (в 2008 г. заболеваемость гонореей достигла своего минимума 18,4 на 100 тыс. населения, а с 2009 г. наблюдается существенный подъем заболеваемости гонореей до 23,5 на 100 тыс. населения). Отсутствие закономерностей в формировании цикличности, на наш взгляд, обусловлено рядом социальных факторов, как то открытие сети частных аптечных пунктов, активная реклама лекарственных препаратов, что, по-видимому, привело к самолечению и, соответственно, к снижению регистрируемой заболеваемости гонореей среди населения г. Владивостока.

В распределении больных гонореей по половому признаку в эпидемический процесс чаще вовлекались мужчины. Динамика гонорейной инфекции среди женщин совпадает с динамикой общей заболеваемости. При оценке клинических форм проявления заболеваемости гонореей установлено, что за анализируемый период в развитии болезни в 2002-2004 гг. преобладали клинические формы с острым течением инфекционного процесса над хроническими. С 2005 г. отмечена четкая тенденция роста хронических форм, которая сохраняется в настоящее время. Острой гонореей значимо чаще болели мужчины (соотношение мужчин и женщин в целом примерно 2:1), а в случае хронического процесса – 1:2 и, преимущественно, за счет увеличения заболеваемости среди женщин. По-видимому, это можно объяснить тем, что с клиническими проявлениями острого процесса мужчины обращаются к врачу чаще, чем женщины, в силу особенностей строения их наружных половых органов и характера клинических проявлений. У женщин же, в 75% случаев [7] гонорея протекает с минимальными клиническими проявлениями или асимптомно с последующей хронизацией процесса. Чему могла способствовать недостаточная эпидемиологическая работа врачей в эпидемических очагах по привлечению к обследованию половых партнеров мужчин.

Возрастная структура больных гонореей находится в прямой зависимости от сексуальной активности населения, достигая максимального уровня (44,7-60,4%) в возрастной группе 20-29 лет, причем общий процент больных среди мужчин в 2,9 раза выше, чем среди женщин. Необходимо отметить, что как при острой, так и в случае хронической гонореей, в этой же возрастной группе регистрируется наибольший уровень больных. В возрастной группе 30-39 лет частота случаев гонореей относительно стабилизируется и имеет тенденцию к снижению в более зрелом возрасте (40 лет и старше) независимо от пола (рис. 1).

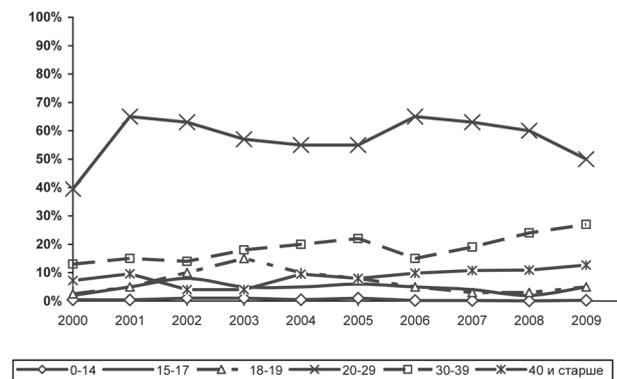


Рис. 1. Распределение уровня больных гонореей в возрастных группах за период 2000 – 2009 гг.

Одной из особенностей в распространении гонорей в г. Владивостоке за последние 5 лет (2005-2009 гг.) является рост микст-форм и микробных ассоциаций на фоне снижения заболеваемости моноинфекцией, что не противоречит данным литературы [5].

По данным наших исследований гонорея как моноинфекция регистрируется всего в 32% случаев. Необходимо отметить, что моноинфекция при хроническом течении процесса диагностировалась в 46,3%, тогда как при остром течении заболевания гонококк как монокультура выделялся в 100% случаев. У мужчин при хроническом течении процесса моноинфекция встречалась в 2 раза чаще, чем у женщин (69% и 31% соответственно).

Зафиксирован рост микст-форм в течение всего наблюдаемого периода почти в 1,7 раза, с 40 до 68%. Наиболее часто регистрировались: *N.gonorrhoeae* + *Ur.urealiticum* – в 10% случаев, *Ur.urealiticum* + *M.hominis* – в 23%, *Ur.urealiticum* + *M.genitalium* – в 20% случаев, *Ur.urealiticum* + *M.hominis* + *G.vaginalis* – в 11%. Необходимо отметить, что в 32% случаев *N.gonorrhoeae* и *Ur.urealiticum* встречаются в ассоциации с *S.aureus*, в 2% – с *E.coli*, и в сочетании с *C. albicans* до лечения – в 2% случаев.

Частота сочетания гонококка с другими микроорганизмами была различной в зависимости и от пола больных. Так, гонорейно-уреаплазменная ассоциация бесспорно превалирует у женщин (соотношение мужчин и женщин 1:2), в то время как гонорейно-микоплазменная ассоциация в 2 раза больше регистрируется у мужчин. При сочетании гонококка с гарднереллами соотношение мужчин и женщин в целом примерно одинаково (1:1).

В ассоциации с условно-патогенной микрофлорой у женщин *N.gonorrhoeae* до начала лечения в основном сочетается с *C.albicans* (соотношение мужчин и женщин 1:2), что, по-видимому, можно объяснить колонизацией *C.albicans* в урогенитальном тракте женщин и физиологическими изменениями гормонального фона.

Учитывая, что в структуре микст-инфекций преобладали микробные ассоциации *S.aureus* и *N.gonorrhoeae* (32%) были проанализированы особенности развития эпидемического процесса среди этой категории больных. Среди больных, обратившихся с целью обследования на инфекции, передающиеся половым путем, установлено, что стафилококк как моноинфекция встречается в 38,4% случаев. Больные предъявляли жалобы на ощущение дискомфорта в уретре (43%), учащенное мочеиспускание (29%), дискомфорт при мочеиспускании (15%), выделения из уретры, влагища (13%). Как среди мужчин, так и среди женщин частота выделения

S.aureus была идентичной. При анализе по возрастным группам наибольший процент штаммов *S.aureus* как моноинфекции зафиксирован в возрастных группах 18-19 и 20-29 лет, независимо от пола.

В зависимости от возраста обследованных установлено, что более 50% из всех зарегистрированных микст-форм определяются в возрастной группе 20-29 лет, в более же зрелом возрасте (30-39 лет, 40 лет и старше) отмечена отрицательная динамика встречаемости микст-форм. То есть выявляемость инфекции находится в прямой зависимости от сексуальной активности обследованных, что перекликается с ранее приведенными данными и с данными литературы [5,7]. То же касается и смешанной инфекции. Так, ассоциации *N.gonorrhoeae* с *C.albicans* выше в возрастной группе 20-29 лет (2,4%) и снижаются после 40 лет (0,6%). Ассоциация же со стафилококком остается практически неизменной во всех возрастных группах независимо от пола обследованных.

Таким образом, проведенные исследования позволили выявить снижение заболеваемости гонореей как моноинфекцией и рост числа микст-форм. Установлено, что хроническая гонорея в г. Владивостоке протекает как ассоциированная инфекция в 52,7% случаев, причем этиологическая структура микст-инфекций постоянно меняется, что значительно усложняет лечение заболевания, так как в микробных ассоциациях патогенность каждого микроорганизма усиливается [1,7]. Кроме того, при смешанных инфекциях происходит усиление подавляемости многих звеньев иммунитета, что также осложняет течение заболевания и способствует малозффективности, а в некоторых случаях и неэффективности проводимого лечения.

Преобладание в структуре заболеваемости гонореей микст-форм и микробных ассоциаций с *S.aureus* способствует удлинению инкубационного периода гонореей, изменяется клиническое течение заболевания, затрудняется его клиническая и лабораторная диагностика, вследствие чего больные длительное время остаются без соответствующего лечения. Это создает дополнительные резервуары инфекции, способствует появлению более тяжелых осложнений и учащению рецидивов [1,6], повышает опасность дальнейшей передачи инфекции и появления устойчивых штаммов.

Группами риска в эпидемиологическом плане и в плане репродуктивного здоровья населения г. Владивостока являются лица в возрасте 20-29 лет. В этой возрастной группе уровень заболеваемости гонореей составляет 40-60% от общей заболеваемости, и в этой же возрастной группе зарегистрировано наибольшее число хронических форм гонорейной инфекции и более 50% всех выявленных микст-форм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриев Г.А. Смешанные бактериальные и вирусные инфекции урогенитального тракта // Вестн. дерматол. – 1990. – №6. – С.29-31.
2. Кисина В.И., Яковлев С.В., Колиева Г.Л. Эпидемиология гонококковой инфекции и клиническое значение устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам // ИППП. – 2003. – №2. – С.4-15.
3. Колиева Г.Л. Клинико-микробиологический и фармакологический анализ эффективности лечения неосложненной гонорей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
4. Кубанова А.А., Говорун В.М., Фриго Н.В. Мониторинг антибиотикорезистентности *N.gonorrhoeae* и молекулярных

механизмов ее развития в Российской Федерации // Вестн. дерматол. – 2006. – №5. – С.17-24.

5. Мавров И.И. Половые болезни. – М.: АСТ-Пресс-книга, 2002. – 752 с.

6. Молочков В.А., Гуцин А.Е. Гонорея и ассоциированные инфекции. – М., 2006. – С.15-17.

7. Филатова В.Н., Аковбян В.А., Дмитриев Г.А. Культуральный метод диагностики гонорей при проведении скрининга на ИППП // ИППП. – 2001. – №2. – С.20-25.

8. Якубович А.И. Структура и динамика заболеваний, передаваемых половым путем, у мужчин, обращающихся в кабинет анонимного обследования и лечения // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1998. – №4. – С.45-49.

Информация об авторе: г. Владивосток, ул. Гамарника 18в, ВГМУ, кафедра дерматовенерологии и косметологии, тел. (4232) 364427, 360576, 55-92-42, e-mail: Olga_Singour@mail.ru, Сингур Ольга Александровна – ассистент, к.м.н.

© ПАНЬКОВ А.С. – 2011
УДК 579.61:616.921.5

ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ АССОЦИАЦИЙ ПРИ ГРИППЕ

Александр Сергеевич Паньков

(Оренбургская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом ФППС, зав. – д.м.н., проф. О.В. Бухарин)

Резюме. Исследовано 155 ассоциаций микроорганизмов, выделенных от здоровых и больных гриппом. Использовался метод кластерного анализа, позволяющий определить общность и связь бактерий в ассоциациях.

Степень сопряженности связей бактерий в ассоциациях определяли по коэффициенту Жаккарда. Межбактериальные взаимодействия исследовали методом перекрестного посева штаммов-симбионтов. У здоровых людей наиболее тесно взаимосвязанными оказались коагулазонегативные виды стафилококков. У больных гриппом в кластер первого порядка вошли, кроме стафилококков, представители родов *Morganella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*. На миндалинах здоровых людей связи между ассоциантами характеризовались выраженной сопряженностью, тогда как у больных гриппом ассоциации отличались умеренной и слабой степенью сопряженности. В бактериальных ассоциациях у больных гриппом, по сравнению со здоровыми, выявлено усиление экспрессии гемолитической активности в 4,3 раза, а антилизотимной активности в 10 раз. Характеристика бактериальных ассоциаций с учетом межмикробных взаимодействий индигенной и условно-патогенной микрофлоры позволяет оценить стабильность микросимбиоза, прогнозировать тяжесть течения и осложнения при гриппе.

Ключевые слова: грипп, микросимбиоз, верхние дыхательные пути, общность и сопряженность ассоциаций, факторы патогенности.

THE CHARACTERISTIC OF BACTERIAL ASSOCIATIONS IN FLU

A.S. Pankov
(Orenburg State Medical Academy)

Summary. 155 associations of the microorganisms isolated from the healthy people and the patients with flu have been investigated. The method of the cluster analysis was used, allowing to define generality and communication of bacteria in associations. Degree of an associativity of communications of bacteria in associations was defined according to the factor of Zhakkard. Interbacteriemic interactions were investigated with the method of two-dimensional crops of strain-symbiont. In healthy people most closely interconnected coagulase-negative staphylococci have appeared. In people with flu in cluster of the first order, except staphylococci, representatives of sorts of *Morganella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* have been included. On tonsils of healthy people the contacts between associants were characterised by the expressed contingency, while in the patients with flu associations were distinguished by moderate or weak degree of contingency. In bacterial associations in the patients with flu, in comparison with the healthy ones, intensification of expression of hemolytic activity 4,3 times, and antilysozym activity 10 times has been revealed. The characteristic of bacterial associations taking into account intermicrobial interactions of basic and conditional-pathogenic microflora allows to estimate stability of microsimbiocenosis, to prognosticate difficulty of the course and complications in flu.

Key words: flu, microsymbiocenosis, the upper respiratory tracts, generality and contingency of associations, pathogenicity factors.

Ассоциативный подход изучения инфекционного процесса в качестве модельной системы [3] способствует выявлению новых подходов в изучении взаимоотношений симбионтных микроорганизмов в микробиоценозе при инфекционной патологии вообще и при гриппе в частности, где причинно-следственные связи в оценке микробных ассоциаций не выяснены [9,11]. При гриппе эта проблема стоит остро, так как основную группу осложнений составляют бактериальные инфекции [1,12,13], где условно-патогенная микрофлора является основной причиной бактериальных осложнений.

Цель исследования – оценка бактериальных ассоциаций верхних дыхательных путей при гриппе.

Материалы и методы

Обследовано 278 больных гриппом и 37 здоровых людей. Группа здоровых людей была сопоставима по возрасту с группой больных гриппом. У них за последние 2 месяца не было острых заболеваний и обострений хронических заболеваний. Исследования проводились в течение 5 лет и были завершены в конце 2010 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 локального этического комитета Оренбургской государственной медицинской академии. Верификация диагноза «Грипп» проводилась на основании результатов ПЦР-исследования, вирусологического и серологического методов диагностики. Возбудителями гриппа были штаммы: А (H1N1) и В. Выделение и идентификацию бактерий проводили по общепринятым схемам, используя тест-системы фирмы «Lachema» (Чехия). У выделенных микроорганизмов были определены гемолитическая (ГА), лецитовителлазная (ЛецА), лизицидная (ЛА) и антилизотимная (АЛА) активности чашечным методом [2]. При изучении модификации факторов патогенности в условиях межбактериальных взаимодействий был использован чашечный метод перекрестного посева штаммов-симбионтов [10].

Было изучено 155 ассоциаций микроорганизмов, из которых 77 образовались в микробиоценозе больных гриппом,

а 78 – в микробиоценозе здоровых лиц. Из 77 ассоциаций, выделенных от больных гриппом, 20 составили ассоциации, выделенные из носа, а 57 – со слизистой миндалин. У здоровых людей из 78 ассоциаций со слизистой носа выделено 11, со слизистой миндалин – 67 изолятов.

Для группировки таксонов выделенной микрофлоры использовался метод кластерного анализа, позволяющий определить общность и связь бактерий в ассоциациях [6,7]. С целью выявления степени сопряженности связей бактерий в ассоциациях определяли коэффициент Жаккарда, являющийся наиболее достоверным показателем экологического сходства различных видов микроорганизмов: $q = c \times 100 / (a + b + c)$, где c – число выборок, содержащих оба таксона; a – число выборок, содержащих один таксон; b – число выборок, содержащих другой таксон [4,5]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «Biostat», «Statistica 6,0», «SPSS 11.0». Критический уровень значимости при статистической проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании кластерного анализа частоты встречаемости микроорганизмов на слизистой оболочке миндалин здоровых людей по степени общности таксонов были определены три кластера: С1, С2, С3 (рис. 1).

В кластер первого порядка (С1) вошли виды бактерий, наиболее похожие по частоте встречаемости. Это коагулазонегативные стафилококки (КОС): *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus kloosii*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus arlettae*, *Staphylococcus caseolyticus*, *Staphylococcus caprae*.

Микрофлора миндалин больных гриппом была представлена более сложной иерархической организацией, где было определено 7 кластеров (рис. 2). В кластер С1, кроме стафилококков, вошли другие таксоны условно-патогенных бактерий: *Morganella morganii*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*. Внутри рода *Staphylococcus* обнаружен коагулазоположительный вид – *Staphylococcus hyicus*.

Сходная закономерность выявлена при сравнительном кластерном анализе бактериального симбиоза носа у

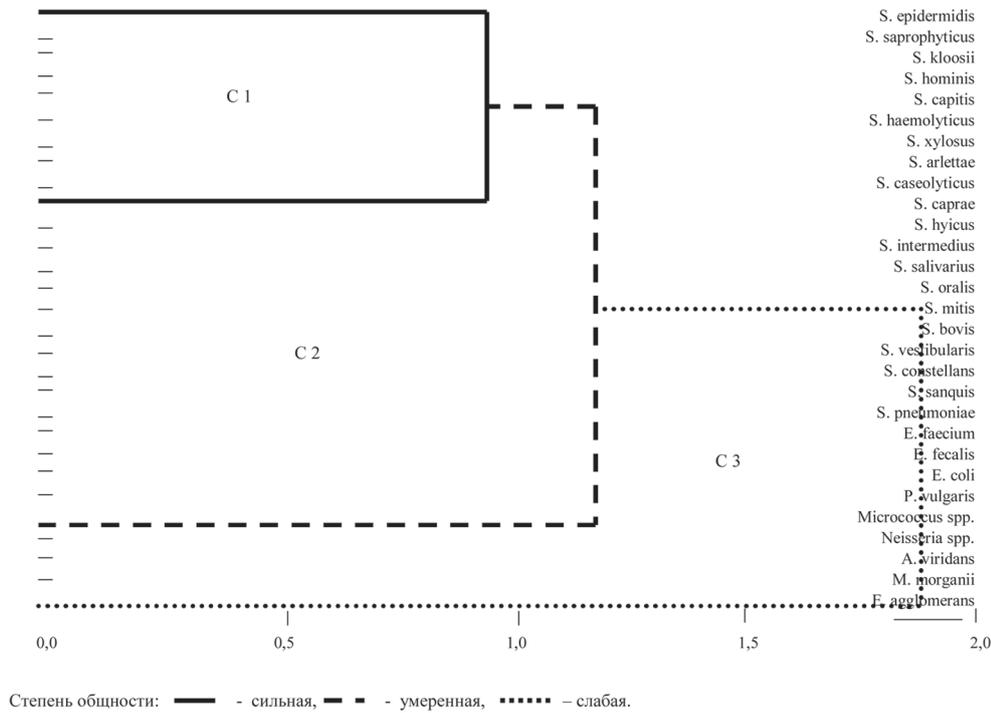


Рис. 1. Дендрограмма микросимбиоза слизистой оболочки миндалин здоровых людей (кластерный анализ).

здоровых и больных гриппом. У здоровых в кластер первого порядка вошли коагулоотрицательные виды *Staphylococcus*, а у больных гриппом в кластер первого порядка, кроме стафилококков, вошли виды *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*.

Таким образом, кластерный анализ микросимбиозов миндалин и носа дает возможность дифференцировать бактериальные ассоциации разного типа по степени общности. У здоровых людей кластеры первого порядка (C1) представлены индигенными коагулоотрицательными стафилококками, что указывает на факт эубиоза (стабильности нормофлоры), а у больных гриппом в наиболее взаимосвязанные ассоциации входили условно-патогенные микроорганизмы как рода *Staphylococcus*, так и других таксонов: *Klebsiella*, *Morganella*, *Streptococcus*. Подобное состояние микросимбиоза при гриппе свидетельствует о возможности развития дисбиоза и бактериальных осложнений.

Важной характеристикой выделенных ассоциаций является степень сопряженности микроорганизмов, как показатель стабильности ассоциаций и прочности формируемых ими взаимодействий.

В микрофлоре здоровых людей на слизистой миндалин выявлено 4 ассоциации с выраженной сопряженностью ($g > 50\%$) (рис. 3): *S. vestibularis* + *S. kloosii*, *S. arlettae* + *S. caseolyticus*, *S. arlettae* + *S. pneumoniae*, *S. caseolyticus* + *S. pneumoniae* и 5 ассоциаций с умеренной сопряженностью ($30 < g < 50\%$). У больных гриппом со слизистой миндалин не выявлено ассоци-

ций с выраженной сопряженностью, 8 ассоциаций характеризовались умеренной сопряженностью и 8 ассоциаций со слабой сопряженностью (рис. 4).

В микрофлоре носа здоровых и больных гриппом ассоциации характеризовались, в основном, умеренной и слабой сопряженностью таксонов. Однако у больных гриппом выявлена 1 ассоциация с выраженной сопряженностью таксонов – *S. epidermidis* + *S. capitis* ($g > 50\%$).

Таким образом, у здоровых людей на миндалинах выявлены ассоциации с выраженными сопряженными связями между представителями нормальной микрофлоры. Микросимбиоз миндалин при гриппе представлен менее стабильными ассоциациями с умеренными сопряженными связями.

Для качественной оценки микросимбиоза была определена модификация факторов патогенности выделенных штаммов в ассоциациях.

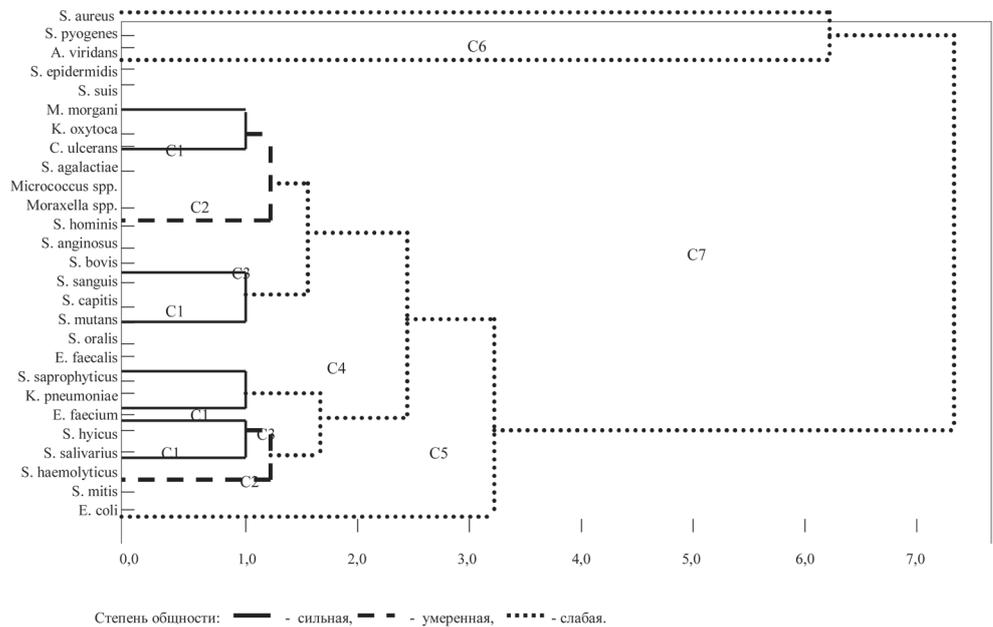


Рис. 2. Дендрограмма микросимбиоза слизистой оболочки миндалин больных гриппом (кластерный анализ).

В условиях межмикробных взаимодействий на слизистой оболочке верхних дыхательных путей больных гриппом, по сравнению со здоровыми, наблюдали более высокую частоту усиления экспрессии гемолитической активности – в 4,3 раза (33,3% у больных против 7,7% у здоровых) и антилизотической активности – в 10 раз (13,3% у больных против 1,3% у здоровых). Также имеет место тенденция к большей экспрессии лецитовителлазной и лизоцимной активностей у бактерий при гриппе.

Проведенные исследования показали, что у здоровых людей выявлен один кластер первого порядка, представленный индигенной микрофлорой (коагулоотрицательными

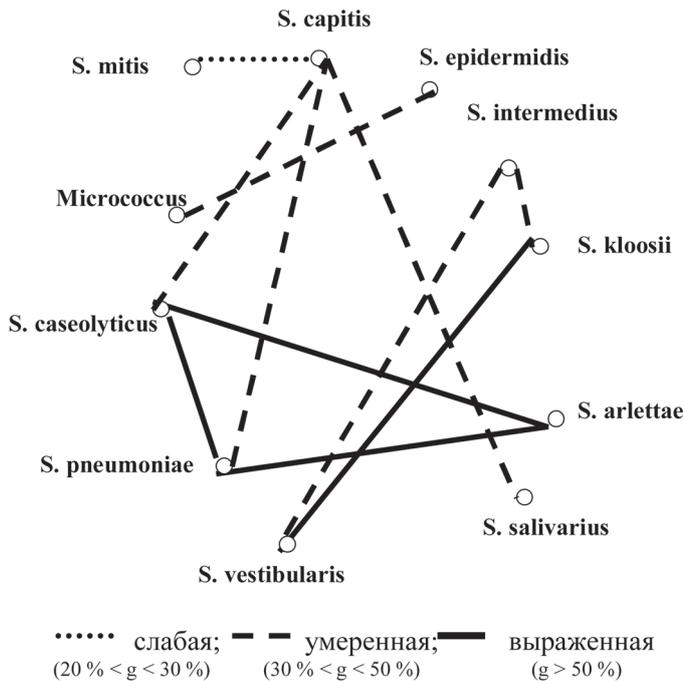


Рис. 3. Сопряженность таксонов микрофлоры слизистой оболочки миндалин у здоровых людей.

стафилококками). Микросимбиоз верхних дыхательных путей при гриппе характеризовался более сложными связями в ассоциациях. Было выявлено четыре кластера первого порядка (C1), в которые входили микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Streptococcus*. Кластерный анализ микросимбиозов миндалин у больных гриппом показал высокую степень общности ассоциаций индигенной и условно-патогенной микрофлоры. Не исключено, что подобная форма ассоциаций может создавать условия для селекции патогенных микроорганизмов и возможности бактериальных осложнений.

Ассоциации микроорганизмов обладают сопряженными связями. Наибольшая сопряженность формируется у симбионтов индигенной микрофлоры, выделенных от здоровых людей со слизистой миндалин, что определяет стабильность эубиоза. При гриппе микросимбиоз миндалин представлен менее стабильными ассоциациями с умеренными сопряженными связями. Аналогичные результаты были получены при исследовании микрофлоры слизистой оболочки носа у стафилококковых бактерионосителей, где преобладали ассоциации с умеренными и слабыми сопряженными связями по сравнению со здоровыми лицами, у которых выявлены высоко

сопряженные связи между представителями индигенной микрофлоры [8]. Повышение экспрессии факторов патогенности микроорганизмов в условиях ассоциации при гриппе проявлялось значительно чаще: отмечено усиление гемолитической, антилизоцимной, лизоцимной и лецитовителлазной активностей. Усиление экспрессии факторов патогенности и персистенции условно-патогенной микрофлоры может способствовать развитию бактериальных осложнений при гриппе.

Следовательно, можно предположить, что на слизистой оболочке верхних дыхательных путей при гриппе в условиях межмикробных взаимодействий индигенной и условно-патогенной микрофлоры чаще происходит селекция штаммов с экспрессией факторов патогенности, что отражается на тяжести заболевания, приводит к развитию дисбиоза и осложнений.

Таким образом, кластерный анализ микросимбиозов верхних дыхательных путей у больных гриппом показал высокую степень общности ассоциаций индигенной и условно-патогенной микрофлоры, что может создавать условия для селекции патогенных микроорганизмов и развития бактериальных осложнений. Ассоциации микроорганизмов обладают сопряженными связями. Наибольшая сопряженность формируются у симбионтов индигенной микрофлоры, выделенных от здоровых людей со слизистой миндалин. При гриппе микросимбиоз миндалин представлен менее стабильными ассоциациями с умеренными сопряженными связями. Особенности формирования ассоциаций и степень сопряженности таксонов в ассоциации могут быть использованы для прогнозирования бактериальных осложнений гриппа.

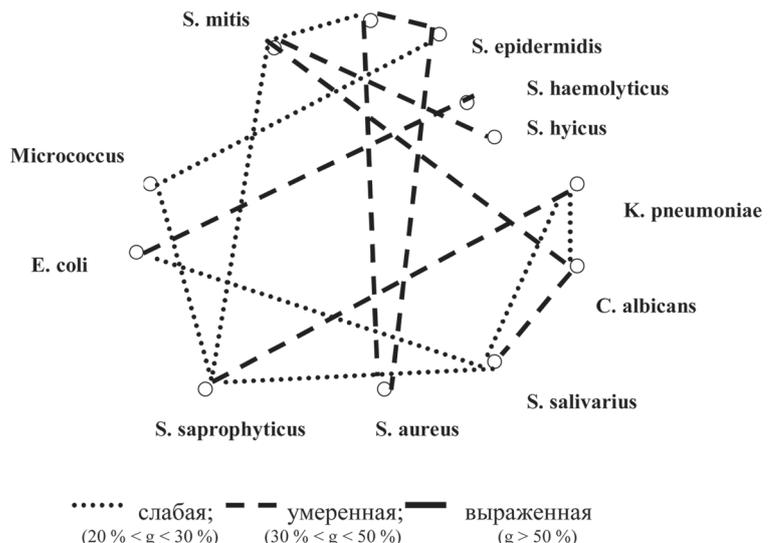


Рис. 4. Сопряженность таксонов микрофлоры слизистой оболочки миндалин больных гриппом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков И.А., Семина Н.А., Ларина Л.И. и др. Предварительные данные о видовом составе микрофлоры носоглотки здоровых лиц // Журн. микробиол. – 1980. – № 8. – С.113-114.
2. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина, 1999. – 365 с.
3. Бухарин О.В., Лобакова Е.С., Немцева Н.В., Черкасов С.В. Ассоциативный симбиоз. – Екатеринбург: УрО РАН, 2007. – 264 с.
4. Домбровский А.М., Бодрягина А.В. Особенности представленных микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae ассоциаций, выделенных из испражнений здоровых и больных сальмонеллезом детей // Журн. микробиол. – 1986. – №12. – С.38-43.
5. Зубков М.Н., Меньшиков Д.Д., Гугуцидзе Е.Н. и др. Микробиологическая диагностика смешанных анаэробно-аэробных инфекций в хирургии // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – №2. – С.46-50.

6. Мандель И.Д. Кластерный анализ. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 176 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2002. – 320 с.
8. Усвяцов Б.Я., Паришута Л.И., Бухарин О.В. Характеристика микробного биоценоза слизистой оболочки носа у здоровых людей и стафилококковых бактерионосителей // Журн. микробиол. – 2000. – №5. – С.65-69.
9. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей. Пособие для врачей. – М., 2001. – 15 с.
10. Хуснутдинова Л.М. Межбактериальные взаимодействия на слизистой оболочке миндалин человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 16 с.
11. Шаханина К.Л. Грипп и острые респираторные заболевания – приоритетная социально-экономическая проблема здравоохранения // Здравоохранение. – 1998. – №9. – С.169.
12. Gwaltney J.M. Acute community-acquired sinusitis //

Clin. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 23. – P.1209-1223.

13. Miravittles M., Espinosa C., Fernandes-Laso E. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment

in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD // Chest. – 1999. – Vol. 116. – P.40-46.

Информация об авторах: 460026, г. Оренбург, ул. Советская, 6, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии с курсом ФППС, тел. (3532)775986, e-mail: aspankov@km.ru, Паныков Александр Сергеевич – докторант, к.м.н.

© ЛУМПОВА О.М., КОЛОКОЛЬЦЕВ М.М. – 2011

УДК 79 – 053.67(571.53)

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ И ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕВУШЕК ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА ПРИБАЙКАЛЯ

Ольга Михайловна Лумпова, Михаил Михайлович Колокольцев, Владислав Юрьевич Лебединский
(Национальный исследовательский Иркутский государственный технический университет, ректор – д.т.н., проф. И.М. Головных, кафедра физической культуры, зав. – доц. Э.Г. Шпорин)

Резюме. Проведен анализ антропометрических и функциональных показателей 1937 девушек-студенток 17-20 лет г. Иркутска с учетом их медицинской группы здоровья. Дана индексная оценка характеристики физического развития.

Ключевые слова: студентки 17-20 лет, физическое развитие (антропометрия, функциональные показатели, индексы физического здоровья), медицинские группы здоровья.

ANTHROPOMETRIC AND INDEX EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF GIRLS ADOLESCENTS IN PRI BAIKALJE

O.M. Lumpova, M.M. Kolokoltsev, V.Y. Lebedinsky
(National Research Irkutsk State Technical University)

Summary. The analysis of anthropometric and functional indices of 1937 female students aged 17-20 years in Irkutsk with subject to their medical health groups has been conducted. The index characteristic of physical development has been presented.

Key-words: students of 17-20 years, physical development (anthropometry, functional indices, indices of physical health), medical health groups.

Антропометрические и функциональные показатели, полученные при обследовании однородных групп молодежи, необходимы для построения региональных нормативов их физического развития, физической подготовленности и для совершенствования системы здоровьесберегающих технологий при занятиях физической культурой.

Подобные исследования приобретают особую значимость для будущих матерей, от физического здоровья которых зависит состояние генофонда последующих поколений [7,11]. Изучение возрастной динамики показателей габаритных размеров тела и физического здоровья девушек-студенток позволяют внести корректировку в учебно-тренировочный процесс по физическому воспитанию молодежи в вузах. Рост количества студентов, отнесенных к подготовительной и специальной медицинским группам здоровья [2], обуславливает необходимость дифференцированной оценки антропометрических показателей девушек.

Одним из направлений по улучшению физического здоровья населения и формированию здорового образа жизни нации является Постановление Правительства РФ № 916 от 29 декабря 2001 г. «Об общероссийской системе мониторинга состояния физического здоровья населения, физического развития детей, подростков и молодежи». Мониторинг позволяет определить исходный уровень, динамику показателей физического здоровья, оценить успешность овладения студентами двигательными навыками, усовершенствовать учебный процесс по физической культуре с учетом более индивидуализированного подхода к нему, разработать критерии оценки уровня физической подготовленности студентов, учитывая пол, возраст, их медицинскую группу здоровья и оценить работу преподавателя по физическому воспитанию.

Поэтому наблюдение за физическим развитием и состоянием здоровья студентов является необходимым элементом мониторингового исследования для построения региональной модели стандартов физического развития молодежи и составления их «Паспорта здоровья».

В литературе отсутствуют данные по изучению и оценке региональных особенностей параметров тела, функциональных показателей организма и физического развития иркут-

ских девушек-студенток 17-20 лет, с учетом распределения их на медицинские группы здоровья.

Цель работы: выявить особенности возрастной динамики физического развития, функционального состояния студенток 17-20 лет технического вуза с учетом основной и подготовительной медицинских групп их здоровья.

Материалы и методы

Работа выполнялась в соответствии с положением и задачами Федеральной целевой программы «Молодежь России. Физическое воспитание и оздоровление детей, подростков и молодежи в Российской Федерации» (2000-2005 гг.) и межведомственным соглашением «Об информационном взаимодействии Министерства здравоохранения, Государственного комитета по физической культуре, спорту и туризму, Министерства образования РФ в области социально-гигиенического мониторинга».

Согласно поставленной цели, по общепринятой методике В.В. Бунака [6], с учетом требований НИИ антропологии Московского государственного университета (1982), а также с использованием методических рекомендаций «Физическое развитие и физическая подготовленность детей, подростков и молодежи» [13] были проведены антропометрические измерения (длина и масса тела, окружность грудной клетки в покое) и функциональные пробы (ЖЕЛ, сила мышц кистей рук) у студенток Национального исследовательского Иркутского государственного технического университета (НИ ИрГТУ).

В течение 2008-2009 учебного года было обследовано 1937 девушек - славянок в возрасте от 17 до 20 лет, из них 1403 были отнесены к основной медицинской группе здоровья (ОМГ) и 534 – к подготовительной группе (ПМГ). Рассчитывали показатели, характеризующие физическое здоровье студенток: массо-ростовой индекс Кетле II – $\text{масса тела/длина тела}^2 (\text{кг}/\text{м}^2)$; индекс пропорциональности Эрисмана – $\text{окружность грудной клетки} - \text{масса}/2 (\text{см})$, жизненный индекс – $\text{ЖЕЛ/масса тела} (\text{мл}/\text{кг})$; индекс силы кисти – $\text{динамометрия кисти/масса тела} (\%)$.

Сбор материала осуществлялся в специально состав-

Таблица 2

Количественное распределение девушек 17-20 лет по индексам Кетле II и Эрисмана (%)

Возраст, лет	Медицинская группа здоровья	Индекс Кетле II				Индекс Эрисмана	
		Состояние массы тела				Грудная клетка	
		дефицит	норма	избыток	ожирение	широкая	узкая
17	ОМГ (n=225)	33,33	50,67	13,78	2,22	59,56	40,44
	ПМГ (n=92)	38,04	44,57	14,13	3,26	51,09	48,91
18	ОМГ (n=527)	34,91	55,41	9,49	0,19	53,7	46,3
	ПМГ (n=214)	36,91	50,0	13,08	-	54,21	45,79
19	ОМГ (n=476)	36,97	52,73	9,66	0,63	55,04	44,96
	ПМГ (n=143)	31,47	55,24	13,29	-	44,76	55,24
20	ОМГ (n=175)	36,0	52,0	11,43	0,57	52,0	48,0
	ПМГ (n=85)	41,18	42,35	15,29	1,18	44,71	55,29

ленный протокол исследования, в который заносились паспортные данные, антропометрические и физиометрические параметры. По первичным материалам сформирована компьютерная база данных, расчеты показателей были проведены с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

При вычислении характеристик уровня физического развития иркутских студенток был применен метод сигмальных отклонений с использованием среднего арифметического значения показателей (M) и среднеквадратичного отклонения (s) [5,10]. Выборку разделили на 5 сигма классов: $M \pm 0,67s$ – «среднее» значение показателей для выборки. Если они находятся в интервале от $\pm 0,67s$ до $\pm 1,34s$, признак оценивался как «выше среднего» или «ниже среднего». В том случае, когда данные находятся за пределами $\pm 1,34s$, оценка их была как «высокая» или «низкая».

В соответствии с рекомендациями ряда авторов [1,12], учитывая нормальное распределение изучаемых количественных признаков, были использованы параметрические методы обработки материала. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные изучения антропометрических и физиометрических показателей девушек НИ ИргТУ 17-20 лет популяции 2008 года представлены в таблице 1.

стически не отличаются между собой ($p>0,05$). Установлено лишь достоверное снижение ЖЕЛ у девушек ПМГ в возрасте 17, 18 и 19 лет и силы кистей рук во всех возрастах ($p<0,05$) по сравнению с таковыми у девушек ОМГ. Аналогичные значения длины и массы тела регистрируются у девушек-сверстниц в городах Красноярске [3], Барнауле [9]. Девушки в городах Саратов [4] и Пенза [8], по сравнению с иркутскими, ниже ростом и имеют меньший вес тела ($p<0,05$). Вместе с тем, в сравнении с девушками славянской национальности Северо-Кавказского региона, девушки-иркутянки имеют ниже рост и меньшую массу тела [14].

Индекс Кетле II у девушек всех возрастов ОМГ в среднем составил $20,94 \pm 0,03$ кг/м², с колебаниями по возрастам – от $16,6 \pm 0,15$ кг/м² (17 лет) до $28,8 \pm 0,62$ кг/м² (19 лет). Этот индекс у студенток всех возрастов ПМГ в среднем составил $20,88 \pm 0,05$ кг/м², причем крайние значения индекса регистрируются у 18-летних студенток в интервале от $16,55 \pm 0,21$ кг/м² до $24,92 \pm 0,24$ кг/м².

В таблице 2 показано возрастное распределение девушек основной и подгруппы именной медицинских групп здоровья (в % от общего числа), которые обследованы по индексам Кетле II и Эрисмана.

Процент девушек ОМГ с дефицитом массы тела составляет от 33,3 (17 лет) до 36,97% (19 лет) и с возрастом их количество увеличивается. В ПМГ наибольшее количество студенток, имеющих дефицит массы тела, представлено 20-летними девушками (41,18%), а наименьшее – в 19 лет (31,47%). Количество 17, 18 и 20-летних студенток, имеющих дефицит массы тела, в ПМГ на 2,0-5,18% выше, чем у сверстниц в ОМГ. Количество девушек ОМГ, имеющих избыток массы тела и

Таблица 1 Антропометрические показатели 17-20-летних студенток с учетом медицинской группы здоровья

Возраст, лет	Медицинская группа здоровья	Антропометрические параметры (M ± m)					
		Рост (см)	Масса тела (кг)	Окружность груди (см)	ЖЕЛ (л)	Динамометрия (кг)	
						левой кисти	правой кисти
17	ОМГ (n=225)	163,94±0,39	55,54±0,52	86,25±0,23	2,61±0,03	23,17±0,31	23,94±0,32
	ПМГ (n=92)	164,88±0,51	55,75±0,72	86,23±0,43	2,48±0,05*	21,33±0,35*	22,45±0,41*
18	ОМГ (n=527)	165,27±0,23*	55,56±0,28	86,84±0,21	2,74±0,02*	23,77±0,23	24,87±0,25*
	ПМГ (n=214)	165,42±0,37	56,06±0,47	86,92±0,34	2,66±0,03**	21,73±0,29*	23,67±0,33**
19	ОМГ (n=476)	165,11±0,24	55,69±0,29	86,69±0,23	2,75±0,02	23,98±0,28	24,91±0,29
	ПМГ (n=143)	165,31±0,47	56,39±0,54	86,22±0,37	2,65±0,04*	22,13±0,39*	23,85±0,44*
20	ОМГ (n=175)	166,09±0,39*	56,7±0,48	87,35±0,38	2,73±0,04	24,35±0,46	24,57±0,48
	ПМГ (n=85)	166,88±0,45*	56,47±0,95	86,21±0,46	2,69±0,03	21,89±0,46*	22,92±0,51*

Примечание: * - значимые отличия в одной возрастной группе ($p<0,05$); * - значимые отличия по сравнению с предыдущей возрастной группой ($p<0,05$).

Анализ основных морфологических показателей, полученных при обследовании девушек, выявил, что такой важный, генетически детерминированный и стабильный показатель, как длина тела, изменяется в соответствии с общебиологическими закономерностями. В период от 17 до 20 лет происходит увеличение длины тела девушек ОМГ на 0,82-1,33 см/год и у девушек ПМГ – на 1,15-1,57 см/год, что свидетельствует о продолжении ростовых у иркутских студенток и к 20 годам.

Показатели длины и массы тела, окружности грудной клетки в покое у студенток всех возрастов ОМГ и ПМГ стати-

ожирение, с возрастом уменьшается. Количество студенток ПМГ, имеющих излишнюю массу тела, с возрастом не снижается; происходит лишь уменьшение числа девушек, имеющих ожирение. О дефиците массы тела, как об одном из признаков астенизации молодого поколения, свидетельствуют результаты наблюдения исследователей России [8] и других стран [15].

С возрастом уменьшается количество студенток, имеющих по индексу Эрисмана широкую грудную клетку, с 59,56 (17 лет) до 52,0% (20 лет) в ОМГ и с 51,09 (17 лет) до 44,71% (20 лет) в ПМГ. Соответственно увеличивается число студенток, имеющих узкую грудную клетку, в обеих медицинских группах здоровья. При сравнении с другими регионами РФ установлено, что широкая грудная клетка у девушек иркутского региона встречается чаще, чем среди их сверстниц в г. Пенза [8].

числа в конкретной возрастной группе.

Количество девушек ОМГ, имеющих уровень «ниже среднего» в силовом индексе, колеблется от 54,41 (19 лет) до 68,0% (17 лет) от общего числа студенток, обследованных в каждой возрастной группе. Количество девушек ПМГ с такими данными СИ колеблется от 77,1 (18 лет) до 91,3% (17 лет). По результатам оценки этих индексов выявлено недостаточное физическое развитие иркутских девушек данной популяции.

Выявлена возрастная динамика распределения девушек со значениями показателя «средний» как жизненного, так и силового индексов в обеих медицинских группах. Так, количество девушек ОМГ, имеющих такой показатель ЖИ, увеличилось на 10,4% – с 33,93 (17 лет) до 44,33% (19 лет), а имеющих такой показатель СИ, на 13,18% – с 24,0 (17 лет) до 37,18% (19 лет). Количество 20-летних девушек ОМГ, имеющих «сред-

Средние значения показателей жизненного и силового индексов 17-20 –летних девушек и их количественное распределение %

Возраст, лет	Медицинская группа здоровья	Жизненный индекс (ЖИ, мл/кг)			Силовой индекс (СИ, в %)		
		ниже среднего	средний	выше среднего	ниже среднего	средний	выше среднего
17	ОМГ (n=225)	41,71±0,49 (58,93%)	54,54±0,36 (33,93%)	64,88±1,23 (7,14%)	38,76±0,52 (68,0%)	54,25±0,42 (24,0%)	66,39±0,89 (8,0%)
	ПМГ (n=92)	41,88±0,66 (78,26%)	53,21±0,9 (17,39%)	63,7±2,1 (4,35%)	39,82±0,76 (91,3%)	52,97±0,3* (8,7%)	-
18	ОМГ (n=527)	44,47±0,37* (44,4%)	54,39±0,22 (44,78%)	66,05±0,84 (10,82%)	39,16±0,42 (59,58%)	53,68±0,24 (29,98%)	65,67±0,59 (10,44%)
	ПМГ (n=214)	41,43±0,57* (54,21%)	54,25±0,38 (36,45%)	65,06±1,55 (9,35%)	38,49±0,52 (77,1%)	53,29±0,48 (18,22%)	65,25±1,45 (4,67%)
19	ОМГ (n=476)	42,12±0,36* (44,54%)	54,09±0,19 (44,33%)	64,14±0,58 (11,13%)	38,51±0,51 (54,41%)	54,02±0,22 (37,18%)	64,74±0,68 (8,4%)
	ПМГ (n=143)	40,85±0,65 (56,64%)	54,14±0,43 (36,36%)	64,84±0,92 (6,99%)	39,73±0,66 (79,02%)	53,67±0,64 (18,18%)	66,02±0,31 (2,8%)
20	ОМГ (n=175)	42,1±0,49 (56,0%)	54,02±0,39 (33,71%)	66,09±1,28 (10,29%)	39,23±0,69 (64,0%)	54,16±0,4 (26,86%)	65,98±1,36 (9,14%)
	ПМГ (n=85)	42,44±0,81 (50,59%)	53,56±0,37 (45,88%)	64,79±2,5 (3,53%)	38,25±0,85 (80,0%)	52,22±0,7* (15,29%)	67,25±1,81 (4,71%)

Примечание: * - значимые отличия в одной возрастной группе ($p < 0,05$); * - значимые отличия по сравнению с предыдущей возрастной группой ($p < 0,05$); в скобках приведено количество студенток в %, имеющих данный показатель.

В таблице 3 показано количество девушек в возрастных и медицинских группах (в % от общего числа обследованных), у которых определялись жизненный (ЖИ) и силовой индексы (СИ).

Средние значения показателей ЖИ у студенток обеих медицинских групп находятся в интервале от 40,85±0,65 мл/кг (19 лет, ПМГ) до 66,09±1,28 мл/кг (20 лет, ОМГ). Наименьшее (38,25±0,85%) и наибольшее (67,25±1,81%) среднее значение показателя СИ зарегистрированы в группе девушек 20 лет ПМГ.

Обращает на себя внимание значительное число студенток ОМГ и ПМГ всей обследуемой популяции, имеющих характеристику «ниже среднего» как в жизненном, так и в силовом индексах. Количество девушек ОМГ с таким показателем ЖИ колеблется от 44,4 (18 лет) до 58,93% (17 лет) от общего числа обследованных в каждой возрастной группе. Количество девушек ПМГ со значением ЖИ «ниже среднего» колеблется от 50,59 (20 лет) до 78,26% (17 лет) от их общего

Таблица 3 в жизненном, так и в силовом индексах снижается на 10,3%, по сравнению с количеством 19-летних. Возможно, в этом возрасте, происходит снижение двигательной активности у девушек по причине уменьшения учебной нагрузки по физической культуре на старших курсах.

Таким образом, девушки, рожденные в 1988-1991-е годы в Прибайкалье и отнесенные по состоянию здоровья к ОМГ и ПМГ, при значительном дефиците массы тела имеют сравнительно высокий рост и широкую грудную клетку. Наибольший и до-

стоверный прирост длины тела у девушек обеих медицинских групп здоровья отмечен в 20 лет.

Тотальные размеры (длина и масса тела, окружность грудной клетки в покое) у девушек-студенток 17-20 лет в ОМГ и ПМГ достоверно не отличаются. Жизненная емкость легких и сила мышц кистей рук в этих возрастах статистически значимо выше у девушек ОМГ по сравнению с ПМГ.

У девушек всех возрастов данной популяции в обеих медицинских группах здоровья зарегистрирован дефицит массы тела, превышающий 30%. Недостаток массы тела, как и излишний вес, чаще регистрируются среди девушек ПМГ всех возрастов данной популяции.

Результаты расчетов индексов показали недостаточное физическое развитие девушек-студенток 17-20 лет, что требует совершенствования учебного процесса по физическому воспитанию и использование здоровьесберегающих технологий как при занятиях в вузе, так и во вне учебное время.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Акчуринов Б.Г. Проблемы организации деятельности высшей школы по формированию физического здоровья студентов: Автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Уфа, 1996. – 32 с.
3. Алексеева Е.А. Сравнительная характеристика ростовых показателей и компонентного состава тела девушек 16-20 лет в зависимости от типа осанки // Фундаментальные медико-биологические науки и практическое здравоохранение: сб. науч. трудов 1-й Международной телеконференции (Томск 20 января-20 февраля, 2010). – Томск: СибГМУ, 2010. – С.96-98.

4. Андреева А.В., Аристова И.С., Николенко В.Н. Телосложение и антропометрические характеристики девушек 17-20 лет Саратовского региона популяций 2003-2007 гг. [Электронный ресурс] // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. – 2007. – Т. 6. Вып. 4. – URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/TITL.HTM> (дата обращения: 17.10.10).
5. Баширов П.Н. Учение о физическом развитии человека. – М.: Изд-во МГУ, 1962. – 340 с.
6. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: Учпедгиз, 1941. – 367 с.
7. Величковский Б.Т., Лисицын Ю.П., Пивоваров Ю.П., Ярыгин В.Н. О факторах, формирующих здоровье населения

// Вестник РГМУ. – 2005. – Т. 43. №4. – С.88-93.

8. Галкина Т.Н. Антропометрические и соматотипологические особенности лиц юношеского возраста в Пензенском регионе: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 22 с.

9. Надеина С.Я., Филатова О.В., Кузьмина Н.В., Фалеева Д.М. Популяционное исследование антропометрических показателей лиц юношеского возраста жителей Барнаула // Известия Алтайского государственного университета. – 2008. – Т. 59. №3. – С.11-14.

10. Николаев В.Г., Шарайкина Е.П., Синдеева Л.В. и др. Методы оценки индивидуально-типологических особенностей физического развития человека: учеб.-метод. пособие. – Красноярск: Изд-во КрасГМА, 2005. – 111 с.

11. Нобель Дж. Грин Г., Левинсон В., Модест Дж. и др. Общая врачебная практика по Дж. Нобелю / Под ред. Дж. Нобеля, при участии Г. Грина, В. Левинсон, Дж. Модеста, С.

Малроу, Дж. Шергера и М. Янга / Пер. с англ. – М: Практика, 2005. – 1760 с.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 305 с.

13. Физическое развитие и физическая подготовленность детей, подростков и молодежи. Методические рекомендации / Под ред. д-ра мед. наук, профессора Лебединского В.Ю. – Иркутск, 2002. – 24 с.ров

14. Цатурян Л.Д. Сравнительная эколого-физиологическая характеристика адаптивных реакций организма обследованных разных этнических групп: Автореф. дис.... докт. мед. наук. – М., 2009. – 41 с.

15. Kaneko K., Kiriike N., Ikenaga K., et al. Weight and shape concerns and dieting behaviours among pre- adolescents and adolescents in Japan // Psychiatry Clin Neurosci. – 1999. – Vol. 3. №53. – P.365-371.

Информация об авторах: 664074, г.Иркутск, ул. Лермонтова 83, факультет физической культуры НИ ИРГТУ, e-mail: mihkoll@mail.ru, тел. (3952) 40-50-24, Лумпова Ольга Михайловна – аспирант; Колокольцев Михаил Михайлович – д.м.н., профессор; Лебединский Владислав Юрьевич – д.м.н., профессор.

© МАРЯНЯН А.Ю., ПРОТОПОПОВА Н.В., ДРУЖИНИНА Е.Б. – 2011

УДК: 616.64-002-022:579.887.11]-036.1-058

ТЕЧЕНИЕ РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С УРЕАМИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА ЛЕЧЕНИЯ

Анаит Юрьевна Марьянян, Наталья Владимировна Протопопова, Елена Борисовна Дружинина
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – д.м.н., проф. П.М. Самчук)

Резюме. Обследовано 577 женщин. У 485 женщин выявлена уреамикоплазменная инфекция. Выделены 4 группы: 1 группа (n=92) – беременные женщины, у которых не было обнаружено возбудителей урогенитальных инфекций (контрольная группа); 2 группа (n=173) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых был положительный эффект от антибактериальной терапии (полная микробиологическая эрадикация или уменьшение микробного числа); 3 группа (n=208) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых полностью отсутствовал эффект от лечения; 4 группа (n=104) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, которым антибактериальная терапия не была проведена. Описаны течение родов и послеродового периода у женщин с уреамикоплазменной инфекцией в зависимости от исхода лечения. Выявлено, что не зависимо от проведенного лечения уреамикоплазменной инфекции у беременных и полученного эффекта от лечения (женщины пролеченные с положительным эффектом, женщины пролеченные с отрицательным эффектом, женщины не получившие лечение, женщине без урогенитальной инфекции) роды и послеродовый период протекали без существенных осложнений.

Ключевые слова: беременность, роды, послеродовый период, уреамикоплазмоз, микоплазмоз, лечение.

THE COURSE OF DELIVERY AND POSTNATAL PERIOD IN THE WOMEN WITH UREMICOPLASMAS INFECTION DEPENDING ON THE OUTCOME OF THE TREATMENT

A.Yu. Marjanian, N.V. Protopopova, E.B. Druzhinina
(Irkutsk State Medical University)

Summary. 577 women have been examined. Ureamicoplasmas Infection has been revealed in 485 women. They were divided into 4 groups: 1 group (n=92) – the pregnant women, in them the causative agents of ureamicoplasmas infection (the checking group) were not revealed; 2 groups (n=173) – pregnant women with ureamicoplasmas infection, who had positive effect after antibacterial therapy (full microbiological eradication or reduction of the microbial number); 3 groups (n=208) – pregnant women with ureamicoplasmas infection, who had no any effect after treatment; 4 groups (n=104) – pregnant women with ureamicoplasmas infection, who did not receive antibacterial therapy. The course of deliveries and postnatal period in women with ureamicoplasmas infection depending on the outcome of the treatment has been described. It has been revealed that not depending on conducted treatment of ureamicoplasmas infections in pregnant women and obtained effect after the treatment (the women with positive effect after treatment, women with negative effect after the treatment, women, who did not receive any treatment, woman without ureamicoplasmas infection) birth and afterbirth period coursed without essential complications.

Key words: pregnancy, birth, afterbirth period, ureaplasmas, micoplasmas, treatment.

Широкое распространение урогенитальных микоплазм и их частое выявление у практически здоровых людей затрудняет решение вопроса о роли микоплазм в этиологии и патогенезе заболеваний урогенитального тракта (УГТ). Часть авторов относят микоплазмы к абсолютным патогенам, ответственным за развитие уретритов, простатитов, послеродового эндометрита, пиелонефрита, патологии беременности и плода, артритов, сепсиса и т.д. Другие считают, что микоплазмы являются комменсалами УГТ, способными при опре-

деленных условиях вызвать инфекционно-воспалительные процессы мочеполовых органов чаще в ассоциациях с другими патогенными или условно-патогенными микроорганизмами [1,17,20,21,28].

Известно, что колонизация микоплазмами происходит при прохождении плода через родовые пути. Последовательные исследования показали постоянное уменьшение количества микроорганизмов в первый год жизни. Генитальные микоплазмы редко обнаруживаются у девочек, не достигших

пубертатного возраста. Некоторые исследователи считают, что колонизация генитальными микоплазмами происходит только с началом половой жизни. Также существует мнение, что активная колонизация урогенитального тракта этими микроорганизмами происходит на фоне гормональной перестройки вследствие повышения эстрогенов и прогестерона. После достижения половой зрелости колонизация происходит при половых контактах, затем нарастает при увеличении числа половых партнеров [27,29,32].

Среди заболеваний беременной, приводящих к инфицированию плода и новорожденного, наибольшего внимания заслуживают урогенитальные инфекции (кольпит, цервицит, цистит, бессимптомная бактериурия, хронический и гестационный пиелонефрит), а также хронические неспецифические заболевания легких (хронический бронхит, бронхиальная астма). К факторам риска могут быть отнесены наличие очагов хронической инфекции в организме женщины и их обострение во время беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (хронический эндометрит, сальпингофорит, эрозия шейки матки) [7,10,12,13,14,24].

Урогенитальные инфекции (УГИ) оказывают значительное влияние на течение и исход беременности и родов. Колонизация половых путей *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* повышает риск преждевременного прерывания беременности. Осложняет роды несвоевременным излитием околоплодных вод, развитием аномалий родовой деятельности. У женщин с УГИ чаще рождаются дети с признаками внутриутробной гипотрофии. Инфицирование беременных *M. hominis* повышает частоту развития преждевременных родов, хориоамнионита. При колонизации этим возбудителем репродуктивного тракта женщины чаще нарушается сократительная деятельность матки, как во время родов, так и в постнатальном периоде. Кроме того, установлена связь инфицирования половых путей *U. urealyticum* с послеродовыми эндометритами и расхождением послеоперационных швов [4,6,25,26,31].

В настоящее время одними из нерешенных вопросов остаются лечение микоплазменной инфекции у беременных женщин и влияние специфической терапии уреамикоплазменной инфекции у беременных на течение родов и послеродового периода.

Необходимость лечения микоплазмоза при выраженных проявлениях инфекции признается всеми исследователями [3]. Некоторые авторы, причисляя микоплазмы к условно-патогенным микроорганизмам, отрицают необходимость лечения [18,19], другие – считают лечение микоплазмоза обязательным [26]. На рабочем совещании по микоплазмозу РАМН были выработаны рекомендации о необходимости лечения *M. genitalis* в случае подтвержденного выделения возбудителя любым методом у пациентки либо у полового партнера и лечения остальных микоплазмозов только в случае выраженных проявлений инфекционного процесса и при исключении других инфекционных агентов [19].

В терапии микоплазмоза первоочередную роль играет антибиотикотерапия. Представители класса *Mollicutes* чувствительны к тетрациклинам, фторхинолонам, макролидам. Важным считается не увеличение дозы препарата, а соблюдение 14-дневного приема антибиотика при острых формах заболевания и 21-дневного – при хронических [8,19]. Препаратом выбора у небеременных является доксициклин, чувствительность к которому наиболее высока. Возможно также применение тетрациклина, джозамицина, ципрофлоксацина, азитромицина, кларитромицина [15]. У беременных терапию проводят во II-III триместре беременности, используя ровамидин; при невозможности его приема – эритромицин, мидекамин. Необходимо отметить, что отечественные клиницисты рекомендуют ровамидин [9,15], зарубежные – эритромицин [30,33]. Антибиотики обычно назначают в пероральных формах, инъекционные формы применяют редко. Кроме антибиотикотерапии, используют еще гепатопротекторы, фунгицидные препараты, антиоксиданты, десенсибилизирующую и симптоматическую терапию [5,19].

По данным некоторых авторов, лечением беременных с генитальными инфекциями является проведение системной антибактериальной терапии. Лечение антибактериальными препаратами показано при обнаружении инфекций, передающихся половым путем, а также нарушений микроценоза родовых путей в сочетании с инфекционной патологией

шейки матки, эхографическими маркерами внутриутробного инфицирования, фетоплацентарной недостаточностью, угрозой прерывания беременности, неподдающейся лечению токолитиками, пиелонефритом или бессимптомной бактериурией. Одновременно проводится соответствующее лечение осложнений беременности [2].

Выбор антибиотика осуществляется с учетом срока беременности и чувствительности микроорганизмов. Учитывая смешанный состав возбудителей и характер микробных ассоциаций, предпочтение отдается препаратам широкого спектра действия. Параллельно с этиотропным лечением осуществляется коррекция иммунного статуса беременной, проводится создание колонизационной резистентности кишечника и влагалища [11,16,22,23].

Анализируя литературные данные, можно сделать вывод, что остаются еще малоизученными вопросы влияния уреамикоплазменной инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода у беременных женщин. Так же недостаточно исследован вопрос о необходимости лечения данной инфекции во время беременности.

Цель исследования: изучить особенности течения родов и послеродового периода у женщин с уреамикоплазменной инфекцией в зависимости от исхода лечения.

Материалы и методы

Обследовано 577 женщин. У 485 (84,05%) женщин выявлена уреамикоплазменная инфекция. Возраст женщин составил от 18 до 26 лет – 265 (54,6%), от 27 до 35 – 198 (40,8%) женщин, от 36 до 42 – 22 (4,5%). Лечение уреамикоплазменной инфекции проводилось после 16 недель беременности. Контрольное обследование было проведено через 1-1,5 месяца после лечения методом ПЦР и культуральным методом.

Для удобства исследования выделены следующие группы: 1 группа (n=92) – беременные женщины, у которых не было обнаружено возбудителей урогенитальных инфекций (контрольная группа); 2 группа (n=173) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых был положительный эффект от антибактериальной терапии (полная микробиологическая эрадикация или уменьшение микробного числа); 3 группа (n=208) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, у которых полностью отсутствовал эффект от лечения; 4 группа (n=104) – беременные женщины с уреамикоплазменной инфекцией, которым антибактериальная терапия не была проведена.

Всем женщинам проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее идентификацию наиболее распространенных урогенитальных инфекций (*N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, дрожжеподобных грибов рода *Candida*, анаэробных и аэробных микроорганизмов). Для выявления генитальных микоплазм (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* и *Mycoplasma genitalium*) использовали метод ПЦР-анализа с тест системами «Литекс» (Москва), а для количественной оценки *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* использовали культуральный метод с помощью тест-системы DUO («Sanofi», Франция). Материалом для исследования явились отделяемое и соскоб влагалища, цервикального канала, уретры и центрифугат утренней свежесобранной мочи.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартного пакета анализа Excel и программы «Statistica-6 for Windows». Все полученные данные обработаны с оценкой статистической значимости различий по непараметрическим критериям Манна-Уитни и критерию χ^2 . Использовались дискриминантный анализ как метод многомерного математического анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе течения родов во всех группах примерно с одинаковой частотой произошли роды через естественные родовые пути в срок и роды путем операции кесарева сечения. Получена статистически значимая разница по преждевременным родам при сравнении третьей и четвертой групп. Так, у не вылеченных женщин это осложнение встречалось в 2,4% случаев, а у вылеченных – в 9,6% ($p<0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика течения родов у беременных женщин, получивших и не получивших лечение по поводу уреамикоплазменной инфекции и женщин без УГИ

Показатели	Контрольная группа (n=92)		Женщины, пролеч. с положительным эффектом (n= 173)		Женщины, пролеч. с отрицательным эффектом (n= 208)		Женщины, не получившие лечение (n=104)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Преждевременные роды	6	6,5	11	6,4	5	2,4	10	9,6*
Срочные роды	86	94,5	162	93,6	203	97,6	94	90,4
Кесарево сечение	15	16,3	31	17,9	40	19,2	26	25
ДИОВ	19	20,7	49	28,3	51	24,5	27	25,9
Частичная отслойка плаценты	1	1,1	1	0,6	1	0,5	2	1,9
Длительный безводный период	0	0	4	2,3	5	2,4	2	1,9
Плотное прикрепление плаценты	2	2,2	2	1,6	5	2,4	3	2,9
Родовозбуждение без эффекта	0	0	1	0,6	2	0,9	0	0
Дистресс плода	2	2,2	14	8,1	7	3,4	7	6,7
Непрогрессирующая хроническая внутриутробная гипоксия плода	20	21,7	65	37,6**	69	33,1	38	36,5
Дискоординация родовой деятельности	12	13,04	35	20,2	28	13,5	12	11,5
Хориоамнионит в родах	0	0	3	1,7	4	1,9	3	2,9

Примечание: * - $p < 0,05$ - критерий значимости различий при сравнении показателей 3 и 4 групп; ** - $p < 0,05$ - критерий значимости различий при сравнении показателей 1 и 2 групп.

Из всех осложнений течения родов наиболее часто встречалась непрогрессирующая хроническая внутриутробная гипоксия плода, что в контрольной группе была у 20 (21,7%) женщин, в группе вылеченных беременных – у 65 (37,6%), в группе не вылеченных – у 69 (33,1%) и в группе не леченных – у 38 (36,5%). Статистически значимые отличия были при сравнении первой и второй групп ($p < 0,05$).

Такие осложнения как дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ), длительный безводный период, частичная отслойка и плотное прикрепление плаценты, дистресс плода, дискоординация родовой деятельности и хориоамнионит в родах одинаково часто встречались во всех группах и не отличались от контрольной группы при статистической обработке (табл. 1).

Послеродовый период в большинстве случаев протекал без осложнений. В первой группе нормальное течение послеродового периода составило 96,7%, во второй и третьей

группах – 97,1% и в четвертой группе – 98,1% (табл. 2).

Из вышеизложенного можно высказать предположение, что при сравнении течения родов и послеродового периода у беременных женщин, получивших и не получивших лечение по поводу уреамикоплазменной инфекции, и женщин без УГИ не установлено статистически значимых различий в течении родов и послеродового периода.

Таким образом, выявлено, что не зависимо от проведенного лечения уреамикоплазменной инфекции у беременных и полученного эффекта от лечения (женщины, пролеченные с положительным эффектом; женщины, пролеченные с отрицательным эффектом; женщины, не получившие

лечение; женщины без УГИ) роды и послеродовый период

Таблица 2

Течение послеродового периода в обследуемых группах

Показатели	Контрольная группа (n=92)		Женщины, пролеч. с положительным эффектом (n= 173)		Женщины, пролеч. с отрицательным эффектом (n= 208)		Женщины, не получившие лечение (n=104)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Нормальное течение послеродового периода	89	96,7	168	97,1	202	97,1	102	98,1
Гематометра	2	2,2	3	1,7	3	1,4	2	1,9
Лохиометра	1	1,1	0	0	1	0,5	0	0
Эндометрит	0	0	2	1,2	2	0,9	0	0

протекали без существенных осложнений. Можно сделать вывод, что проводимое этиологическое лечение не влияло на частоту возникновения осложнений в родах и послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Заболевания, передаваемые половым путем. – Витебск, 1996. – 280 с.
2. Акышбаева К.С., Джусупгалиева М.Х., Айткулова В.Р. Влияние инфекций, передающихся половым путем, на течение беременности // Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2003. – С.2-90.
3. Анкирская А.С., Демидова Е.М. Генитальные микоплазмы как фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии // Вестник АМН СССР. – 1991. – №6. – С.17-19.
4. Владимиров Н.Н., Третьякова А.Н., Владимирова Е.Л. Роль посевов содержимого из уретры и цервикального канала в выявлении уреамикоплазменно-микоплазменной инфекции у хронических урологических больных // Вестн. последипломного мед. образования. – 2002. – №4. – С.21-22.
5. Грищенко В.И., Прокопюк В.Ю. Клініко-біохімічні особливості мікоплазмозу у вагітних. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.

Георгиевского. – 2008. – Т. 144. Ч. IV. – С.44-46.

6. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. – Нижний Новгород, 2003. – С.96-119.

7. Дурова А.А., Симакова Н.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 1995. – №6. – С.9-12.

8. Захаревич Н.Н., Новикова Л.Н., Михилина Е.А. Лечение вильпрофеном и доксициклином микоплазменных и уреоплазменных инфекций // Акушерство и гинекология. – 2002. – №2. – С.55-56.

9. Кисина В.И. и др. Современное состояние вопроса о значении *Ureaplasma urealyticum* в генезе урогенитальных заболеваний // ИППП. – 2002. – №1. – С.8-16.

10. Козлова Л.В. Иванян А.Н., Гришко Т.В. Диагностика, профилактика и лечение внутриутробных инфекционных заболеваний. – Смоленск, 1997. – 228 с.

11. Короткий Н.Г., Воробьев С.В., Царев В.Н. Сравнительная

клинико-лабораторная оценка эффективности антибиотиков при лечении больных с микоплазменной инфекцией // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. – №4. – С.58-62.

12. Кошелева Н.Г. Беременность и ее исход при наличии *Ureaplasma Urealyticum* в мочеполовой системе женщины, профилактика и лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №5 – С.43-46.

13. Краснопольский В.И. Инфекция в акушерстве: Сб. науч. Тр. – М., 1995. – 24 с.

14. Лысенко К.А., Тютюнник В.Л. Перинатальные аспекты микоплазменной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4 – С.8-11.

15. Мавров И.И. Лечение больных хламидиозом и микоплазмозом // Украинский хіміотерапевтичний журнал. – 2002. – №2. – С.47-52.

16. Малова И.О. Вильпрафен в лечении смешанной хламидийно-микоплазменной инфекции урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2004. – №3. – С.69-72.

17. Пересада О.А. Влияние инфекционной патологии в акушерстве и гинекологии на состояние репродуктивного здоровья женщин Республики Беларусь и пути его улучшения // Медицина. – 2005. – №4. – С.34-36.

18. Прилепская В.И., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4 – С.5-8.

19. Прилепская В.Н., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. К вопросу о роли микоплазм в урогенитальной патологии // Гинекология. – 2007. – Т. 9. №1. – С.9-10.

20. Прилепская В.Н., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – №4. – С.5-8.

21. Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И. Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – №1 – С.11-22.

23. Синапольников А.И., Гучев И.А. Макролиды: современная концепция применения // Рус. мед. журн. – 2003. –

№2. – С.88-92.

23. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Буданов П.В. Система обследования и лечения беременных с нарушениями микроциркуляции родовых путей, инфекциями, передаваемыми половым путем, и восходящим инфицированием плода // Акушерство и гинекология. – 2003. – №1. – С.47-52.

24. Тареева Т.Г. и др. Патогенез, диагностика и лечение внутриутробных инфекций // Вестн. Рос. ассоц. акушерства и гинекологии. – 1994. – №1. – С.85-91.

25. Фомичева Е.Н., Зарубина Е.Н. Роль уреамикоплазменной и хламидийной инфекций в акушерской практике // Акушерство и гинекология. – 1997. – №2. – С.55-57.

26. Хадсон М.М.Т. *Ureaplasma urealyticum* // ЗППП. – 1998. – №1. – С.3-10.

27. Iwaska T., et al. Hormonal status and mycoplasma colonization in the female genital tract // Obstet. Gynecol. – 1986. – Vol. 68. №2. – P.263-266.

28. Kundsın R.B., et al. *Ureaplasma urealyticum* infections of the placenta in pregnancies that ended prematurely // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol.87. №1. – P.122-127.

29. McCormack W.M., Almedia P.S., Bailey P.E. Sexual activity and vaginal colonization with genital mycoplasmas // JAMA. – 1972. – Vol. 221. №12. – P.1375-1377.

30. Ogasawara K.K., Goodwin T.M. Efficacy of azithromycin in reducing lower genital *Ureaplasma urealyticum* colonization in women at risk for preterm delivery // J. Matern. Fetal. Med. – 1999. – Vol. 8. №1. – P.12.

31. Ren P., Yan X., Yang Y. Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* from aborted tissues by polymerase chain reaction technique // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 1997. – Vol. 32. №4. – P.214-216.

32. Shafer M.A., et al. Microbiology of the lower genital tract in postmenarchal adolescent girls: difference by sexual activity, contraception and presence of nonspecific vaginitis // J. Pediatr. – 1985. – Vol. 107. №6. – P.974-981.

33. Smorgick N., Frenkel E., Zaidenstein R., et al. Antibiotic treatment of intra-amniotic infection with *Ureaplasma urealyticum* // Fetal. Diagn. Ther. – 2007. – Vol. 22. №2. – P.90-93.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра акушерства и гинекологии, тел: (3952) 685744; e-mail: anait_24@mail.ru, Марьяня Анаит Юрьевна – ассистент, к.м.н.; Дружинина Елена Борисовна – ассистент, д.м.н., заведующая центром; Протопопова Наталья Владимировна – заведующая кафедрой, д.м.н., профессор, заместитель главного врача.

© НАПРАСНИКОВА Е.В., ВОРОБЬЕВА И.Б., ВЛАСОВА Н.В. – 2011
УДК: 631.4:631.95(571)+504

ЭКОЛОГО-БИОГЕОХИМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧВЕННОГО ПОКРОВА САНАТОРИЯ «БАЙКАЛ»

Елизавета Викторовна Напрасникова, Ирина Борисовна Воробьева, Наталья Валерьевна Власова
(Институт географии им. В.Б. Сочавы СО РАН, директор – д.г.н., проф. В.М. Плюснин, лаборатория геохимии ландшафтов и географии почв, зав. – д.г.н. Е.Г. Нечаева)

Резюме. Изучено экологическое состояние почвенного покрова санатория «Байкал». Дана оценка геохимического состояния почв по коэффициентам опасности. Установлен высокий уровень биологической активности почв как показатель ее самоочищающей способности.

Ключевые слова: почвенный покров, санаторий «Байкал», биологическая активность, химические элементы.

ECOLOGICAL AND BIOGEOCHEMICAL SOIL COVER'S STATE OF THE SPA RESORT «BAIKAL»

E.V. Naprasnikova, I.B. Vorobieva, N.V. Vlasova
(VB Sochava Institute of Geography SB RAS, Irkutsk)

Summary. The ecological state of the soil cover of the spa resort “Baikal” is estimated. The estimation of geochemical state of soils with regard to the risk coefficients is carried out. A high level of soil biological activity as an indicator of its self-purification capacity is determined.

Key words: soil cover, the spa resort “Baikal”, chemical elements, biological activity.

Актуальность и своевременность настоящей экспериментальной работы не вызывает сомнений, так как управление средой обитания и ресурсами жизнеобеспечения человека одна из актуальных задач современности.

Работа является продолжением цикла статей по комплексной оценке природных компонентов центральной экологической зоны Байкальской территории, в пределах которой хозяйственная деятельность регулируется в со-

ответствии с требованиями сохранения либо улучшения водно-экологической ситуации и потенциала самоочищения ландшафтов.

Одной из систем, отражающих общее экологическое состояние среды, является почва. Кроме того, почва оказывает непосредственное влияние на человека. Наше внимание, было обращено на состояние почвенного покрова санатория «Байкал» как экологического ядра санаторной зоны.

В этой связи основной целью работы явилась оценка современного геохимического и эколого-биохимического состояния почвенного покрова территории санатория «Байкал».

Материалы и методы

Санаторий «Байкал», которому более 45 лет, расположен на берегу уникального оз. Байкал у истока р. Ангары вблизи п. Лиственничное (Листвянка) на одном из склонов Приморского хребта, обращенного к Байкалу. Сезонные особенности на территории санатория, определяются температурными контрастами между огромным водным массивом и прилегающей сушей. Несмотря на это, климатообразующие факторы характерны для территории и связаны с местными физико-географическими условиями. Средняя температура июля колеблется в пределах 13,5-15,5°, максимальная – 31-32°, средняя января – 16-18,5°, минимальная – 40-44°. Количество осадков – в пределах 310-433 мм. В течение года над акваторией Байкала отмечается более 200 солнечных дней [6].

Вокруг санатория располагается парковая зона, которую можно рассматривать как природный лечебно-оздоровительный ресурс. Общая площадь территории составляет 62 га. В парковой зоне произрастает кедр, сосна, лиственница с осинкой в нижнем ярусе. В напочвенном покрове преобладает брусничник и таежное разнотравье. Вокруг корпусов санатория посадки кустарниковых сообществ с посевом газонной травы.

Эстетическая привлекательность ландшафта оценивается как достаточно высокая, а если учесть отсутствие промышленных предприятий, то и наиболее комфортная в рекреационном отношении.

Для лабораторных анализов образцы почв отбирались в летний период согласно методическим указаниям [3]. С пробных площадок отбирались 10-15 отдельных проб и тщательно перемешивались. Глубина отбора проб составляла 1-11 см. Определение химических элементов в почвах проводилось на спектрографе ДФС-80 и ИСП-30. Кислотно-щелочные условия регистрировались потенциометрическим методом.

Определение биологической активности почв проводилось экспресс-методом по Т.В. Аристовской и М.В. Чугуновой [1]. Степень активности почвы оценивалась по скорости разложения модельного вещества – карбамида.

Выраженность с связи между показателями биологической активности почв и щелочно-кислотными условиями установлена коэффициентом корреляции Пирсона. Различия параметров, сравниваемых по двум точкам, считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения химических элементов в почвах санатория «Байкал», относящиеся к I-III классам опасности, представлены в таблице 1. Прежде чем проанализировать результаты, отметим, что состав и количество любого вещества в почве зависит от щелочно-кислотных условий (рН). Установлено, что значения рН почв варьируют от слабых (5,5) до слабо-щелочных (7,2).

Свинец является малорастворимым и высокотоксичным металлом. Кларковое содержание в почвах составляют 0,001 мг/кг (здесь и далее по данным А.П. Виноградова [2]), а ПДК – 32 мг/кг. Среднее содержание свинца в почвах Прибайкалья – 11,0 мг/кг. Максимальные его значения колеблются от 60 до 100 мг/кг, превышая фоновые в 4-10 раз, ПДК – в 1,1-3 раза. Слабо повышенное содержание свойственно большой площади юго-западного обрамления оз. Байкал [4]. На территории санатория значения меньше 10 мг/кг, что в пределах среднего содержания в почвах Прибайкалья и ниже ПДК. Повышенные значения (42,7 мг/кг) зафиксированы в центральной части территории санатория на пересечении внутренних дорог.

Хром относится к довольно распространенным элементам, но встречается избирательно. Кларк хрома в земной коре равен 200 мг/кг, ПДК – валовое – 0,05, подвижное – 6 мг/кг. В пределах Байкальского полигона содержание хрома в почвах – 400-1500 мг/кг. Региональный фон и среднее содержание хрома в почвах примерно в 2 раза ниже кларковых. На территории санатория его содержание колеблется в пределах 58-113,0 мг/кг при среднем значении 78, что значительно ниже кларковых и соответствует региональному уровню.

Никель имеет важное биологическое значение, но в больших количествах является сильным токсикантом. Кларковые содержания никеля в почвах достигают 40 мг/кг, ПДК – 4 мг/кг. Среднее содержание никеля в почвах составляет 43 мг/кг, региональный фон почти равен Кларку. На изучаемой территории содержание никеля колеблется в широких пределах 11,3-62,2 мг/кг при среднем содержании 42, что соответствует Кларку и региональному фону. Повышенные содержания никеля выявлены в виде локальных пятен.

Таблица 1
Содержание химических элементов в почвах санатория «Байкал» (мг/кг)

№ точки отбора	Pb	Cr	Ni	Ba	Ti-103	V	Co	Cu	Mn
78	48,2	58,0	11,3	< 200	4,1	63,0	5,3	16,5	888,3
70	42,7	71,9	40,1	< 200	3,9	63,9	5,8	15,7	695,6
65	< 10	76,1	60,0	< 200	4,8	78,5	10,7	22,8	819,4
68	< 10	85,3	58,0	< 200	4,3	88,1	9,9	27,7	809,0
75	< 10	79,4	35,8	< 200	4,1	75,6	8,1	25,5	821,8
76	< 10	90,2	62,2	1346	3,6	80,1	7,4	10,0	558,3
71	< 10	77,0	40,7	< 200	4,9	105,5	8,5	16,1	697,9
69	< 10	61,1	28,6	< 200	3,9	68,1	7,4	14,5	729,8
66	< 10	113,0	49,5	1456	4,4	101,6	13,9	18,3	614,1
74	< 10	75,6	38,6	< 200	4,2	79,2	10,5	20,3	918,1
67	< 10	75,7	39,3	< 200	3,9	69,3	5,1	16,7	748,4
73	< 10	82,0	39,5	< 200	4,4	80,7	9,0	23,2	697,1
ПДК	32* 6	0,05 6	- 4	-		150 -	- 5	- 3	1500 -

Примечание: ПДК приведены согласно гигиеническим нормативам ГН 2.1.7.2041-06 (в числителе – валовое, в знаменателе – подвижное); « - » – ПДК не установлены.

Ванадий относится к распространенным металлам с высокой токсичностью, которая связана с его действием на органы дыхания и нервную систему человека. Кларк ванадия в почвах равен 100 мг/кг, а ПДК – 150 мг/кг. Региональный фон ванадия в почвах Прибайкалья – 100-114 мг/кг. На территории санатория содержание ванадия колеблется в пределах 63,0-105,5 мг/кг при среднем 79,5, что ниже регионального фона и ПДК.

Кобальт относится к биологически активным элементам и необходим для жизнедеятельности животных и растений. В больших количествах является высокотоксичным элементом II-ой группы опасности. Кларк кобальта в почвах равен 10, ПДК – 5 мг/кг, среднее значение составляет 17 мг/кг, а региональный фон равен Кларку. На территории санатория содержание кобальта колеблется в пределах 5,1-13,9 при среднем содержании 8,5 мг/кг.

Медь относительно малоподвижный элемент в почвах. Кларковые содержания меди в почвах составляют 20 мг/кг, среднее значение в пределах Байкальского полигона – 42,5-46,7 мг/кг, а региональный фон в 1,5 раза превышает кларковые. В почвах склоновых отложений концентрация меди находится на уровне фоновых значений. В целом в Южном Прибайкалье отмечается повышенный фон меди в почвах. На территории исследования валовое содержание меди колеблется в пределах 10,0-27,7 при среднем содержании 18,9 мг/кг, что соответствует кларковым значениям.

Марганец является широко распространенным металлом и считается важным элементом для животных и растений. В экологическом отношении этот элемент изучен слабо. Критический уровень марганцевой недостаточности оценивается в 15-25 мг/кг, а уровень токсичной концентрации – 500, ПДК – 1500 мг/кг. Среднее содержание марганца в почвах Прибайкалья – 1200 мг/кг [4], что примерно в

2 раза выше среднемирового [5]. На территории санатория проявлено содержание марганца в пределах 558,3-918,1 при среднем 749 мг/кг, что меньше регионального фона и значительно ниже ПДК.

Содержание бария, стронция и титана значительно ниже кларковых значений и регионального фона.

При оценке опасности загрязнения почв химическими веществами учитывают, что опасность тем больше, чем больше фактическое содержание контролируемых веществ превышает ПДК. То есть, опасность загрязнения почвы выше, чем больше значение коэффициента опасности (K_0) превышает 1 и чем выше класс опасности контролируемых веществ [7].

Показано, что на территории санатория K_0 имеет значения: $2 < 6 < 11 < 13$, соответственно – кобальт, медь, никель, хром. Если учитывать показатели регионального фона, то территорию санатория можно отнести к вполне благополучной.

Для характеристики локальных техногенных аномалий используют коэффициенты концентраций (сравнение с содержанием в «незагрязненных» фоновых почвах) отдельных химических элементов (K_k). Очаги техногенного загрязнения, как правило, представляют собой избыточную концентрацию не одного, а целого комплекса химических элементов. Химическое загрязнение почв оценивается по суммарному показателю концентрации (СПК), являющемуся индикатором неблагоприятного воздействия на здоровье. СПК химических элементов характеризует степень химического загрязнения почв территории вредными веществами различных классов опасности и определяется как сумма коэффициентов концентраций отдельных элементов. Для оценки используют элементы с $K_k > 2$. Если фактические данные не превышают фоновых величин, дальнейшие исследования можно не проводить [8]. Получены следующие результаты K_k : $0,43 < 0,63 < 0,74 < 0,79 < 0,85 < 0,97$, соответственно: медь < марганец < ванадий < хром < кобальт < никель.

Для территории санатория не характерно загрязнение почвенного покрова, связанное с промышленными выбросами, однако обнаружены локальные участки, связанные с влия-

нием автотранспорта. И так, K_0 и K_k свидетельствуют о том, что территория по оценке геохимического состояния почв сохраняет относительно благоприятное качество среды.

Результаты определения биологической активности почв (БАП) как индикатора ее самоочищающей способности представлены на рисунке 1.

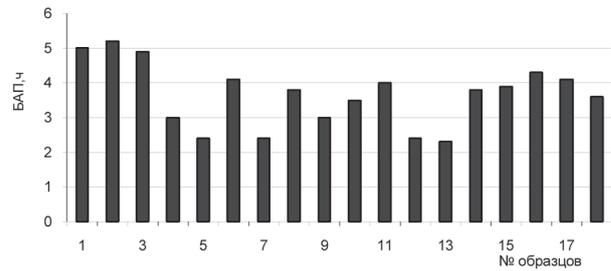


Рис. 1. Биологическая активность почв санатория Байкал.

БАП имеет сравнительно высокие значения и варьирует в пределах от 2,4 до 5,2 часа скорости разложения карбамида, что близко к результатам, полученным при исследовании почв п. Листвянка. Контрольные образцы по активности уступают в 1,5-2 раза. Выявлена статистически значимая взаимосвязь БАП от значений актуальной кислотности (рН) почв ($r=7$).

Это позволяет считать высокую зависимость активности почв от их щелочно-кислотных условий, которые под действием урбанизации изменяются в щелочную сторону. Данные позволяют сказать, что на настоящий момент биохимический потенциал почв санатория высокий. Однако в экологическом плане тенденция метаболического прогресса не всегда может расцениваться как положительный момент. Речь идет о процессах разложения азотсодержащих органических веществ, при которых почва может терять такой важный органогенный элемент как азот. Этот факт убеждает в том, что не только почвы густонаселенных пунктов, но и курортно-санаторных зон нуждаются в мониторинге.

Гео, 2008. – 234 с.

5. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. – М.: Мир, 1989. – 439 с.

6. Климатические ресурсы Байкала / Под ред. Н.П. Ладейщикова. – Новосибирск: Наука, 1976. – 317 с.

7. Методические указания по оценке степени опасности загрязнения почвы химическими веществами. От 13.03.1987г. № 4266-87 (<http://www.law.edu.ru/norm/norm.asp?normID=1275832>).

8. Руководство по разработке раздела «Охрана окружающей среды» к проекту планировки (реконструкции) жилого района. – М., 1998. – 61 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аристовская Т.В., Чугунова М.В. Экспресс-метод определения биологической активности почв // Почвоведение. – 1989. – №11. – С.142-147.

2. Виноградов А.П. Геохимия редких и рассеянных химических элементов в почвах. – М.: Изд-во АН СССР, 1950. – 275 с.

3. ГОСТ 17.4.3. 01-83(СТ СЭВ 3847-82). Охрана природы. Почвы. Общие требования к отбору проб. – М.: Изд-во стандартов, 1984. – 4 с.

4. Гребенщикова В.И., Лустенберг Э.Е., Китаев Н.А., Ломоносов И.С. Геохимия окружающей среды Прибайкалья (Байкальский геоэкологический полигон). – Новосибирск:

Информация об авторах: 664033, г. Иркутск, ул. Уланбаторская, 1, тел. (3952) 427089, e-mail: napev@irigs.irk.ru, Напрасникова Елизавета Викторовна – старший научный сотрудник, к.б.н.; Воробьева Ирина Борисовна – старший научный сотрудник, к.г.н.; Власова Наталья Валерьевна – научный сотрудник, к.г.н.

© СИНДЫХЕЕВА Н.Г., КАЛЯГИН А.Н., ГОРЯЕВ Ю.А. – 2011
УДК 616.72-036.4-073:543.422.25

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ КУРОРТНОЙ ЗОНЫ «ЖЕМЧУГ» ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Нона Геннадьевна Синдыхеева, Алексей Николаевич Калягин, Юрий Аркадьевич Горяев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Калягин)

Резюме. Представлены результаты оценки эффективности применения минеральной термальной воды «Жемчуг» (Республика Бурятия) у 62 больных с остеоартрозом коленных суставов. Установлено, что лечение водами «Жемчуг» приводит к анальгетическому эффекту и уменьшению количества принимаемых НПВП, которые сохраняются на протяжении 6 месяцев после завершения курса, а также стойкому уменьшению скованности и функциональной недостаточности. Ранняя бальнеореакция регистрировалась у 13% больных, поздняя – у 4,8%. Бальнеореакции легко купировались и не требовали госпитализации.

Ключевые слова: Жемчуг, водолечебница, Республика Бурятия, Тункинская долина, остеоартроз.

**POSSIBILITIES OF APPLICATION OF MINERAL WATER OF THE RESORT ZONE
«ZHEMCHUG» IN OSTEOARTHRITIS**

N.G. Sindykheeva, A.N. Kalyagin, Yu.A. Goryaev
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The results of an estimation of efficiency of application of mineral thermal water «Zhemchug» (Republic Buryatiya) in 62 patients with osteoarthritis of knee joints are presented. It has been established that treatment by waters «Pearls» leads to analgetic effect and reduction of quantity of accepted NSAID, which remain throughout 6 months after course end, as well as reduction of constraint and functional insufficiency. Early water-reaction was registered in 13,0% of patients, late – in 4,8%. Water-reactions were easily stopped and didn't require hospitalization.

Key words: «Zhemchug», hydropathic establishment, Buryat Republic, Tunkinsky valley, osteoarthritis.

Масштабная территория России богата редкими и весьма эффективными природными лечебными факторами. В своём докладе на всероссийском форуме «Развитие санаторно-курортной помощи, восстановительного лечения и медицинской реабилитации» министр здравоохранения и социального развития России Т.А. Голикова отмечает, что «наша страна располагает уникальными природными лечебными факторами». В этом же докладе подчёркивается огромная значимость использования санаторно-курортных факторов в рамках реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения. Отмечается, что дальнейшее эффективное использование и развитие санаторно-курортных учреждений может рассматриваться как дополнительное инвестирование в здоровье человека [2].

На территории Республики Бурятия располагается большой комплекс природных лечебных факторов, особенно плотно сконцентрированных в Тункинской долине [1,10]. Среди них широко исследованный и известный пациентам и специалистам курорт «Аршан» [10], известная уже более 150 лет и недавно изученная водолечебница «Нилова Пустынь» [9], а также открытая в 1954 году недостаточно изученная Жемчугская водолечебница. Широкое использование этих мест для оздоровления и профилактики заболеваний населения прилегающих территорий (Иркутская область, Республика Бурятия и др.) является чрезвычайно перспективным.

Остеоартроз (ОА) представляет собой наиболее распространённое ревматологическое заболевание. Многие предполагают, что оно является отражением естественного инволютивного процесса старения человеческого организма. С возрастом частота его растёт, достигая практически 100% в 80-летнем возрасте.

Программа лечения при дегенеративных заболеваниях позвоночника и суставов включает две группы методов: 1) нефармакологические: снижение массы тела, физические упражнения при разгруженных суставах (в положении сидя, лёжа, в бассейне), санаторно-курортное и физиолечение (грязи, бальнеотерапия, бишофит, озокерит и т.д.), применение средств ортопедической коррекции (трости, костыли, наколенники, голеностопы, тьюторы и т.д.), протезирование суставов; 2) фармакологические: анальгетики, структурно-модифицирующие средства, внутрисуставные глюкокортикоиды и миорелаксанты [4,5]. К сожалению, использование только медикаментозной терапии не даёт устойчивого положительного эффекта [6]. Актуальным является вопрос сохранения долголетия суставов при ОА. Эта задача решается разными способами, в том числе и санаторно-курортными средствами.

В значительном числе литературных источников обсуждается возможность применения санаторно-курортного лечения с целью профилактики обострений ОА, в частности в Рекомендациях Европейской лиги по борьбе с ревматическими заболеваниями (EULAR) по доказательному лечению ОА курортотерапии присвоен уровень доказательности 1b (по крайней мере, одно рандомизированное клиническое испытание), степень обоснованности рекомендаций – С (основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества), а выраженность терапевтического эффекта составляет 1,0, что сопоставимо с эффектом структурно-модифицирующих препаратов и лечебной физкультуры [12]. В более поздних клинических рекомендациях однозначной оценки бальнеотерапии дано не было [13,14].

Целью нашей работы стала оценка медицинской эф-

фективности применения минеральной термальной воды «Жемчуг» (Тункинская долина Республики Бурятия) в лечении больных ОА.

Материалы и методы

В исследование были включены 62 больных с первичным ОА коленных суставов, среди которых 43 (69,3%) женщины, 19 (30,6%) мужчин, возраст больных колебался от 48 до 67 лет (средний возраст 57,6±6,5). Диагноз ОА был подтверждён рентгенологически (рентгенограммы выполнялись по месту жительства до момента прибытия). Среди обследованных больных 2 стадию заболевания по классификации I. Kellgren и I. Lawrence (1957) имели 40 (64,5%) больных, а 3 стадию – 22 (35,5%).

Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен Локальным этическим комитетом.

Водолечебница «Жемчуг» располагается в центральной части Тункинской котловины в пойме реки Иркут. Все больные получали ванны, полуванны по 8-15 минут, курс продолжительностью 10-12 ванн. Для оценки результатов исследования использовалась опросная карта, которая включала общие сведения о больном, диагноз, давность заболевания, где лечился, был ли на этом курорте, когда, какой эффект, характер назначенного лечения, его переносимость, применение в этот период лекарственных препаратов, динамика боли, ограничения подвижности, функциональной недостаточности по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала) при ходьбе на расстояние 15 м, оценка по опроснику WOMAC (боль, скованность, функциональная способность) [11], количество таблеток (капсул) принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), наличие бальнеореакции.

Показатели анализировались до лечения, после лечения на 3, 6, 12 месяцах. Для окончательного анализа были использованы данные о 49 больных, которые представили результаты оценки своего состояния через 12 месяцев после окончания исследования.

Данные представлялись в виде средних величин (M) и стандартного отклонения (SD). Распределения проверялись на нормальность с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая обработка выполнялась в программном пакете SPSS Statistics v. 20.0 (IBM, 2011) с использованием парного критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка клинической эффективности применения минеральных термальных вод курортной зоны «Жемчуг» производилась с использованием нескольких стандартизированных шкал. Ранняя бальнеологическая реакция была зарегистрирована у 13 (21,0%) больных в виде кратковременной дурноты после приёма ванны, покраснения кожи и ощущения жара. Все эти явления проходили через 5-20 мин самостоятельно после отдыха на свежем воздухе, каких-либо медикаментозных вмешательств не производилось. У 3-х (4,8%) больных после завершения полного курса приёма ванн была зарегистрирована поздняя бальнеологическая реакция в виде усиления болей в суставах, продолжительностью до 5 дней, что потребовало применения дополнительных доз НПВП. Поздняя бальнеореакция появлялась на 5-7 день по-

сле завершения полного курса терапии, ни в одном случае она не потребовала госпитализации.

До начала терапии больные жаловались на симптомы боли механического ритма, утренней скованности, сопровождающейся необходимостью некоторое время расхаживаться, и выраженной функциональной недостаточности. Многие отмечали боль при спуске по лестнице, в вечерние часы. Ежедневно все больные принимали НПВП в среднем по 1-1,5 таблетки.

Было отмечено, уже через 3 месяца после окончания терапии было зарегистрировано статистически значимое уменьшение выраженности боли, скованности и функциональной недостаточности. Значительная часть больных отказалась от приёма НПВП.

Наиболее стойко сохранялся регресс болевых ощущений. Они значимо уменьшались по оценке боли при ходьбе на 15 метров по шкале ВАШ на протяжении всего года наблюдения, но при использовании шкалы WOMAC к 12 месяцу уже наблюдалось возвращение боли к исходному уровню. Об этом же говорит и возврат к прежней дозе НПВП на 9 месяце наблюдения и даже статистически значимое повышение дозы потребляемых препаратов к 12 месяцу. Фактически, оценку боли при ходьбе больные могли производить уже на фоне приёма лекарства, потому она была несколько заниженной.

Наличие скованности и функциональной недостаточности оценивались по шкале WOMAC. Эти симптомы стойко и статистически значимо регрессировали на протяжении всех 12 месяцев наблюдения, что свидетельствует о существенном улучшении состояния больных после курса терапии. К 12-му месяцу уменьшение скованности сохранялось ещё на 24%, а функциональной недостаточности – на 27%.

Считается, что хороший эффект для больных с ОА имеет лечение на бальнеологических курортах с сероводородными, радоновыми, хлоридными натриевыми, йодобромными водами и курорты Нафталан и Янгантау. Одним из наиболее предпочтительных является использование радоносодержащих вод, т.к. они могут применяться при на-

личии у больного реактивного синовита и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и репродуктивной систем [3,8]. Опыт лечения подобных заболеваний на курорте «Белокуриха» имеет давнюю историю. Действие азотно-кремниевых радоновых вод этого курорта на больных с БКМС детально изучено в последние 25 лет [7]. Исследования А.П. Шкляр (2009) на базе водолечебницы «Нилова Пустынь» (Республика Бурятия), выполненные с участием 64 больных с верифицированным по данным

Таблица 1

Оценка динамики показателей у больных, М±SD (n=62)

Параметры	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Оценка боли при прохождении 15 м, ВАШ, мм	60,5±13,3	21,4±14,6 p<0,001	28,2±15,6 p<0,001	30,3±18,8 p<0,001	44,7±16,1 p<0,001
По индексу WOMAC					
1. Боль, ВАШ, мм	168,7±42,8	60,5±41,7 p<0,001	98,0±84,6 p<0,001	124,6±84,7 p<0,001	165,4±173,9 p=0,879
2. Скованность, ВАШ, мм	97,2±27,5	38,2±20,8 p<0,001	57,4±35,7 p<0,001	72,2±42,8 p<0,001	74,4±30,5 p<0,001
3. Функциональная способность, ВАШ, мм	663,9±172,7	162,2±161,4 p<0,001	382,4±269,0 p<0,001	418,4±274,4 p<0,001	484,8±246,3 p<0,001
Количество применяемых НПВП, таблетки/сутки	1,1 ± 0,9	0,4 ± 0,7 p=0,140	0,5±0,5 p<0,001	1,1±0,7 p<0,837	1,5±0,8 p<0,013

Примечание: p – это оценка значимости по парному критерию Стьюдента по сравнению с исходным значением.

рентгенографии диагнозом ОА коленных суставов, наглядно продемонстрировали лечебно-профилактическую эффективность применения термальных радоносодержащих минеральных вод для данных категорий больных [9].

В то же время стоит отметить, что все перечисленные работы основывались на разных методологических подходах, с использованием разных шкал и методик измерения. Подчеркнем, что в работе А.П. Шкляр и соавт. (2009) было зарегистрировано сохранение анальгетического эффекта на протяжении примерно 6 месяцев [9], что сопоставимо с данными нашего исследования.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что лечение термальными минеральными водами «Жемчуг» приводит к анальгетическому эффекту и уменьшению количества принимаемых НПВП, которые сохраняются на протяжении 6 месяцев после завершения курса, а также стойкому уменьшению скованности и функциональной недостаточности. Ранняя бальнеореакция регистрировалась у 13% больных, поздняя – у 4,8%. Бальнеореакции легко купировались и не требовали госпитализации.

ЛИТЕРАТУРА

- Бархутова Д.Д., Данилова Э.В., Намсараев Б.Б., Хахилова В.В. Лечебные минеральные воды Бурятии // Актуальные вопросы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. – Иркутск-Аршан, 2009. – С.10-13.
- Голикова Т.А. Проект доклада Министра Татьяны Голиковой на всероссийском форуме «Развитие санаторно-курортной помощи, восстановительного лечения и медицинской реабилитации» – URL: <http://www.minzdravsoc.ru/health/resort/8> (проверено 20.06.2010).
- Григорьева В.Д. Болезни костно-мышечной системы // Справочник по санаторно-курортному отбору / Под ред. В.М. Боголюбова. – М.: Медицина, 1986. – С.123-146.
- Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – №1. – С.97-101.
- Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: современные подходы к терапии (сообщение 2) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2005. – Т. 51. №2. – С.93-97.
- Каменев Ю.Ф., Берглезов М.А., Баттенов Н.Д. и др. Условия достижения длительной и стойкой ремиссии при разных типах течения деформирующего артроза средствами консервативного лечения // Вестн. равматол. ортопедии. – 1997. – №4. – С.9-13.
- Ударцев Е.Ю., Распопова Е.А., Рехтин Н.Ф. и др. Эффективность сочетанной радонотерапии в реабилитации

больных посттравматическим остеоартрозом // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – №2. – С.90-94.

8. Царфис П.Г. Природа и здоровье человека (лечебно-профилактические основы курортологии). – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1987. – 480 с.

9. Шкляр А.П., Макаров О.А., Ильина Л.И., Калягин А.Н. Использование радоносодержащих термальных вод курорта «Нилова Пустынь» для лечения и профилактики обострений болезней костно-мышечной системы // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 84. №1. – С.74-76.

10. Шнейсер Г.М., Родионова В.А., Минеева Л.А. и др. Минеральные воды Тункинской долины // Актуальные вопросы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии. – Иркутск-Аршан, 2009. – С.14-16.

11. Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index – a user's guide. – London: London Health Sciences Centre, 1995. – 241 p.

12. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P.1145-1155.

13. Zhang W, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. // Osteoarthritis cartilage. – 2008. – Vol. 16. – P.137-162.

14. Zhang W., et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee Osteoarthritis, part III: Changes in evidence

following systematic cumulative update of published through January 2009 // Osteoarthritis cartilage. – 2010. – Vol. 18. – P.476-499.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, а/я 62, тел. (3952) 703722, 708661, e-mail: akalagin@mail.ru, Синдыхеева Нона Геннадьевна – аспирант; Горяев Юрий Аркадьевич – профессор, д.м.н.; Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе и последипломному образованию Иркутского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

© ФИЛИППОВ П.Г., ВЕРШИНИНА М.П. – 2011

УДК: 616.8-02:616.98:578.828.6]-07

ПОРАЖЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Павел Геннадьевич Филиппов, Марина Павловна Вершинина

(Московский государственный медико-стоматологический университет, ректор – д.м.н., проф. О.О. Янушевич, кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии, зав. – д.м.н., акад. РАМН, проф. Н.Д. Ющук)

Резюме. С целью оценки функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у больных с ВИЧ-инфекцией обследованы 103 больных с ВИЧ-инфекцией изучали показатели variability ритма сердца, частоту и выраженность вегетативных проявлений. Контрольную группу составили 23 практически здоровых лиц. Установлено, что по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции происходит изменение функционального состояния ВНС с развитием гиперсимпатикотонии, увеличивается частота и выраженность вегетативных проявлений.

Ключевые слова: вегетативная нервная система, variability ритма сердца, ВИЧ-инфекция.

INVOLVEMENT OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN HIV-INFECTED PATIENTS

P.G. Filippov, M.P. Vershinina

(Moscow State Medical and Stomatological University)

Summary. Objective: To estimate the functional state of the autonomic nervous system (ANS) in patients with HIV-infection. Data collection and research methodology: 103 HIV-positive patients were studied for heart rate variability, frequency and severity of vegetative manifestations. The control group consisted of 23 healthy individuals. Results: As HIV-infection progresses the functional state of ANS changes, hypersympathicotonia develops and the frequency and severity of vegetative manifestations increases.

Key words: autonomic nervous system, heart rate variability, HIV-infection.

Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции наблюдается у 80-90% больных [6-8], и у 4-5% из них неврологическая симптоматика становится первым клиническим признаком манифестации болезни [8]. Патология вегетативной нервной системы и сопутствующая ей патология различных органов и систем, возникает на разных стадиях заболевания в 15-50% случаев [3].

На изменение вегетативного статуса у ВИЧ-инфицированных больных влияет не только сам вирус иммунодефицита, но и другие факторы: последствия наркотической зависимости, сопутствующая хроническая патология, воздействие оппортунистических инфекций, медикаментозная терапия, аутоиммунная патология, недостаточность витамина В12 [4,5], а также характерологические особенности личности (склонность к депрессии) и т.д. Клинические симптомы поражения вегетативной нервной системы, во многом являющиеся неспецифичными, существенно отягощают течение и ухудшают прогноз заболевания [2], а также влияют на изменение качества жизни и социальную адаптацию у данной категории больных.

Поскольку в настоящее время увеличивается доля неврологических осложнений при ВИЧ-инфекции, то возрастает интерес исследователей к изучению механизмов нарушения вегетативной нервной системы (ВНС) и характера вегетативных реакций, наблюдающихся до развития тяжелых оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных больных.

Целью нашей работы было изучение особенностей функционального состояния вегетативной нервной системы на разных стадиях ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Обследовано 103 больных (от 19 до 40 лет), из них

64 (62,1%) мужчин и 39 (37,9%) женщин. Больные находились на учете в поликлинике Московского городского центра по профилактике и борьбе со СПИДом, у них была выявлена ВИЧ-инфекция на разных стадиях течения: III-IVБ (по классификации В.И. Покровского, 2001). В исследование не включались больные ВИЧ-инфекцией: употребляющие наркотические вещества в течение предшествующих 6 месяцев перед исследованием; принимающие противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, а также больные со СПИД-индикаторными заболеваниями на момент исследования и в анамнезе.

Группу контроля составили практически здоровые лица без ВИЧ-инфекции (n=23) от 19 до 40 лет, среди которых 14 (60,9%) мужчин и 9 (39,1%) женщин без признаков вегетативной дисрегуляции при клинико-инструментальном обследовании.

Все пациенты выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Больные ВИЧ-инфекцией были разделены на сопоставимые между собой группы по стадиям заболевания, по предполагаемой длительности заболевания, по общей иммунологической характеристике и вирусной нагрузке.

Использовались общеклинические (в том числе с оценкой вегетативного статуса), клинико-лабораторные, инструментальные и специальные (комплекс для анализа variability сердечного ритма «Варикард», сертифицированный для медицинской практики от 9.06.1998 г., №5) методы.

Для статистической обработки применялись методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 для сравнения частот в соответствии с распределением данных. Математическая обработка данных проводилась при

помощи программы Microsoft Excel (Windows XP), а также пакета статистических программ SPSS (2006). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ клинического исследования больных выявил значительную роль нарушений вегетативной регуляции в формировании проявлений и динамики заболевания. Клиническая картина характеризовалась проявлениями вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы, общими вегетативными астеническими нарушениями. Клинические признаки поражения ВНС проявлялись на всех стадиях течения ВИЧ-инфекции и особенно распространены на поздних. У большинства больных на поздних стадиях отмечались общая слабость, утомляемость, тахикардия, нарушения сна, перебои в сердце, онемение конечностей, неустойчивость стула, повышенная потливость, головокружение и приступы озноба ($p<0,05$). Частота выявления вегетативных нарушений увеличивалась по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Аналогичная динамика вегетативных показателей получена и при инструментальном исследовании (комплекс «Варикард»). У больных с увеличением стадии ВИЧ-инфекции регистрируются изменения показателя активности регуляторных систем (ПАРС), индекса напряжения (ИН), среднего квадратического отклонения (СКО), что характеризует доминирование центрального контура регуляции, достоверное повышение уровня функционирования симпатического звена ВНС и напряженные регуляторных систем. Таким образом, функциональное состояние ВНС изменяется по мере развития инфекционного процесса.

Как было сказано выше, на функциональное состояние ВНС оказывает влияние целый ряд факторов, и среди них – изменение иммунологических показателей, величина вирусной нагрузки, непосредственное действие вируса. В данной работе мы изучили влияние каждого из этих факторов. В первую очередь мы выяснили влияние на функциональное состояние ВНС общего иммунного статуса больных. Для решения данной задачи – выявления взаимосвязи иммунодефицита и изменений вегетативных реакций – все обследованные больные ($n=103$) были распределены на группы в зависимости от абсолютного содержания CD4+лимфоцитов в крови. Первую группу составили больные с достаточно высокими иммунологическими показателями: абсолютное содержание CD4+клеток в 1 мкл. крови составляло 500 и более (данную группу составляли больные III стадии ВИЧ-инфекции). Вторую группу составили больные с абсолютным уровнем содержания CD4+клеток в диапазоне 200-500/мкл (больные находились на стадиях IVA и IVB ВИЧ-инфекции); и третью группу составили больные IVB стадии с абсолютным содержанием

CD4+лимфоцитов равным 200 кл/мкл и менее.

Выявлено, что клинические признаки нарушения ВНС у ВИЧ-инфицированных наблюдаются при любых значениях CD4+лимфоцитов (табл. 1). Однако при снижении этого показателя и как следствие развития оппортунистических инфекций частота обнаружения вегетативных проявлений увеличивается. Исследование объективных показателей состояния ВНС (на основании математического анализа ритма сердца) также выявило нарушение нервной регуляции сердечного ритма со снижением его вариабельности и активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы у больных с наиболее низкими значениями CD4+клеток в крови. Данные события, вероятно, являются закономерными, так как с прогрессированием ВИЧ-инфекции происходит усугубление иммунодефицита и развитие оппортунистических инфекций, приводящих, в том числе и к вегетативным нарушениям. Однако при об-

Таблица 1

Частота выявления симптомов поражения вегетативной нервной системы и характеристика вегетативной регуляции ритма сердца у пациентов в зависимости от абсолютного содержания CD4+лимфоцитов и у ВИЧ-инфицированных без признаков иммунодефицита

Клинические признаки и показатели комплекса «Варикард»	Группы больных				
	CD4+кл. >500/мкл n=61 (%) 1 группа	CD4+кл. 200-500/мкл n=38 (%) 2 группа	CD4+кл. <200/мкл n=4 (%) 3 группа	ВИЧ-инфекция без признаков иммунодефицита n=23 (%)	группа сравнения здоровые n=23 (%)
Общая слабость	62,3	79,0	100	91,3#	26,1
Чувство сердцебиения	59,0	71,0	25	39,0	21,7
Бессонница	36,1	39,5	25	82,6#	13,0
Дрожание конечностей	3,3	18,4	75»	17,4	-
Чувство перебоев в сердце	18,0	84,2*	100	39,0#	8,7
Неустойчивость стула	6,5	13,1	75»	13,0	-
Онемение конечностей	1,6	26,3*	50»	17,4	-
Чувство нехватки воздуха	3,3	26,3*	50»	13,0	-
Повышенная потливость	26,2	81,6*	100»	87,0#	8,7
Головная боль	13,1	23,7	25	30,0	13,0
Головокружение	46,0	95,0*	100	39,0	21,7
Приступы озноба, страха	18,0	81,6*	100»	82,6#	4,3
ПАРС, баллы	4,9±0,5	6,7±0,1*	5,8±1,0	7,6±0,1*#	2,82±0,21
ИН, усл. ед	190,1±31,9	251,2±31,7*	267,6±29,9*	184,1±19,2#	148,0±1,2
АМО, %	45,2±1,9	56,3±1,5	55,4±1,6*	40,4±8,2	36,9±1,8
СКО, мс	44,6±16,1	35,7±10,1	28,3±13,1*	29,1±2,4*#	36,6±2,2

Примечание: * - статистически значимое отличие от 1 группы больных; « - статистически значимое отличие от первой и второй групп больных, # - статистически значимое отличие от группы сравнения ($p<0,05$).

следовании вегетативного статуса больных вне обострений вторичных заболеваний (на момент исследования) при диапазоне CD4+лимфоцитов от 350 до 500/мкл в крови было получено, что даже при стабильных иммунологических показателях и отсутствии обострений вторичных заболеваний также выявлены умеренно выраженные вегетативные сдвиги.

Следующим фактором, влияющим на функциональное состояние ВНС, является, возможно, действие непосредственно ВИЧ. Для решения поставленной задачи – оценки влияния ВИЧ на развитие вегетативных проявлений – нами были выделены и обследованы больные с ВИЧ-инфекцией без признаков иммунодефицита на момент исследования ($n=23$).

Критерии включения в данную группу:

- длительность течения ВИЧ-инфекции более одного года (для исключения психогических реакций);
- высокие общие иммунологические показатели (абсолютное содержание CD4+лимфоцитов 500/мкл. крови и более);
- отсутствие сопутствующих вирусных гепатитов и наркомании в анамнезе.

Данные больные находились на стадии латентной

ВИЧ-инфекции без клинических признаков иммунодефицита, адаптированные к основному заболеванию. Мы сочли целесообразным сравнить их со здоровыми лицами, составляющими контрольную группу. В результате исследования выявлено, что клинические признаки нарушения вегетативной нервной системы обнаруживаются и при стабильном течении ВИЧ-инфекции и относительно высоких иммунологических показателях, задолго до развития вторичных заболеваний (табл. 1). Анализ объективных показателей вариабельности сердечного ритма в наблюдаемой группе больных также выявил нарушение нервной регуляции сердечного ритма с активацией симпатического отдела ВНС. Полученные результаты показывают, что вегетативные нарушения распространены для ВИЧ-инфекции, развиваются уже на ранних стадиях заболевания при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции, и косвенно позволяют сделать вывод о непосредственном действии вируса на вегетативную нервную систему.

Таблица 2

Вегетативный тонус у ВИЧ-инфицированных больных и здоровых обследованных лиц

Вегетативный тонус	Группы обследованных лиц			
	основная (n=103)		контрольная (n=23)	
	n	%	n	%
Гиперсимпатикотония	69,0±2,9*	66,9	41,0±3,5	52,5
Эйтония	7,0±1,0	6,8	8,0±1,0	10,3
Гиперпарасимпатикотония	27,0±1,1	26,3	29,0±2,4	37,2

Примечание: * - статистически значимое отличие от контрольной группы (p<0,05).

Выявлено, что функциональные расстройства вегетативной нервной системы, проявляющиеся вегетативно-сосудистыми нарушениями, приводящими к выраженной симпатикотонии, распространены

ЛИТЕРАТУРА

1. Баянова Т.А., Тютрина В.Д., Сизых Е.В. и др. ВИЧ-инфицированные пациенты в лечебно-профилактических учреждениях города Иркутска // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 82. №7. – С.78-81.
2. Гавура В.В. Поражение ЦНС при СПИДе // Журнал неврологии и психиатрии. – 1995. – №2. – С.96-100.
3. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция: рук-во для врачей. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
4. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: Клиника, диагностика и лечение / Под ред.

при ВИЧ-инфекции. Повышение уровня активности симпатического звена ВНС оказалось характерным для большинства больных (67%), несмотря на различие исходного вегетативного тонуса (табл. 2).

Активация симпатической нервной системы при ВИЧ-инфекции объясняет возникновение таких симптомов как тахикардия, чувство перебоев в сердце, головокружение, приступы озноба и повышенной потливости. Кроме того, у большинства больных на фоне выраженных вегетативных проявлений клиническая картина сопровождалась приступами страха, тревоги, беспокойства, связанных, по мнению больных, с возможным прогрессированием ВИЧ-инфекции. Между тем, индивидуальная история жизни и тяжесть субъективных переживаний ВИЧ-инфицированных имеют большое значение, формируя и личностно-типологические изменения. В свою очередь у больных с ипохондрическим развитием личности происходит акцентуация вегетативной регуляции, усиливая вегетативные проявления и замыкая своеобразный порочный круг.

Таким образом, изменение функционального состояния вегетативной нервной системы является характерным признаком течения ВИЧ-инфекции и по мере прогрессирования заболевания увеличивается не только частота вегетативных нарушений, но и их выраженность. Однако вегетативные нарушения не являются специфичными именно для ВИЧ-инфекции.

Функциональное состояние ВНС при ВИЧ-инфекции зависит от стадии и длительности заболевания, а также от выраженности иммунодефицита.

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции наблюдается активация симпатической нервной системы, что выражается развитием перебоев в области сердца, головокружением, увеличением частоты сердечных сокращений, мышечной слабости, приступов ознобов и повышенной потливости.

В.В. Покровского. – 2-е изд-е, испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 488 с.

5. Протас И.И., Коломиец А.Г. Поражение ЦНС при СПИД // Здоровоохр. Беларуси. – 1998. – №10. – С.62-65.

6. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция: клиника и лечение. – СПб.: Изд-во ССЗ, 2000. – 370 с.

7. Рахманова А.Г., Чайка Н.А. Синдром приобретенного иммунодефицита. – СПб., 1991. – 86 с.

8. Рытик П.Г., Коломиец А.Г., Коломиец Н.Д. СПИД. – Минск: Беларусь, 1988. – 127 с.

Информация об авторах: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, Филиппов Павел Геннадьевич – д.м.н., профессор, тел. (495) 365-21-33; Вершинина Марина Павловна – аспирант

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ОДИНЕЦ А.Д., ЛЕВЕНТА А.И., ШУКИН Д.А., ШАБАТУРОВА О.В. – 2011
УДК 616-092.9

К АНТИГИПОКСИЧЕКОМУ ДЕЙСТВИЮ ПРЕПАРАТОВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ БАЙКАЛЬСКОЙ СИБИРИ

Александр Дмитриевич Одинец, Алексей Иванович Левента, Дмитрий Анатольевич Шукин, Оксана Владимировна Шабатурова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. — к.ф.н. А.И. Левента)

Резюме. В статье представлены экспериментальные данные, полученные при моделировании гемической и гиперкапнической, нормобарической гипоксии на лабораторных животных, приведены результаты лабораторного исследования биохимических показателей крови на фоне действия стандартных антигипоксикантов, растительных адаптогенов (экстракт элеутерококка колючего и экстракт родиолы розовой) и изучаемых препаратов горноколосника колючего (*Orostachys spinosa (Pallas) Fich.*), рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii Rhed.*).

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксиканты, растительные адаптогены, горноколосник колючий (*Orostachys spinosa (Pallas) Fich.*), рододендрон Адамса (*Rhododendron adamsii Rhed.*).

ANTIHYPOXIC ACTION OF PREPARATIONS FROM VEGETABLE RAW MATERIALS OF THE BAIKALIAN SIBERIA

A.D. Odinets, A.I. Levanta, D.A. Shukin, O.V. Shabaturova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The experimental data received in modeling the blood and hypercapnia, normobaric hypoxemia on laboratory animals, results of laboratory research of biochemical indicators of blood on the background of action of standard anti-hypoxants, vegetative adaptogens (an extract of *Eleutherococcus senticosus* and an extract of *Rhodiola rosea*) and preparations *Orostachys spinosa (Pallas) Fich.*, *Rhododendron adamsii Rhed.* have been presented in the paper.

Key words: hypoxia, antihypoxants, vegetative adaptogens, *Rhododendron adamsii Rhed.*

В настоящее время значительно возрос интерес практической медицины к веществам природного происхождения, которые, не обладая отрицательным действием, повышают способность организма человека и животных противостоять неблагоприятным воздействиям различной природы, сохранять нормальный уровень жизнедеятельности, в том числе и при гипоксических состояниях. Антиоксидантное действие адаптогенов проявляется в подавлении образования токсичных продуктов перекисного окисления липидов, белков, нуклеиновых кислот [13,15]. Адаптогены способны увеличивать образования АТФ в ходе гликолиза, активировать ферменты антиоксидантной защиты, такие как супероксиддисмутаза. Кроме того, протекторное действие адаптогенных препаратов при гипоксии зависит от синтеза белков *de novo*, что также является типичным проявлением адаптогенной активности препарата. Окислительный стресс является основной причиной нейродегенеративных заболеваний, защита нервных клеток от активных форм кислорода может быть полезна для профилактики и лечения этих заболеваний. Универсальным патологическим процессом является гипоксия, при которой развивается каскад реакций, приводящих к несостоятельности энергообеспечения клеток, инактивации ферментных ансамблей и в конечном итоге к декомпенсации всех функций организма и смерти. Нами была выбрана модель гемической гипоксии так как: является одной из основных форм гипоксических состояний, лежащих в основе других смешанных форм кислородной недостаточности, позволяет комплексно оценить антигипоксические свойства исследуемых веществ, которые могут не воспроизводиться на другой модели гипоксии и достаточно легко воспроизводятся в эксперименте. В основе гемической гипоксии лежит уменьшение кислородной емкости гемоглобина или его качественные сдвиги (образование карбоксигемоглобина, метгемоглобина, врожденные или приобретенные аномалии этого кислород-транспортующего белка). В то же время при некоторых видах гипоксических состояний, вызванных токсическими дозами нитросоединений, развивается метгемоглобинемия и гемидициркуляторная гипоксия, приводящая при определенной степени ее выраженности к вторичной тканевой гипоксии. Установлено, что метгемоглобинемия в два раза сильнее, по сравнению с простым падением уровня функционально активного кислорода, по-

давляет дыхательную функцию крови [2]. Токсическая метгемоглобинемия как отдельная нозология, так и в комплексе с различными патологическими состояниями, сопровождающимися острым или хроническим дефицитом кислорода, может длительное время существенно влиять на формирование и развитие основного патологического процесса, являясь причиной неэффективности терапии и увеличения сроков выздоровления.

Цель работы: изучение антигипоксических свойств извлечений из горноколосника колючего на моделях гемической и нормобарической гиперкапнической гипоксии с целью расширения арсенала лекарственных средств растительного происхождения, обладающих свойством повышения устойчивости организма к гипоксии.

Материалы и методы

В работе использовались модели нормобарической гиперкапнической гипоксии и гемической гипоксии.

1. Нормобарическая гиперкапническая гипоксия моделировалась в замкнутом объеме («баночная гипоксия»). Дыхание из замкнутого пространства – ререспирация – является достаточно адекватной и простой моделью острой гипоксии. Лабораторные животные помещались в банку объемом 500 мл, плотно закрытую жестяной крышкой, затем банки с экспериментальными животными помещались в емкость с водой вниз крышками, сверху помещался груз. Температура воды (+21°C) создавала термостатирующий эффект и устраняла погрешность, связанную с увеличением температуры в достаточно малом объеме. В качестве препарата сравнения использовали известный антигипоксикант оксибутират натрия (в виде 20% раствора для инъекций), рекомендованный Фармкомитетом РФ в качестве эталонного (оксибутират натрия является сильным антигипоксикантом, защищающим организм от кислородного голодания в разреженной атмосфере, при больших физических нагрузках, при тяжелых сосудистых заболеваниях и поражениях дыхательного аппарата. Антигипоксические свойства оксибутирата связаны с его способностью активизировать бескислородное окисление энергетических субстратов и уменьшать потребность организма в кислороде. Кроме того, оксибутират натрия сам способен расщепляться с образованием энергии, за-

пасаемой в виде АТФ) и адаптогенные препараты – dealкоголизированные методом выпаривания и восстановления объема: экстракт родиолы жидкий (30 мл, серия 020309, годен до 04.2014 г.), жидкий экстракт элеутерококка (50 мл, серия 150309, годен до 01.04.2013) [3]. Контролем служили животные, которым вводили физиологический раствор за 30 мин до опыта. Фиксировали с помощью секундомера максимальную продолжительность жизни и симптомы тапногенеза.

2. Острую гемическую гипоксию моделировали путем подкожного введения нитрита натрия (NaNO_2) в дозе 100 мг/кг. Использовались: контроль: физиологический раствор (0,9% раствор NaCl) – ОАО «Биохимик», эталонный антигипоксант: 20% раствор натрия оксибутирата в дозе 500 мг/кг, dealкоголизированные методом выпаривания и восстановления объема препараты сравнения: экстракт родиолы жидкий (30 мл, серия 020309, годен до 04.2014 г.), элеутерококка экстракт жидкий (50 мл, серия 150309, годен до 01.04.2013 г.), и исследуемые водные извлечения из горноколосника колючего (*Orostachys spinosa* (Pallas) Fich.) и рододендрона Адамса (*Rhododendron adamsii* Rhed), изготовленные методом перколяции 70% этанолом с последующей dealкоголизацией и доведением объема до исходного. Растворы готовились *ex tempore* (непосредственно перед употреблением). Все препараты вводились внутривенно в одинаковом объеме (0,5 мл) за 1 час до эксперимента. Антигипоксическое действие веществ оценивали по продолжительности жизни в минутах. Сразу после фиксации времени смерти бралась кровь для биохимических исследований. Затем путем декапитации животного бралась кровь на биохимическое исследование. Содержание глюкозы, АСТ, АЛТ, общего белка, лактата, определяли спектро-фотометрически, содержание креатинина, ЛДГ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы – кинетикоспектрофотометрически (IFCC), мочевины, холестерина – ферментативно-спектрофотометрически, электролитов-ионоселективным методом [8].

Работа была выполнена на 104 крысах-самцах линии «Вистар» массой 170-190 г. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях [12]. Исследование было одобрено этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

Для создания статистического отчета, использовали описательную статистику Microsoft Excel 2003, программу Statistica 6.0. В случае достаточной выборки применялся коэффициент Стьюдента, с расчетом следующих показателей: средняя арифметическая величина (\bar{X}), ошибка средней арифметической величины ($\Delta\bar{x}$). Статистическую значимость различий результатов с малой выборкой оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $\alpha=0,05$.

Результаты и обсуждение

В эксперименте с моделированием нормобарической гиперкапнической гипоксии увеличили резервное время препараты родиолы розовой на 32,8%, горноколосника колючего – на 29,4%, элеутерококка – на 19,4%. Эти данные соответствуют литературным источникам и исследованиям И.И. Брехмана (1966, 1970), Ф.З. Меерсона (1989, 1993), А.С. Саратикова (2004) в отношении родиолы розовой и элеутерококка. Извлечение из горноколосника колючего статистически значимо не только увеличило резервное время, но и показало сопоставимые с препаратом родиолы розовой результаты, превысив время препарата элеутерококка на 15,6%. Данные экспериментов представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Влияние препаратов на резервное время крыс ($\bar{X} \pm \Delta\bar{x}$) в модели нормобарической гиперкапнической гипоксии, мин.

Экспериментальные группы (n=9)	Резервное время, мин
Контроль 0,5 мл физ-раствор	19,2±1,7
Препарат родиолы розовой (1:7)	28,5±1,4*
Извлечение из горноколосника колючего (1:7)	27,2±1,6*
Препарат элеутерококка (1:7)	23,6±1,4*
Извлечения из рододендрона Адамса (1:7)	18,6±1,1

Примечание: * - значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

В модели гемической гипоксии, вызванной введением натрия нитрита продолжительность жизни крыс, получавших натрия оксибутират, возросла на 19%, это связано с тем, что в условиях тяжелой гипоксии оксибутират натрия в короткие сроки успевает запустить не только клеточные адаптационные механизмы, но и подкрепить их перестройкой энергетического обмена в жизненно важных органах. Препарат родиолы розовой увеличил время на 36,9%, препарат элеутерококка на 24,9%. Препарат горноколосника колючего показал наибольшее резервное время: выше в 2,04 раза по сравнению с контролем. Известные адаптогенные препараты показали прогнозируемую антигипоксическую активность, так как принято считать, что повышение устойчивости к гипоксии

Таблица 2

Влияние 5-кратного внутривенного введения препаратов на продолжительность жизни крыс в условиях гемической гипоксии, ($\bar{X} \pm \Delta\bar{x}$)

Группы животных (n=9)	Количество животных	Продолжительность жизни	
		в минутах	в % от контроля
Контроль (физиологический р-р)	10	16,2±2,8	-
Натрия оксибутират 20%	8	19,4±2,5	119,5
Препарат родиолы розовой	8	22,2±2,2*	136,9
Препарат элеутерококка	8	20,3±2,6*	124,9
Извлечения из горноколосника колючего	8	33,3±3,4*	204,6
Извлечения из рододендрона Адамса	8	14,4±2,5	88,9

Примечание: * - статистически значимое различие ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

является типичным проявлением адаптогенной активности препарата. Показатели резервного времени статистически значимо показали, что извлечения из горноколосника колючего удлиняют время жизни животных, повышают их устойчивость к действию экстремальных факторов. В отличие от антигипоксантов прямого энергетизирующего действия в случае с горноколосником колючим, вероятно, имеют место различные внутриклеточные метаболические процессы, лишь опосредованно связанные с энергетическим обменом. Подавление или активация этих процессов в гипоксических условиях, тем не менее, может положительно влиять на энергетическую клетку, что обуславливает их антигипоксическое действие. Для выявления механизмов антигипоксического действия у животных сразу после опыта проводилась декапитация и бралась для биохимических исследований кровь в достаточном объеме (3-4 мл). Биохимические исследования проводились в лаборатории Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН. Данные представлены в таблицах 3, 4.

В механизме потенцирующего действия адаптогенов можно выделить несколько ключевых звеньев. Прежде всего, это влияние на процессы энергетического обеспечения работающих структур. Полноценный углеводный обмен – необходимое условие повышенной устойчивости организма к действию различных повреждающих факторов. Повышение устойчивости организма с помощью адаптогенов может быть обусловлено более экономным и полным расходом глюкозы. Незначительная гипогликемия в случае с препаратами горноколосника колючего (на 5%) и родиолы розовой (на 15%) по отношению к контролю говорит об усиленной утилизации глюкозы тканями либо о недостатке гипергликемических гормонов и катехоламина (антигипергликемический эффект) [6,7]. Повышенный уровень глюкозы (на 8%) на фоне препарата элеутерококка может свидетельствовать

Таблица 3

Биохимические показатели крови крыс, перенёвших острую нормобарическую гипоксию

Показатели	Группы (n=9)				
	контроль	рододендрон Адамса	горноколючник колючий	элеутерококк	родиола розовая
Глюкоза (моль/л)	6,6±0,3	3,1±0,12	6,4±0,2	6,7±0,2	5,6±0,2
Общий белок (г/л)	73,7±1,6	77,6±2,9	70,2±1,7	71,2±2,5	67,7±1,3
Лактат (ммоль/л)	21,2±1,3	47,1±1,3	45,7±2,3	51,6±1,6	45,9±1,9
Креатинин (мкмоль/л)	94,8±3,4	84,8±2,6	88,2±4,1	88,1±1,5	87,3±3,5
ГГТ (Ед/л)	0,6±0,06	5,6±0,6	1,9±0,7	0,9±0,3	0,5±0,1
КФК (Ед/л)	1282,9±93,3	807,4±65,0	1117,0±91,8	1273,4±53,9	1958,1±97,9
α амилаза (Ед/л)	2562,0±131,9	2017,1±65,8	2511,4±149,7	2038,2±76,5	2157,8±125,6
Мочевина (ммоль/л)	6,6±0,3	6,3±0,3	5,1±0,3	5,8±0,2	6,2±0,3
ЛДГ (Ед/л)	1334,9±43,6	1126,3±50,4	1457,7±45,0	1236,4±66,9	1560,4±40,6
АЛТ (Ед/л)	68,1±1,0	47,7±0,9	90,0±1,7	55,6±1,5	64,1±2,2
АСТ (Ед/л)	210,5±9,0	186,8±10,2	193,0±5,7	190,0±7,9	222,9±7,9
Холестерин (ммоль/л)	1,7±0,1	1,4±0,1	1,1±0,1	1,8±0,6	1,4±0,1
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	503,2±10,4	631,7±19,7	396,8±12,9	541,0±25,0	635,0±21,1
Калий (ммоль/л)	12,1±0,9	13,6±1,1	11,3±0,6	13,6±0,5	10,2±0,6
Натрий (ммоль/л)	153,8±6,5	155,8±6,1	144,4±5,1	168,3±5,8	151,0±6,6

Примечание: * - значимость по отношению к контролю при p<0,05.

об усилении гликогенолиза или глюконеогенеза под воздействием нейрогуморальных сдвигов в организме, но может быть связан и с недостаточной интенсивностью утилизации глюкозы в условиях гипоксии. Препараты элеутерококка,

препаратов родиолы розовой (на 54%), горноколючника колючего (на 54%), элеутерококка (на 59%) по отношению к контролю показывает усиление процессов анаэробного гликолиза в условиях острой гипоксии, известно, что ЛДГ катализирует обратимую реакцию взаимопревращения лактата в пируват и не относится к лимитирующим ферментам гликолиза. В условиях недостаточности оксигенации мозга и высокой активности ЛДГ возрастает скорость поглощения пирувата и превращение его в лактат, что и объясняет полученные нами данные, примерно одинаковое увеличение лактата может говорить о примерно одинаковой антигипоксической активности известных адаптогенов и исследуемых препаратов. Снижение уровня креатинина по отношению к контролю у

всех препаратов на величину от 11% до 7% возможно обусловлено его утилизацией в процессе перехода в креатинфосфат под влиянием глюкокортикостероидов [9]. Все исследуемые препараты показали

Таблица 4

Биохимические показатели крови крыс, перенёвших острую гемическую гипоксию

Показатели крови	Группы (n=10)					
	Контроль	Натрия оксидбутират	Извлечения из горноколючника	Извлечения из рододендрона Адамса	Препарат элеутерококка	Препарат родиолы розовой
глюкоза (моль/л)	6,1±0,1	6,0±0,21	5,0±0,1	2,8±0,1	6,2±0,1	4,5 ± 0,1*
общий белок (г/л)	65,1±1,5	70,1±2,3	65,8±1,2	54,7±2,5	72,3±2,2	59,3 ± 1,8
лактат	22,2±1,5	33,5±2,4	49,5±2,1*	61,4±2,1*	49,2±2,2*	43,1 ± 1,5*
креатинин (ммоль/л)	112,8±8,1	117,8±4,5	116,9±8,5	106,3±5,7	115,8±6,6	114,6 ± 7,4
ГГТ (Ед/л)	0,6±0,05	3,8±0,1	9,9±0,7*	23,1±2,2*	2,5±1,3*	12,4 ± 0,4
α амилаза (Ед/л)	2133,0±121,1	2245,3±143,5	1474,2±139,4	879,1±79,4*	2007,5±122,5	1142,5±105,9*
мочевина (ммоль/л)	6,6±0,4	18,5±0,9	16,6±0,3*	13,7±0,6*	13,9±0,5*	17,6 ± 0,33
ЛДГ (Ед/л)	1154,2±53,5	327,2±15,6	157,7±15,0*	2114,2±86,9*	1318,2±62,1*	378,5±20,6*
АЛТ (Ед/л)	62,1±1,3	62,7±1,0	73,9±2,2*	9,6±1,51*	55,1±2,6*	11,6 ± 0,3
АСТ (Ед/л)	214,2±9,8	410,5±29,9	281,3±25,4*	255,5±37,1*	227,2±17,8	280,3 ± 17,4
холестерин (ммоль/л)	1,7±0,1	2,6±0,1	1,7±0,1	1,7±0,3	1,8±0,4	2,1 ± 0,07*

Примечание: * - статистическая значимость по отношению к контролю при p<0,05.

подобно инсулину, увеличивают проницаемость клеточных мембран для глюкозы и скорость ее фосфорилирования гексокиназой как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. При этом анаболический инсулиноподобный характер действия объясняет способность элеутерококка выполнять в организме защитную функцию при самых разнообразных повреждающих воздействиях. Возможные механизмы гипогликемического эффекта адаптогенов могут быть обусловлены активацией в их присутствии захвата глюкозы тканями или ускорением гексокиназной реакции – ключевым и самым медленным звеном, лимитирующим гликолиз в скелетной мышце.

Снижение количества белка на фоне препаратов горноколючника колючего (на 5%), родиолы розовой (на 4,2%) возможно объясняется высокими потерями на фоне стресса и гипоксии. Значительное увеличение количества лактата у

незначительное снижение уровня мочевины по сравнению с контролем: препарат горноколючника колючего – на 23%, элеутерококк – на 12% и родиола розовая – на 7%, что косвенно может указывать на анаболическую активность препаратов, либо снижение катаболизма белков в предтерминальной стадии гипоксии. Снижение активности ЛДГ (на 8%), АЛТ (на 30%), АСТ (на 12%) по сравнению с контролем у элеутерококка: ЛДГ ниже на 8%, АСТ ниже на 9,5%, АЛТ ниже на 19% возможно свидетельствует о достаточном гепато-, кардио-, нефропротективном эффекте, повышение уровня АСТ указывает на выраженный цитолиз. Препараты горноколючника и родиолы розовой повышали уровень ЛДГ соответственно на 9,4% и 17%, что может указывать на повышенную физическую активность лабораторных животных. Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) во всех исследуемых группах (от 2,0 до 3,95) свидетельствует об остром характере повреждающего воздействия [5]. Уровень холестерина незначительно повышался только в эксперименте с элеутерококком (на 5,1%), в остальных случаях он сни-

жался (от 15% до 34%). Меньший уровень щелочной фосфатазы (на 12%) на фоне препарата горнокопосника возможно свидетельствует об определенном гепатозащитном действии в условиях гипоксии. Снижение уровня калия крови в случае с препаратами горнокопосника (на 8%) и родиолы розовой (на 16%) свидетельствует о возможном мембраностабилизирующем свойстве этих соединений.

Интерпретация полученных результатов показывает картину классической нормобарической, гиперкапнической, гипоксической гипоксии. Резервное время и биохимические изменения крови выделяют препараты с наибольшим антигипоксическим эффектом: родиола розовая, горнокопосник и в меньшей степени элеутерококк [1]. Антигипоксический

эффект извлечений из горнокопосника возможно связан с комплексом биологически активных веществ: витамин С, флавоноиды, фенилпропаноиды, микроэлементы, органические кислоты – они оказывают антиоксидантное действие, которое является основным в механизме действия антигипоксикантов [4,10]. Кроме того, усиление антигипоксического эффекта возможно за счет увеличения содержания в миокарде белков Hsp70, Hsp72 и Hsp16, которые участвуют в формировании адаптационной толерантности сердца к действию ишемии [11] и активации K_{ATP} -каналов, как это показано, для некоторых других препаратов растительного происхождения [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Н.К., Лапкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. – М.: Наука/Интерпериодика, 2001. – 343 с.
2. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
3. Лукьянова Л.Д. Методические рекомендации к экспериментальному изучению препаратов, предназначенных для клинического изучения в качестве антигипоксических средств. – М., 1990. – 18 с.
4. Лундин А.В. Общий механизм приспособления организма под влиянием полифенольных адаптогенов // Успехи физиологических наук. – 1991. – №1. – С.20-39.
5. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
6. Макарова М.Н., Александрова А.Е., Макаров В.Г. и др. Оценка антиоксидантных и антигипоксических свойств экстрактов бадана толстолистного // Материалы Четвертой Российской конференции «Гипоксия: механизмы, адаптация коррекция». – М., 2005. – С.73.
7. Саратиков А.С., Краснов Е.А. Родиола розовая (золотой корень). – Томск: Изд. Томского ун-та, 2004. – 292 с.
8. Сергеева Н.А. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. – М.: Медсервис/диагностика+, 2007. – 80 с.

9. Сейфулла Р.Д., Грачев С.М., Зигенфусс Т.Н. Экстракт корня *Rhodiola rosea* снижает уровень С-реактивного белка и креатининкиназы в крови // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – №7. – С.73-75.

10. Яковлева Е.И. Сопоставление антиоксидантных свойств новых препаратов, производных биофлавоноидов и дубильных веществ // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2001. – №2. – С.55-59.

11. Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. Heat shock Proteins: Structure, Function and Regulation. – N.Y., Cold Spring Harbor, 1994. – 322 p.

12. Principles on Good Laboratory Practice. OECD №ENV/MC/CHEM(98)17, 1997.

13. Stadtman E.R. Protein oxidation and aging // Free Radic Res. – 2006. – Vol. 40. №12. – P.1250-1258.

14. Wang N., Minatoguchi S., Aria M., et al. *Lindera strychnifolia* is protective against post-ischemic myocardial dysfunction through scavenging hydroxyl radicals and opening the mitochondrial KATP channels in isolated rat hearts // Am. J. Chin. Med. – 2004. – Vol. 32. №4. – P.587-598.

15. Yoshida Y., Niki E. Detection of lipid peroxidation in vivo: total hydroxyoctadecadienoic acid and 7-hydroxycholesterol as oxidative stress marker // Free Radic Res. – 2004. – Vol. 38. – P.787-794.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Одинец Александр Дмитриевич – аспирант; Левента Алексей Иванович – к. фарм. н., заведующий кафедрой, e-mail: leventa@yandex.ru; Шукин Дмитрий Анатольевич – студент 4-го курса педиатрического ф-та; Шабатурова Оксана Владимировна – аспирант кафедры.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© СКВОРЦОВ М.Б., ШУЛИКОВСКИЙ В.П., КОЖЕВНИКОВ М.А., САНДАКОВ П.И., НЕЧАЕВ Е.В. – 2011
УДК: 616.329-006.9

РАК ПИЩЕВОДА: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СУБТОТАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ С ПЛАСТИКОЙ ЦЕЛЫМ ЖЕЛУДКОМ И ПУТИ ИХ ОПТИМИЗАЦИИ

Моисей Борисович Скворцов¹, Валентин Петрович Шуликовский², Михаил Александрович Кожевников², Павел Иванович Сандаков², Евгений Васильевич Нечаев²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии и онкологии, зав. – д.м.н., чл.-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Представлен анализ собственных результатов хирургического лечения рака пищевода. Установлено, что после онкологической резекции пищевода пластика целым желудком – надежный способ создания искусственного пищевода, приводящий к удовлетворительным и хорошим функциональным результатам. Работа иллюстрирована собственными клиническими наблюдениями.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение.

GULLET CANCER: FUNCTIONAL RESULTS OF A SUBTOTAL RESECTION WITH A PLASTICITY THE WHOLE STOMACH AND WAYS OF THEIR OPTIMIZATION

M.B. Skvortsov¹, V.P. Shulikovskij², M.A. Kozhevnikov², P.I. Sandakov², E.V. Nechaev²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Clinical Hospital)

Summary. The analysis of own results of surgical treatment of a cancer of a gullet is presented. It is established that after an oncologi-

cal resection of a gullet of plastic the whole stomach – a reliable way of creation of the artificial gullet, leading to satisfactory and good functional results. Article is illustrated by own clinical supervision.

Key words: gullet cancer, surgical treatment.

Проблема хирургического лечения рака пищевода (РП) не теряет своей актуальности вот уже более 120 лет – с тех пор, когда И.И. Насилов впервые разработал внеплевральный заднемедиастинальный доступ к пищеводу (1889). Не вызывает сомнения, что проблема эта в основном хирургическая. Для ее решения применяют самые разнообразие операции, основными являются варианты резекции пищевода. Для замещения удаленного пищевода используют разные виды трансплантатов, преимущественно желудок и его фрагменты, разные пути для проведения трансплантата на шею: пред- и за грудиной, через заднее средостение. Обсуждаются степень и критерии радикальности операции, при этом отмечается, что при выходе опухоли за пределы органа до 5 лет не доживает ни один больной. Обсуждаются вопросы целесообразности и вида паллиативных вмешательств.

При сложившемся разнообразии мнений и подходов к хирургическому лечению РП в настоящее время очевидным фактом является существование невысокая послеоперационная летальность – она стабильно ниже 6-10%. Большую проблему представляет получение хороших отдаленных результатов и выявление зависимости их от того или иного способа операции. Хирурги не удовлетворены отдаленными результатами – пятилетняя выживаемость колеблется около 20%, что не устраивает большинство авторов. Само собой разумеется, что операция должна обеспечить больному высокое качество жизни и хороший функциональный результат. При этом практически не обсуждаются схемы и принципы послеоперационного ведения больных. Следовательно, на современном этапе проблема получения благоприятных отдаленных результатов и поиск оптимальных методик для их получения становятся очень актуальными.

До настоящего времени нет единой точки зрения ни по одному из этих вопросов. Большую проблему представляет получение хороших отдаленных результатов и зависимости их от того или иного способа операции. Но при этом практически не обсуждаются схемы и принципы послеоперационного ведения больных.

Нами в 1979-1987 гг. и 1990-2009 гг. выполнена резекция пищевода из АЦД у 291 больного с нераковыми заболеваниями пищевода с одномоментной пластикой пищевода целым желудком с анастомозом (ПЖА) на шее, умерли 12, т.е. 4,1% больных [27]. У двоих из них (0,7%) пластика целым желудком не удалась из-за недостаточной длины трансплантата – им выполнена пластика изоперистальтической трубкой из большой кривизны желудка по А.Ф.Черноусову с одномоментным наложением ПЖА на шею с благоприятным исходом. В 1975-1989 гг. по тем же показаниям у 43 больных нами выполнена резекция пищевода по Льюису с пластикой пищевода целым желудком с правосторонним внутригрудным высоким пищеводно-желудочным анастомозом. Длина трансплантата всегда была достаточна, не было некрозов верхушки желудка, и последующее функциональное состояние больных в основном было вполне удовлетворительным.

В 1986-2003 гг. у 147 больных нами по поводу РП выполнена резекция пищевода из АЦД (115) и из 3 доступов [32] с одномоментной пластикой целым желудком с анастомозом на шее. Длина трансплантата из целого желудка оказалась недостаточной у 2 (1,4%) больных – им выкроена изоперистальтическая трубка из большой кривизны желудка по А.Ф.Черноусову с одномоментным завершением пластики путем наложения ПЖА на шее. Таким образом, из 438 больных только у четверых (0,91%) длина целого желудка оказалась недостаточной для завершения пластики пищевода.

В клинике госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета оперативное лечение больных РП проводится с 1973 г. на базе хирургического, затем торакального отделений областной клинической больницы. Оно получило свое развитие под руководством заведующего кафедрой госпитальной хирургии ИГМУ В.И. Астафьева (1933-1999). Основным направлением всегда было лечение хирургическое. До операции нескольким больным удалось провести лучевое лечение в Областном онкологическом диспансере (ООД), а после операции всех направляем для продолжения лечения в ООД.

Все больные в клинике проходили комплексное обследование,

которое к настоящему времени включает в себя общеклинические методы, эзофагогастроуденоскопию с прицельной биопсией, рентгенологическое исследование пищевода и желудка, эхосонографию, бронхоскопию, компьютерную томографию (КТ) или мультиспиральную КТ (МСКТ). Эндоскопия с биопсией и рентгенологическое исследование пищевода и желудка являются основными для постановки диагноза РП. Для уточнения степени инвазии в прилежащие органы, поиска отдаленных метастазов, лимфаденопатии в средостении и верхнем этаже брюшной полости применяли МСКТ.

В первые годы операцией выбора у нас была резекция пищевода из правого трансплеврального доступа с пластикой целым желудком по способу Льюиса. Резекцию пищевода по Добромислову-Тореку выполняли редко, при невозможности использовать желудок для пластики с внутригрудным анастомозом и крайне редко – при IV ст. РП выполняли гастростомию. С 1986 г. при отсутствии противопоказаний у больных РП стали применять резекцию пищевода абдоминоцервикальным доступом с одномоментной эзофагогастропластикой целым желудком, проведенным через заднее средостение на шею, с анастомозом на шее.

Поскольку ряд хирургических вопросов в лечении РП до настоящего времени остаются дискуссионными, требуют изучения и совершенствования, а также, руководствуясь главной стратегической целью хирургического лечения РП – «увеличением выживаемости и улучшением качества жизни пациентов», считаем целесообразным привести наши продолжительные клинические наблюдения.

Наблюдение 1. В-в Е.П., 83 г. Проживает в Иркутском районе. Поступил 18.09.2001 г. с жалобами на нарастающую слабость, дисфагию в течение 2 месяцев, динамику массы не контролировал и о потере её представления не имеет. У больного отмечена слепота на оба глаза, связанная с ранением на фронте.

18.09.2001 г. выполнена ФГС: под местной анестезией диаканомом гастроскоп проведен на 100 см от резцов. Слизистая пищевода бледно-розовая складки сглажены, перистальтика поверхностная. Z-линия – на расстоянии 35-36 см. Слизистая желудка на протяжении 5-6 см переходит на пищевод. На расстоянии от 36 до 40 см выявлена продольно изъязвленная опухоль с подрытыми краями. Биопсия: Опухоль доходит до желудка, при инверсионном осмотре в зоне пищеводно-желудочного перехода определяется умеренно выраженная инфильтрация. «Второй жом» - на 40 см, раскрыт, перистальтики нет. Слизистая желудка розовая, бархатистая, складки сглажены, перистальтика поверхностная, медленная. Привратник неправильной формы, зияет. Дуоденогастральный рефлюкс не выражен, слизистая 12-перстной кишки без особенностей. Патогистологическое заключение (ПГЗ): плоскоклеточный рак. При рентгенологическом исследовании пищевода и желудка от 19.09.2001 г. – в нижней трети пищевода выявлено опухолевое сужение с подрытыми краями. При КТ грудной клетки и брюшной полости от 20.09.2001 г. – метастатические образования не выявлены. Диагноз до операции: **Рак нижнегрудного отдела пищевода.** После дообследования и непродолжительной предоперационной подготовки ему выполнена 26.09.2001 г. ОПЕРАЦИЯ (М.Б. Скворцов) резекция пищевода с лимфаденэктомией из абдоминоцервикального доступа и гастроззофагопластикой целым желудком. Под эндотрахеальной анестезией произведена верхняя срединная лапаротомия. Визуально и пальпаторно выпота, метастазов в печень, в лимфоузлы и др. органы брюшной полости не выявлено. Дистальный отдел пищевода на протяжении 3-4 см представлен желудочной стенкой, вытянутой в виде трубки в средостение (псевдопищевод). Пищеводное отверстие диафрагмы шириной до 8 см в диаметре, через него в средостение **рядом с пищеводом** выходит дно желудка, последний, грубыми сращениями фиксирован к окружающим его наддиафрагмальным тканям. Под диафрагмой в желудке и в дне его опухоль не прощупывается. Мобилизована левая доля печени, произведена сагиттальная диафрагмотомия. Выделен псевдопищевод острым и тупым путем под диафрагмой, затем на уровне ПОД и далее вверх – в средостении вместе с «естественным» пищеводом. При этом

в пищеводе обнаружена опухоль протяженностью до 6 см, интимно сращенная с листками обеих медиастинальных плевр и передней поверхностью аорты. Верхний край опухоли – на уровне нижней легочной вены, нижний – над местом впадения пищевода в желудок. Опухоль вместе с пищеводом высечена из сращений, отделена от аорты, при этом оказались поврежденными обе медиастинальные плевры, часть которых отошла вместе с опухолью. Далее пищевод мобилизован вместе с окружающей клетчаткой сверху до бифуркации трахеи. Желудок мобилизован вместе с малым сальником полностью с сохранением правых сосудов (A. Gastroepiploica dextra et A. Gastrica dextra). Одновременно левосторонним шейным доступом выделен шейный отдел пищевода, последний затем полностью мобилизован с 2 сторон вместе с окружающей его клетчаткой, пересечен на уровне щитовидного хряща, низведен в живот, отсечен от желудка единым блоком вместе с малым сальником на расстоянии не менее 1-2 см дистальной от края инфильтрации.

Простет ушит послойным швом на слизистые слои с помощью аппарата «Proximate» фирмы «Ethicon». Оголившаяся при удалении малого сальника вся Pars nuda ventriculi и механические швы на стенке малой кривизны желудка перитонизированы узловыми серо-серозными швами. Образовавшаяся после этого желудочная трубка имеет ширину 5-7 см., она за верхушку дна через заднее средостение свободно проведена на шею через ложе пищевода. В связи с натяжением и недостаточной длиной трансплантата для увеличения его подвижности мобилизовали 12-перстную кишку по Кохеру – З.Т. Сенчилло-Явербаум, после чего желудок вместе с кишкой легко сместился вверх и верхушка дна его без натяжения достает до дистального конца пересеченного пищевода на шее. Пальцевая пилородилатация. Верхушка трансплантата по задней стенке на шее узловыми швами фиксирована к предпозвоночной фасции, наложен пищеводно-желудочный анастомоз (ПЖА) 2-рядным послойным швом с образованием антирефлюксного клапана. Проведен назогастральный зонд. По передней полуокружности стенка дна желудка ниже анастомоза узловыми швами фиксирована к тканям шеи. Ревизия, гемостаз. Ушита рассеченная диафрагма, левая доля печени подшита к диафрагме. Дренажи в обе плевральные полости, через отдельный разрез на шее подведен выпускник к анастомозу. Раны брюшной стенки и шеи послойно ушиты. Ас. наклейки.

ПРЕПАРАТ (рис. 1): Удален пищевод с псевдопищеводом из желудка длиной 4-5 см, отсеченным на 1-2 см ниже видимого и пальпируемого края опухолевой инфильтрации вместе с опухолью и с малым сальником. Длина пищевода = 15 см.,



Рис. 1. Препарат пищевода, удаленного вместе с малым сальником 26.09.2001 г. у 6-го В-ва Е.П., 83 л. Пищевод изкорочен (длина препарата 15 см, а расстояние между точками пересечения 24 см). Опухоль длиной 5-6 см – в виде изъязвления половины окружности с прорастанием во все слои и перизофагеальные ткани, с признаками инфильтративного роста. В стенке органа опухоль расположена на Z-линии поровну кверху и книзу, визуальна слизистая псевдопищевода из желудка изменена по типу метаплазии.

расстояние между точками пересечения = 24 см. Опухоль – в виде изъязвления с прорастанием во все слои и перизофагеальные ткани длиной 6 см, расположена на уровне Z-линии поровну кверху и книзу, визуальна слизистая псевдопищевода из желудка изменена по типу метаплазии.

Диагноз после операции: Паразофагеальная грыжа пищеводаного отверстия диафрагмы (ГПОД). Короткий пищевод. Метаплазия по типу Барретта. Плоскоклеточный рак в зоне метаплазии.

Патогистологическое заключение от 01.10.2001 г. В нижнегрудном отделе пищевода с переходом на желудок (участок стенки псевдопищевода – М.С.) имеется опухоль 5 x 3,5 см. Гистологически: плоскоклеточный ороговевающий рак с изъязвлением и инвазией во все слои стенки пищевода. В шести исследованных лимфатических узлах – реактивные изменения, метастазов не обнаружено. По верхнему краю резекции пищевода – картина хронического воспаления, роста опухоли нет. По нижнему краю резекции роста опухоли не обнаружено, отмечена картина хронического гастрита с явлениями атрофии и тонкокишечной метаплазии.

Таким образом, гистологически установлено прорастание всех слоев органа, а макроскопически хирургом во время операции отмечено вращение опухоли в листки обеих медиастинальных плевр, которые иссечены вместе с опухолью, следовательно, по современным классификационным представлениям (13) опухоль следует «стадировать» как Т3 – 4.

Послеоперационный период протекал без осложнений, выписан 16.10.2001 г. Все последующие годы находился у себя дома. К врачам не обращался и не лечился. Ежегодно осматривается одним из нас (В.П. Шуликовский). В момент осмотра 01.09.2010 г. общее состояние удовлетворительное. Жалоб на дисфагию, потерю веса, тошноту, рвоту не предъявляет. Чувства изжоги в шейном отделе пищевода, появление кислоты или горького содержимого во рту (рефлюкс из желудка) отрицает. Голос ясный, четкий. Болей в грудной клетке не отмечает, болей в животе и на шее нет. Питается за общим столом, диету не соблюдает. Выполняет посильную для него домашнюю работу. Ходит по двору самостоятельно (из-за слепоты маршруты ходьбы ограничены). Общее состояние удовлетворительное, кожа и видимые слизистые обычной окраски, тургор сохранен. Доступные пальпации лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система – деформаций нет. Мышечная система – в соответствии с возрастом. При пальпации живота передняя брюшная стенка не напряжена, безболезненна, патологические образования не пальпируются. Грудная клетка правильной формы, активно участвует в акте дыхания. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. Стул с небольшими задержками, регулярный, диурез сохранен. Заключение: Состояние после эзофагэктомии по поводу рака, искусственный пищевод из целого желудка с анастомозом на шее. Качество жизни на момент осмотра удовлетворительное. От предложенного обследования и возможного лечения отказывается по субъективным обстоятельствам.

Наблюдение 2. К-н В.М., 68 л. Житель г. Иркутска. Поступил в отделение торакальной хирургии 08.11.2001 г. с жалобами на боли за грудиной в течение последних 10 лет, общую слабость, дисфагию, потерю веса в последние 2 месяца (был 90 кг, на момент госпитализации – 65 кг). Обследован амбулаторно, с диагнозом дифференцированная аденокарцинома пищевода направлен на оперативное лечение. Рентгенологически от 02.11.2001 г. в среднем и нижнегрудном отделах пищевода на протяжении 20 см – выявлена опухоль, «отмечены грубые антиперистальтические волны с забросом бария и воздуха из желудка в пищевод, кардия не функционирует». Рентгенологически патология в легких не выявлена. По данным УЗИ – метастазов в брюшной полости нет. Эндоскопия пищевода и средостения – опухоль пищевода на протяжении с 26 до 38 см от верхних резцов, занимает 1/2 – 2/3 окружности пищевода, за пределами мышечной оболочки пищевода рост опухоли не выявлен. По данным ФГС от 14.11.2001 г., отмечена почти циркулярная изъязвленная опухоль длиной 12 см, Z-линия неразличима, дистальные 5-7 см пищевода представлены измененной слизистостью с продольной складчатостью. Второй «жом» – на расстоянии 40 см, зияет, не перистальтирует – признаки синдрома Барретта. По данным КТ от 15.11.2001 г. выявлен конгломерат лимфоузлов на шее слева, а в бронхах, трахее и средостении метастазы не выявлены. На шее слева пальпаторно, также и по данным УЗИ и МС КТ выявлен конгломерат лимфоузлов, диаметром до 4,0

см. С диагнозом: «Рак средне- и нижнегрудного отделов пищевода (аденокарцинома)» Т3-4, Nx, M1 15.11.2001 г. ему выполнена хирургическая операция (М.Б.Скворцов) – субтотальная резекция пищевода из абдомино-цервикального доступа с лимфодиссекцией и одномоментной заднемедиастинальной пластикой целым желудком, проведенным через заднее средостение, с анастомозом на шее. Приводим фрагменты из протокола операции: Верхняя срединная лапаротомия. Метастазы в печени и др. органах пальпаторно и визуально не выявлены. Мобилизована левая доля печени, выполнена сагиттальная диафрагмотомия по А.Г.Савиных. Выявлено, что желудок втянут в средостение в виде трубки, переходящей далее в пищевод. В средостении над диафрагмой выявлен грубый перизоофагит, склерозирующий медиастинит. Псевдопищевод и далее пищевод мобилизованы через рассеченную диафрагму в средостении до бифуркации трахеи вместе с опухолью и окружающей клетчаткой. Затем мобилизован желудок с сохранением правых сосудов (а. gastrica dextra et a. gastroepiploica dextra). Пальцевая пилородилатация. Левосторонняя цервикотомия. Шейный отдел пищевода выделен, мобилизован сверху до бифуркации трахеи, далее весь пищевод вместе с лимфатическими узлами средостения выделен, мобилизован полностью с 2 сторон, пересечен на шее – на уровне щитовидного хряща, низведен в живот, отсечен от желудка и удален вместе с малым сальником. Образовавшийся дефект стенки желудка в месте пересечения пищевода ушит послонным аппаратным – на слизистую и рядом узловых серозно-мышечных швов, которые были продолжены книзу и ими перитонизирована малая кривизна желудка, десерозированная при удалении малого сальника. За верхушку дна желудка без натяжения проведен через заднее средостение на шею, фиксирован к предпозвоночной фасции. Наложен пищеводно-желудочный анастомоз 2-рядным швом – непрерывный шов слизистой и ряд мышечно-серозно-мышечных узловых швов с образованием антирефлюксного клапана. Проведен назогастральный зонд. Верхушка желудка ниже соустья циркулярно фиксирована к тканям шеи. Шейный доступ расширен кзади влево. Мобилизован и высечен конгломерат вирховских надключичных левосторонних лимфатических узлов с отсечением их от грудного лимфатического протока с перевязкой последнего.

Гемостаз. Ревизия ран. Ушита несколькими швами диафрагма, фиксирована к куполу диафрагмы левая доля печени. В связи с проблематичным гемостазом в зоне селезенки там оставлен тампон с трубкой. В плевральные полости – дренажи. Раны брюшной стенки и шеи послойно ушиты с оставлением у анастомоза резинового выпускника, выведенного через отдельный разрез. Ас. Наклейки.

ПРЕПАРАТ (рис. 2): Удален пищевод и псевдопищевод длиной 14 см, (расстояние между точками пересечения 22 см) вместе с клетчаткой и лимфоузлов средостения и малым сальником. Отдельно – конгломерат шейных лимфоузлов из левой надключичной области, лимфоузлов из малого сальника, из средостения. Опухоль длиной 11-12 см прорастает все



Рис. 2. Препарат пищевода, удаленного вместе с клетчаткой, лимфоузлами средостения и малым сальником 15.11.2001 г. у больного К.В.М., 68 л. Опухоль прорастает все слои пищевода на протяжении 2/3 препарата. Нижняя треть препарата представлена слизистой желудочного типа с характерной продольной складчатостью, цветом и рисунком поверхности (пищевод Барретта).

слои пищевода на протяжении средней и нижней 2/3 препарата, но препарат отсечен в средостении «чисто» – без оставления там фрагментов опухоли. Нижняя треть препарата снаружи представлена вытянутой в виде трубки стенкой желудка, она покрыта брюшиной на протяжении 4см. На разрезе – на заднелевой стенке органа – изъязвленная опухоль длиной 11 см. с мелкобугристой поверхностью и инфильтративным ростом. Верхняя половина слизистой макроскопически – пищеводная, линия пищеводно-желудочного перехода – посередине препарата, ниже нее рядом с опухолью – остатки слизистой желудка с продольными складками. Опухоль – выше и ниже 3-линии по 4-5 см вверх и вниз.

Заключение: Короткий пищевод Барретта, опухоль в пищеводе Барретта (аденокарцинома).

ПГЗ № 55012 от 21.11.2001 года (удаленный пищевод) – умеренно-дифференцированная аденокарцинома с изъязвлениями и инвазией в мышечный слой. В краях резекции роста опухоли не обнаружено. ПГЗ № 55012 (три надключичных лимфатических узла) – лимфоидная ткань с метастазами аденокарциномы.

Послеоперационный период без осложнений, в удовлетворительном состоянии выписан 06.12.2001 г. с рекомендацией ежегодного наблюдения в клинике. Учитывая наличие отдаленных метастазов в надключичные лимфоузлы, мы считали операцию паллиативной. Диагноз после операции: **Рак средне- и нижнегрудного отделов пищевода (аденокарцинома) Т3 N0 M1.** По отечественной классификации (13) рак пищевода у К-на В.М. следует отнести к IV стадии.

После выписки больной направлен в ИООД, где был осмотрен специалистами, ими было принято решение о нецелесообразности проведения химиолучевой терапии (со слов больного).

При первом плановом обследовании в 2002 году (через 2 месяца после операции) у больного выявлена стриктура пищеводно-желудочного анастомоза. По этому поводу он был госпитализирован в отделение торакальной хирургии 24.01.2002 года, и ему 28.01.2002 г. и 30.01.2002 г., а также 29.03.2002 г. выполнено три сеанса бужирования пищеводно-желудочного анастомоза – через сужение свободно проходит тубус эзофагоскопа Шторца с наружным диаметром 16 мм и буж №40. С положительной динамикой выписан. С тех пор дисфагии не отмечает. Осматривался ежегодно через 9-12 месяцев.

Через 1,5 года после операции у больного появилась правосторонняя косяя пахово-мошоночная грыжа, по поводу которой ему (МК № 751, пост. 12.01.2004 г.) 14.01.2004 г. произведена операция (М.Б. Скворцов) – герниотомия с пластикой по Бассини-Постемпскому. Операция прошла без осложнений, рецидива нет.

В мае 2005 года при очередном плановом осмотре был выявлен увеличенный лимфоузел в левой надключичной области. После пункции под контролем УЗИ и гистологического исследования узла (ПГЗ №30619 – 30624) в нем выявлен метастаз низкодифференцированного рака солидного строения, не исключается плоскоклеточного. Был вновь госпитализирован в торакальное отделение 10.05.2005 г. А 11.05.2005 года ему была выполнена операция – удаление метастатически измененного надключичного лимфатического узла и прескаленной клетчатки слева. Приводим протокол операции: Левосторонняя цервикотомия по заднему краю кивательной мышцы с пересечением т. *otohyoideus sinister*. В надключичной области выявлен плотный лимфатический узел до 2 см в диаметре, он сращен с окружающей клетчаткой, исходящей в виде небольшого конгломерата снизу из заднего средостения. Произведено удаление л/у вместе с прилежащей к нему прескаленной клетчаткой. Рана ушита. Повязка. ПГЗ № 30619 – 30624 от 12.05.2005г.: В лимфоузле метастаз опухоли из крупных округлых клеток, формирующих солидные пласты, с наличием патологических митозов, в пластах определяются редкие клетки с эозинофильной цитоплазмой. В паранодальной клетчатке опухолевый эмбол. Заключение: в лимфоузле метастаз низкодифференцированного рака солидного строения, не исключается плоскоклеточного. В клетчатке в одном из сосудов выявлен опухолевый эмбол.

В удовлетворительном состоянии на 7-е сутки выписан и направлен в ИООД, где с 04.07.2005 г. по 05.08.2005 г. прошел курс лучевой терапии на шейно-надключичные лимфатические узлы РОД – 2гр, СОД – 44 гр. Химиотерапевтическое лечение не проводилось.

К-н В.М. 77 лет, ежегодно проходит контрольное обследование.

дование в отделении торакальной хирургии ОКБ и в центре хирургии пищевода. Осмотрен 30.12.2010 г. В настоящее время он жалоб не предъявляет, общее состояние удовлетворительное, питается дома со всеми за общим столом. Дисфагии нет. Особых диетических ограничений не придерживается. Голос ясный – как и до операции. Движения шеи не нарушены. Потерю в весе не отмечает, физиологические отправления в норме. Много лет после операции работал на прежней работе ведущим инженером. В настоящее время работает главным инженером проекта и на лодочной станции. Ежегодно проходит обследования в ОКБ – ФГС, рентгенологические исследования, по возможности МС КТ. Об-но: удовлетворительной упитанности, вес = 69 кг, кожные покровы обычной окраски и влажности, тургор сохранен. На шее и в др. доступных местах лимфоузлы не увеличены, грудная клетка правильной формы, дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот обычной формы, послеоперационные рубцы – тонкие, линейные, подвижны. Передняя брюшная стенка активно участвует в акте дыхания, не напряжена, не болезненна, патологические образования не пальпируются, патологических выпячиваний нет.

Заключение ФГС от 10.12.2009 г. – Вход в пищевод свободен, слизистая розовая, ровная, ПЖА расположен на 20 см от резцов, его просвет широкий, слизистая пищевода переходит в слизистую желудка в виде тонкой, ровной линии. В просвете желудка минимум пенистой слюны, слизистая бархатистая, розовая, ровная, складки продольные. Привратник на расстоянии 45 см от резцов, раскрыт, перистальтирует вяло. Рефлюкса желчи нет. ЗАКЛ: оперированный пищевод. Пищеводно-желудочный анастомоз. Искусственный пищевод из желудка. Патологии в грудном желудке не выявлено.

УЗИ брюшной полости от 09.12.2009: ЭХО – структурной патологии в осмотренных органах не выявлено.

Рентгеноскопия пищевода и желудка от 11.06.2010 г. (рис. 3): Акт глотания не нарушен. Глотка и шейный отдел пищевода проходимы, не изменены. Пищеводно-желудочный анастомоз расположен на уровне Т-1, просвет ПЖА более 1 см. Проходимость ПЖА хорошая. Грудной желудок – в заднем средостении. Объем желудка обычный, натощак содержит немного слизи. Складки слизистой прослеживаются во всех отделах, умеренно расширены. Привратник расположен под диафрагмой, свободно проходим. Эвакуация из желудка начинается сразу. Луковича ДПК не деформирована. Петля ДПК обычной ширины, хорошо проходима для контраста. Рельеф слизистой ДПК обычного вида. Контрастируются неизменные проксимальные петли тонкой кишки. Заключение

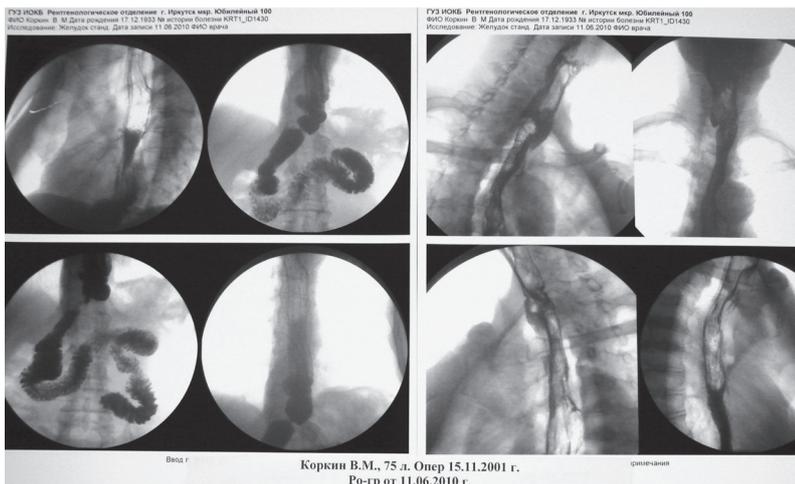


Рис 3. Рентгенограммы искусственного пищевода из целого желудка, проведенного через заднее средостение, с пищеводно-желудочным анастомозом на шее от 11.06.2010 г. у К-на В.М., 75 л. Виден широкий шейный отдел пищевода, ПЖА на шее, «грудной желудок» в виде неширокой трубки, по диаметру сопоставимой с шириной тали позвонков – не шире их. Эвакуация из желудка наступает сразу же.

рентгенолога: состояние после резекции пищевода с заднедиафрагмальной пластикой целым желудком с удовлетворительной функцией ПЖА на шее и удовлетворительной эвакуаторной функцией внутригрудного желудка.

МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости от

04.12.2009 г.: Грубой костной патологии в зоне сканирования не выявлено. Легочная паренхима с обеих сторон обычной воздушности, полей патологической денситометрии не выявлено. Бронхиальные разветвления визуализируются до субсегментов, проходимы. В заднем средостении визуализируется трансплантированный желудок. Сердце и сосудистые структуры без особенностей. Лимфоузлы средостения не увеличены. Жидкости в плевральных полостях нет. Печень однородной структуры. Поджелудочная железа не изменена. Селезенка, почки не изменены. Заключение: признаков опухолевого роста и метастазирования нет.

Больной был продемонстрирован (заочно) в г. Томске 02.12.2008 г. на конференции сибирских хирургов, посвященной 120-летию А.Г. Савиных и 29.09.2010 г. на заседании Иркутского областного научного общества хирургов. Критических замечаний по тактике хирургической операции и дальнейшему ведению больного не было.

У обоих вышеописанных больных резекция пищевода из АЦД с одномоментной пластикой целым желудком, проведенным через заднее средостение, с анастомозом на шее выполнена как бы вопреки современным взглядам на ее целесообразность, т.е. как паллиативная, поскольку местное распространение опухоли соответствовало III ст., метастазы в отдаленные лимфоузлы свидетельствовали о запущенности болезни и были расценены как признаки IV ст.

Наши интраоперационные, а также приведенные клиничко-анатомические наблюдения [26] указывают на то, что абдоминоцервикальная резекция пищевода с визуальным контролем средостения во время операции не приводит к оставлению внутримедиастинальных метастазов в лимфоузлах, хотя следует признать, что это положение является дискуссионным.

Обоим больным во время операции через нос, глотку и анастомоз в трансплантированный желудок был введен зонд, который в первые 24-48 часа позволяет нам осуществлять декомпрессию желудка. Спустя 24 ч он позволяет начать вводить в желудок жидкость в пределах 500-800 мл за сутки, а через 48 час. – начать дозированное зондовое питание в трансплантированный желудок в объеме 800-1300 мл и далее по 1500-2000 мл/сут. с постоянным контролем возможного возникновения внутрижелудочной гипертензии до тех пор, пока не исчезнет опасность возникновения несостоятельности швов ПЖА на шее (НША). Зонд удаляем на 8-9 сутки после рентгеновского контроля с воднорастворимым контрастом, а при возникновении НША, что бывает редко – примерно у 10% больных, зонд удерживаем в желудке для кормления до заживления анастомоза и прекращения истечения из него содержимого желудка (обычно еще 10-15 дней). Энтеральное питание после операции – важный лечебный фактор и введенный на операционном столе назогастральный зонд позволяет осуществить его, не прибегая к наложению еюностомы для питания, как это предлагают некоторые авторы [35]. Мы видим, что это возможно технически, нетяжело переносится больными и не приводит к осложнениям.

При недостаточной длине или натяжении желудочного трансплантата мобилизация 12-перстной кишки по Кохеру – Сенцилло-Явербаум позволяет сместить желудок вверх вместе с ДПК без дополнительного пересечения питающих сосудов. Циркулярная фиксация верхушки трансплантата к тканям шеи предотвращает натяжение швов анастомоза и их несостоятельность, а при возникновении частичной несостоятельности соустья эти швы предотвращают попадание содержимого желудка в средостение. Одномоментное с наложением анастомоза формирование антирефлюксного клапана позволяет избежать в дальнейшем рефлюкса из желудка в пищевод и связанных с ним последствий. Для профилактики нарушения эвакуации из желудка и возникновения пилороспазма, как правило, бывает достаточно применяемая нами пилородилатация, или «пальцевая пилородигитоклазия» по терминологии Б.И. Мирошникова и К.М. Лебединского (2002), при выраженной ригидности или гиперплазии привратника мы

применяем пилоропластику (наблюдение 3). Удаление малого сальника и скелетизация малой кривизны желудка, будучи важной онкологической составной частью операции, как у описанных наших больных, так и у целого ряда других, не привела и в дальнейшем не приводила к нарушению жизнеспособности желудочного трансплантата.

У обоих больных (наблюдения 1 и 2) эндоскопически выявлен рак в укороченном пищеводе с явно отсутствующей замыкательной функцией кардии и визуальными признаками метаплазии слизистого пищевода со смещением зубчатой линии вверх на 5-6 см от зоны второго жома. Ниже зубчатой линии «слизистая пищевода» видоизменена и внешне больше походит на слизистую желудка с выраженной продольной складчатостью. При осмотре препарата удаленного пищевода мы видим вытянутую вверх трубку из стенки желудка, покрытую брюшиной (рис. 1, 2). Такое состояние нижнего отдела пищевода мы называем псевдопищеводом, у его дистального края обычно на расстоянии 38-40 см располагается видимая на глаз при ФГС зона «второго жома», которую врачи-эндоскописты обозначают как «кардиальный жом». На препаратах удаленного пищевода мы макроскопически в этой зоне никакой мышечной структуры в виде жома не находили ни у этих двоих больных, ни у многих других, которым резецировали пищевод в аналогичных ситуациях при раке и при пептических стриктурах, и морфологи его в этом месте не описывают при гистологическом изучении препаратов как у этих, так и у многих других больных (рис. 1 и 2).

Параэзофагеальная ГПОД, короткий пищевод, недостаточность «кардиального жома» и желудочно-пищеводный рефлюкс, описанные рентгенологами до операции, привели к рефлюкс-эзофагиту с последующей метаплазией пищевода по типу Барретта (наблюдения 1, 2), что предшествовало появлению РП. Наличие метаплазии слизистого слоя в нижней части удаленного пищевода, макроскопические признаки метаплазии слизистой пищевода на уровне опухоли и ниже нее в пищеводе (наблюдение 1) указывают на существование синдрома Барретта еще до возникновения опухоли.

Укорочение пищевода, выявленное нами при гастроскопии у больных с коротким пищеводом, синдромом Барретта, подтверждено осмотром во время операции (наблюдения 1 и 2) и тем, что препарат удаленного пищевода существенно короче (на 8 и 9 см), чем расстояние между точками пересечения пищевода. Следовательно, это укорочение пищевода, сопутствующая ему недостаточность кардиального жома и следующий за ними рефлюкс-эзофагит с трансформацией в пищевод Барретта (ПБ) являются надежными эндоскопическими признаками для постановки диагноза ПБ. Эта ситуация, выявляемая у других больных, гораздо раньше – еще до появления дисфагии и образования рака – с большой долей вероятности должна расцениваться как предрак, на что ряд современных авторов так же, как и мы, обращают серьезное внимание [3].

Современное понимание синдрома Барретта, локализация опухоли у обоих больных в зоне сегмента Барретта подтверждают распространённое предположение, что метаплазия пищевода послужила толчком к образованию опухоли (плоскоклеточный рак, аденокарцинома).

Больные после резекции пищевода по поводу рака с одномоментной пластикой целым желудком нуждаются в систематическом наблюдении (наблюдение 2), обследовании и по показаниям – коррекции при возникающих осложнениях (отдаленные метастазы и др.).

По существующим критериям у обоих больных была выполнена так называемая «паллиативная» субтотальная резекция пищевода из АЦД при подтвержденной IV стадии рака пищевода у второго больного и, вероятно, у первого. Она привела к длительному выздоровлению с удовлетворительным качеством жизни у обоих больных в течение 9 лет. Это позволяет нам считать данную методику операции приемлемой при раке пищевода. Принять решение о ее выполнении можно в процессе операции при обнаружении благоприятной анатомо-хирургической ситуации в средостении после ревизии из брюшной полости. Следовательно, оба наблюдения свидетельствуют о том, что современные критерии неоперабельности РП несовершенны и дальнейшая их интерпретация должна проходить уже с учетом этих двух наших наблюдений, поскольку операции у обоих по существующим критериям должны были считаться нерадикальными, а в действительности оказалось иначе.

Сужение пищеводно-желудочного анастомоза на шее

(наблюдение 2) возникло через 3 месяца после операции. По-видимому, причиной его послужили технические особенности или погрешности при наложении соустья. Оно было компенсировано тремя сеансами бужирования анастомоза и оказалось эффективным на протяжении 8,5 лет. Мы полагаем, что такие стриктуры следует называть первичными и бужировать их нужно как можно раньше – сразу же после их выявления. Аналогичную тактику предлагают и М.В. Ogringer и соавт. (2007) и, как и мы, добиваются успеха.

Совместное ведение больного торакальным хирургом и онкологами, когда удаление отдаленных метастазов на шее с последующим локальным облучением позволило получить удовлетворительный результат не только с функциональной, но и с онкологической позиции, подтверждает необходимость и целесообразность такой интеграции.

При КТ средостения до операции (набл. 2) признаки метастазов в лимфоузлы не выявлены. И, несмотря на то, что ряд параэзофагеальных узлов были удалены во время операции, метастазы в них не были найдены. Дальнейшее течение подтвердило отсутствие метастазов в параэзофагеальных лимфоузлах, что подтверждает надежность КТ-диагностики средостения до операции и сравнительную надежность технологии операции.

У обоих больных (наблюдения 1 и 2) продолжительность операции не превышала 2-2,5 часа, что позволяет нам говорить о сравнительно легкой переносимости операции и ее «минимальной» травматичности.

Отдаленный результат и качество жизни после хирургической операции при РП во многом зависят от качества и методики выполненной операции. Резекция пищевода из АЦД с пластикой целым желудком, (наблюдение 1) вполне выполнила поставленную задачу. Следовательно, состояние отдельных больных после операции может быть вполне компенсированным и много лет не требует проведения лечебных мероприятий (наблюдение 1), а при появлении осложнений, выявляемых при регулярном наблюдении и медицинской коррекции, выполненной по показаниям, она также может приводить к длительному хорошему результату (наблюдение 2).

Очевидно, что продолжительность жизни после операций по поводу РП как в нашей стране, так и за ее рубежами оставляет желать лучшего. Обсуждаются вопросы лечения *синхронных раков* – в принципе лечение должно быть оперативным [8]. Обсуждения тактики лечения метакрального рака легкого в отдаленном периоде после оперативного лечения РП мы не встретили. С этих двух позиций, а также с позиции оценки качества жизни после пластики пищевода целым желудком считаем целесообразным привести наше следующее наблюдение.

Наблюдение 3. К-о А.Л., 53 г. Житель г. Иркутска. Поступил 06.09.1984 г. с жалобами на дисфагию. Приводим краткую выписку из истории болезни. Дисфагия появилась за 1 месяц перед поступлением. За этот месяц потерял в массе около 10 кг (масса 55 кг при росте 170 см). При рентгенологическом исследовании в пищеводе выявлена опухоль, ее верхний край – на уровне Т7-8, протяженность 9-10 см. При ФГС верхний край опухоли выявлен на расстоянии 25 см от резцов. Операция от 20.09.1984 г. (М.Б. Скворцов). Эндотрахеальный наркоз. Верхняя срединная лапаротомия. Метастазы в лимфоузлах брюшной полости пальпаторно и визуально не выявлены. В печени и в воротах ее метастазов нет. Желудок мобилизован полностью с сохранением правой желудочной и правой желудочно-сальниковой артерий и односторонней вены. При мобилизации кардиального отдела отмечена короткая желудочно-селезеночная связка, при пересечении коротких сосудов была повреждена капсула селезенки, кровотечение остановлено не удалось, селезенка удалена. Левая желудочная артерия пересечена тотчас после деления чревного ствола. Пилоропластика по Микуличу. Рана брюшной стенки послойно ушита наглухо. Больной повернут на левый бок. Правосторонняя передне-боковая торакотомия в 4 межреберье. На 3 см ниже дуги непарной вены обнаружен верхний край плотной бугристой малоподвижной опухоли в пищеводе, которая прорастает в медиастинальную плевру. Вскрыто средостение. С техническими трудностями пищевод мобилизован вместе с опухолью, клетчаткой и участком медиастинальной плевры. В рану через пищеводное отверстие диафрагмы из брюшной полости извлечен желудок. Пищевод отсечен от желудка. Просвет ушит послойным аппаратным и ручными узловыми шелковыми швами. Вверху пищевод пересечен на 7 см выше верхнего края

опухоли. Наложен пищеводно-желудочный анастомоз, конец пищевода в переднюю стенку дна желудка: вначале желудок фиксирован к пищеводу двумя парами швов-держалок, затем узловыми швами сшиты слизистые слои пищевода и желудка, потом серо-мышечный слой желудка с мышечным слоем пищевода. Затем желудок сзади и по бокам фиксирован к пищеводу выше соустья для создания антирефлюксного клапана. Медиастинальная плевра ушита на уровне анастомоза и далее к низу до уровня правого главного бронха. Желудок помещен в средостение. Рана грудной стенки послойно ушита с оставлением дренажной трубки в плевральной полости. Препарат: резецированы грудной и абдоминальный отделы пищевода. Верхний край резекции – на 7 см выше верхнего края опухоли. В стенке пищевода – твердая, бугристая опухоль, прорастающая слизистый и мышечный слои, сращена с медиастинальной плеврой. Опухоль циркулярная, на разрезе – белая, хрящевой плотности, отдельно – лимфоузел из кардии желудка. Селезенка с поврежденной капсулой в области ворот ее. Описание морфологов: № 26158 – 63 от 21.09.1984 г. Пищевод с опухолью 6,5 x 5 см, слизистая серо-розового цвета. Опухоль в виде муфты толщиной 1,5 см желто-серого цвета, протяженность 4 см. Гистологическое заключение – плоскоклеточный ороговевающий рак.

Послеоперационный период осложнился правосторонней плевроневмонией. Выписан 16.10.1984 г. – на 26-е сутки.

После операции больной ежегодно обследуется в клинике. Проводится контроль общего состояния, состояния пищевода и грудного желудка, состояния легких и средостения путем рентгенологического исследования грудной клетки, пищевода, желудка, фиброэзофагогастроскопии, ригидной эзофагоскопии, по показаниям дважды проведено бужирование пищеводно-желудочного анастомоза, выполнялись общеклинические исследования. В условиях стационара торакального отделения корректируется общее состояние, по поводу эзофагита, анастомозита, симптомов агастральной астении. Проводится курсами инфузионная терапия водно-электролитными и глюкозированными растворами, белковыми препаратами и др. Постоянно корректируются режимы питания и труда. Больной много лет работал на прежней работе, затем сторожем.

В 1989г., в 1994 и в 1999 гг. К-о А.Л. демонстрирован на заседаниях научного общества хирургов г. Иркутска и Иркутской области. Критических замечаний по оперативной тактике и ведению больного не было.

В феврале 2006 г. в возрасте 74 лет К-о А.Л. проходил очередное лечение и обследование, при котором был выявлен рак нижней доли левого легкого (МК. № 1347), по поводу которого ему 08.02.2006 г. выполнена операция (М.Б. Скворцов) – левосторонняя нижнедолевая лобэктомия, лимфодиссекция. Приводим фрагменты из протокола операции. Эндотрахеальный наркоз. Левосторонняя передне-боковая торакотомия в 5 межреберье. Вытота нет. Метастазы в плевральной полости и в средостении не определяются. В нижней доле пальпируется плотная опухоль с инфильтрацией до 8 см в диаметре. Доля мобилизована путем раздельной перевязки нижней вены и ее ветвей, артериальный ствол перевязан, прошит, пересечен. Нижнедолевой бронх выделен, прошит аппаратным швом и отсечен. Нижняя доля удалена. На культю бронха наложены дополнительные ручные швы по Sweet. Вскрыто средостение рассечением медиастинальной плевры ниже и выше корня легкого. Удалена клетчатка, содержащая несколько увеличенных и мелких лимфоузлов. Культя бронха укрыта подшиванием к ней лоскута медиастинальной плевры. Гемостаз четкий. Легкое расправляется удовлетворительно. Два дренажа в плевральную полость. Рана грудной стенки послойно ушита. Асептическая наклейка.

ПРЕПАРАТ: Удалена нижняя доля и клетчатка средостения с увеличенными и мелкими лимфоузлами. В толще доли по задней поверхности определяется опухоль (рис. 4-Б) с диаметром инфильтрации до 8 см, на разрезе – детрит, признаки нагноения. В бронхе базальной пирамиды и далее в сегментарных определяется мелкобугристая обтурирующая опухоль, крошится при дотрагивании. Расстояние от края опухоли до линии отсечения бронха не менее 2 см (рис. 4-А). **Патоморфол. исследование:** – доля легкого, 263 г., в 2,5 см от края резекции опухоль с экзо- и эндофитным ростом 3,5 x 3 x

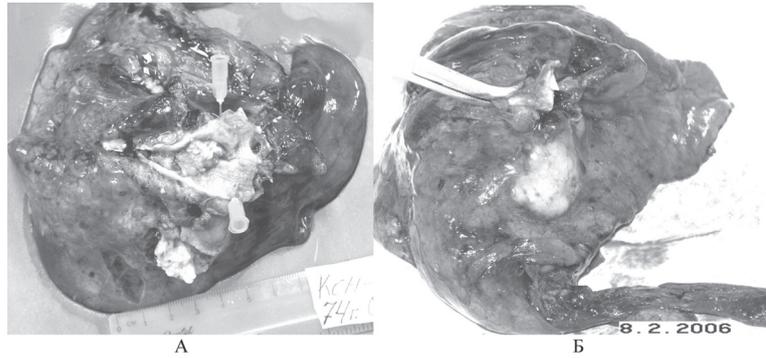


Рис. 4. Препарат нижней доли левого легкого, удаленной 08.02.2006 г.у 6-го К-о А.Л., 74 л. Описание в тексте.

2,5 см, с фокусами некроза, плевру не прорастает, в просвете бронхов – густая мокрота. Гистологическое заключение: № 8495 – 8523 от 09.02.2006 г. – Центральный низкокодифференцированный плоскоклеточный рак нижней доли левого легкого T2N0G3, по краю резекции рост опухоли отсутствует, 6 лимфоузлов без признаков метастатического поражения. Хронический бронхит, эмфизема, пневмосклероз.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан 27.02.2006 г.

На очередное плановое лечение и обследование К-о А.Л. поступил 19.02.2007 г., в результате обследования выявлен периферический рак нижней доли правого легкого. По этому поводу ему после предоперационной подготовки 14.03.2007 г. произведена еще одна операция (П.И. Сандаков) – резекция нижней доли справа, ушивание дефекта дна желудка. Приводим краткую выписку из протокола операции. Эндотрахеальный наркоз. Доступ в плевральную полость по 5 межреберью. Выражен рубцово-спаечный процесс. Тупым и острым путем нижняя доля выделена из спаек. В 6-м сегменте субплеврально обнаружен метастаз до 2 см в диаметре. Отсечен с фрагментом легкого аппаратом фирмы «Autosuture». При выделении верхней доли из сращения по задней поверхности легкого произошло повреждение передней стенки желудочного трансплантата. Дефект стенки желудка до 3 см. Трансплантат мобилизован. Дефект ушит двухрядным швом. Аэрозтаз прошиванием дефектов паренхимы. Счет салфеток. Дренаживание плевральной полости. Ушивание раны. ПГЗ: Фрагмент ткани легкого 7 x 3,5 x 3 см – серая ткань, по одному из краев – скобки. Ткань легкого с фокусом роста умеренно-дифференцированного плоскоклеточного рака (метастаз) и 2 фрагмента серо-бурой ткани представлены участками висцеральной плевры с легочной паренхимой с фокусами роста плоскоклеточного рака.

Послеоперационный период осложнился остеомиелитом грудных концов 5-6 ребер справа с образованием гнойного свища в этой области.

Поступил вновь 28.06.2007 г. (ист. б-ни № 16173). Диагноз: Остеомиелит передних отрезков 5 – 6 ребер справа. Свищевая форма. Операция – 03.07.2007 г. (Е.В. Нечаев) – Резекция передних отрезков 5-6 ребер справа с иссечением свища грудной стенки. Свищ иссечен вместе с деструктивно измененными концами ребер. ПГЗ: № 54225-33 от 04.07.2007 г. В иссеченных тканях размером 4,5 x 3 x 2,5 см – множество фрагментов ребер, свищевой ход длиной 2,7 см. Гистологически: 1) Стенка свища представлена грануляционной и плотной соединительной тканью с выраженной инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами и гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел, сосуды с признаками воспалительной васкулопатии. 2) Фрагменты гиалинового хряща и губчатой кости со склерозом межкостных балок. Заключение: морфологические признаки соответствуют клиническому диагнозу. Признаков опухолевого роста не выявлено.

Выздоровление, выписан 17.07.2007 г.

На очередное ежегодное лечение по поводу дисфагии К-о А.Л., 79 л. поступил 18.05.2010 г. по направлению одной из городских поликлиник. Диагноз при поступлении: Основное заболевание: Рак среднегрудного отдела пищевода. Состояние после субтотальной резекции пищевода с одномоментной пластикой целым желудком по Льюису (в 1984 г.). Дисфагия 1 ст. Сопутствующее заболевание: Центральный рак нижней доли левого легкого T2N0M1. 2B стадия, 4 клиническая груп-

на. Метастаз в нижнюю долю правого лёгкого (2007 г.).

Жалобы на умеренно выраженную слабость. Чувство затрудненного прохождения пищи по пищеводу во время еды.

При поступлении 18.05.2010 г. Общее состояние удовлетворительное. Активен. Тургор кожи нормальный. Не истощен, питание несколько понижено. Рост 168 см, масса 65 кг (в первые годы наблюдения рост был 170 см, непосредственно перед первой операцией масса 55 кг – потерял за время болезни более 10 кг, затем масса увеличилась и в последние 10 лет колеблется от 68 до 65 кг). Периферические лимфоузлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы, при дыхании симметрична. Кожные рубцы после перенесенных операций тонкие, линейные, подвижны, свищей нет. Дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный, АД 140/80 мм рт.ст., пульс 100/мин. Живот не вздут, не напряжен, при пальпации безболезнен. Печень не увеличена.

Биохимические анализы от 19.05.2010 г.: общий белок 76 г/л, общий билирубин –14,1 мкмоль/л, глюкоза 5,6, мочевины 7,5, креатинин 0,11, холестерин 6,0 ммоль/л, амилаза 58 МЕ/л. Спирография от 25.05.2010 г. – функция внешнего дыхания не нарушена. ЭКГ от 19.05.2010 г. – синусовый ритм, 70 /мин., Нормальное положение электрической оси, преобладание потенциалов левого желудочка.

На рентгенограмме грудной клетки от 19.05.2010 г. (рис. 5) выявлены изменения соответствующие перенесенным операциям – легкие уменьшены в объеме с обеих сторон, без патологических теней. Легочной рисунок умеренно усилен за счет сосудистого компонента. При рентгеноскопии пищевода и желудка от 20.05.2010 г. (рис. 6) шейный и верхнегрудной отделы пищевода свободно проходимы, просвет не изменен. Средняя и нижняя трети пищевода резецированы, ПЖА – в средостении на уровне бифуркации трахей, просвет его умеренно сужен до 0,7 см на протяжении 1 см. Контрастное вещество обычной консистенции проходит свободно. Желудок – в заднем средостении, среднего объема, натощак пуст. Выходной отдел желудка – над диафрагмой. Привратник свободно проходим, эвакуация начинается сразу. ДПК и проксимальные отделы тощей кишки – в пределах нормы. Заключение: Состояние после резекции пищевода с пластикой желудка по Льюису. Умеренно выраженный стеноз ПЖА. И у этого больного ПЖА в груди свободно проходим, «грудной желудок», как и у предыдущего, в виде неширокой трубки, по диаметру сопоставимой с шириной тени позвонков. Эвакуация из желудка наступает сразу же, что отчетливо видно на представленных рентгенограммах.

В связи с отмеченной при поступлении дисфагией и для решения вопроса о бужировании умеренно выраженного стеноза анастомоза больному 27.05.2010 г. выполнена ФГС: Под местной анестезией лидокаином гастроскоп проведен на 80 см. Вход в пищевод свободен, слизистая пищевода бледно-розовая, складки сглажены, перистальтика правильная. На расстоянии 24 см от резцов выявлен пищеводно-желудочный анастомоз, он округлый, диаметром до 2 см, линия пищеводно-желудочного перехода ровная, четкая, в просвете желудка небольшое количество жидкости с примесью желчи. Слизистая желудка розовая, бархатистая, складки ориентированы продольно, высотой до 0,5-1 см, перистальтика

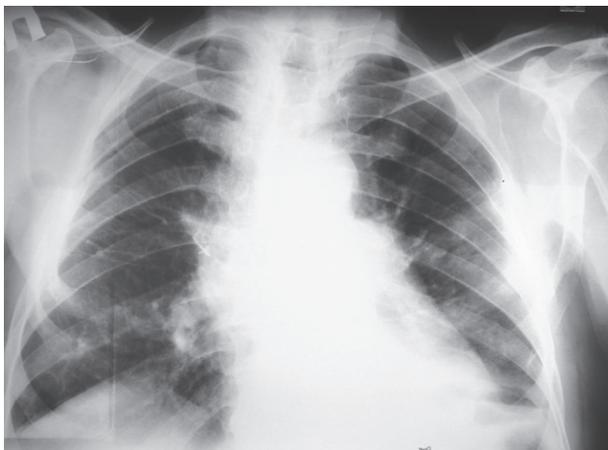


Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки больного К-о А.Л., 79 лет от 19.05.2010 г. Описание в тексте.

ФКУ Колонника А. П Дата рождения 08.02.1931 № истории болезни 13552
Исследование: Желудок, сл. Дата записи 20.05.2010 ФКУ ФГО

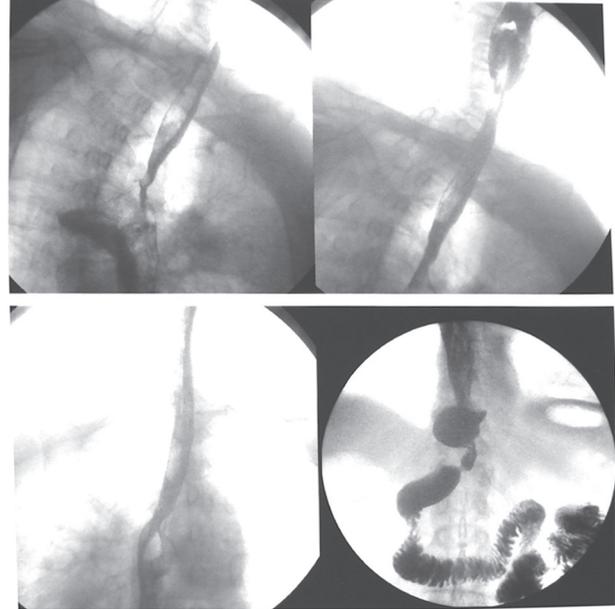


Рис. 6. Рентгенограмма пищевода, ПЖА, искусственного пищевода и ДПК больного К-о А.Л., 79 лет от 20.05.2010 г. Описание в тексте.

ваяя, волны поверхностные, медленные. Привратник – на 45 см от резцов, зияет, диаметр до 2 см. Умеренный дуодено-гастральный рефлюкс, ДПК – без особенностей. Заключение: оперированный пищевод. Нормально функционирующие эзофаго-гастроанастомоз и трансплантированный желудок. Признаков рецидива опухоли визуально не выявлено. В настоящее время со стороны пищевода и анастомоза патологии нет. Бужирование анастомоза не показано.

Находясь под прессингом опасности рецидива опухоли после операции, мы регулярно выполняли эндоскопические исследования пищевода и желудка и в предыдущие годы. При этом неоднократно отмечали переходящие изменения в пищеводе и в зоне анастомоза. Приводим фрагменты одной из ФГС – от 22.02.2007: Вход в пищевод свободен, пищевод обычного вида. ПЖА – на расстоянии 24 см от резцов, над анастомозом – умеренная гиперемия, поверхность «шершавая», анастомоз округлый, кайма его гиперемирована, диаметр до 2 см, рефлюкс из желудка не выражен. Слизистая грудного желудка розовая, бархатистая, складки выражены, высотой до 0,5 см, расправляются воздухом при раздувании. В просвете – жидкость с примесью желчи. Привратник на расстоянии 50 см, перистальтирует, раскрывается до 2 см в диаметре, выражен умеренный дуодено-гастральный рефлюкс, Слизистая ДПК без особенностей. Заключение: Нормальная функция ПЖА и привратника. Умеренный дуодено-гастральный рефлюкс. Дистальный эзофагит, анастомозит. Неоднократно брали биопсию, приводим наиболее характерное ПГЗ – от 25.01.2006 г. № 4565-4573 – когда решался вопрос об операции по поводу рака левого легкого: а) в проксимальном отделе желудка – фрагменты слизистой желудка с картиной хронического воспаления высокой степени активности с выраженной гиперплазией покровно-язочного эпителия с фокусами кишечной метаплазии и фокальной дисплазией 2 ст.; в области анастомоза – б) фрагменты слизистой желудка типа с фокусом перехода железистого эпителия в многослойный плоский с признаками хронического воспаления высокой степени активности; в) место перехода железистого эпителия в многослойный плоский с картиной хронического воспаления высокой степени активности с гиперплазией многослойного плоского эпителия. Настоящую картину можно расшифровать как дистальный эзофагит, анастомозит и гастрит проксимального отдела трансплантированного желудка. Дважды 24.10.2008 г. и 26.03.2009 г. на фоне такой картины при умеренно выраженной дисфагии пришлось бужировать анастомоз со взятием биопсии, поскольку рентгенологически были отмечены умеренно выраженные признаки стеноза ПЖА. Приводим протокол одной из от 26.03.2009 г. Ригидная эзофагоскопия. Внутривенный наркоз, диффузи-

онное дыхание. Трубка эзофагоскопа Шторца проведена на 35 см от резцов. Вход в пищевод свободный, просвет пищевода на всем протяжении ровный, достаточно широкий. На расстоянии 24 см определяется анастомоз. Слизистая по линии пищевода-желудочного перехода нечеткая, размыта, несколько гиперемирована, эзофагит минимален, трубка аппарата прошла свободно в грудной желудок. Слизистая последнего – характерного вида, розовая, ровная, бархатистая, в просвете умеренное количество содержимого – светлая жидкость с примесью желчи. Из зоны анастомоза взята биопсия. Заключение: оперированный пищевод. Признаков рецидива опухоли визуально не выявлено. Бужирование анастомоза не показано. ППЗ № 5015 от 27.03.2009 г.: представлен пласт многослойного плоского эпителия с эктазией венул и необильной лимфолейкоцитарной инфильтрацией, фрагменты грануляционной ткани с признаками выраженного хронического активного воспаления с участком эпителизации многослойным плоским эпителием. Гистологическое заключение: хронический язвенный эзофагит. Роста опухоли нет. Следовательно, дисфагия обусловлена переходящим эзофагитом, анастомозитом, которые могут приводить к дисфагии и требуют лечения.

Для контроля за бронхиальной системой регулярно выполняем бронхофиброскопию. 26.05.2010 г. на контрольной ФБС выявлена обычная культя левого нижнедолевого бронха, атрофический катаральный эндобронхит. По данным биопсии из культи бронха – опухолевого роста нет.

МСКТ грудной клетки от 19.05.2010 г (рис. 7). Левый гемиторак уменьшен в размерах. Верхняя доля компенсаторно вздута. В паренхиме левого легкого определяются мелкие,

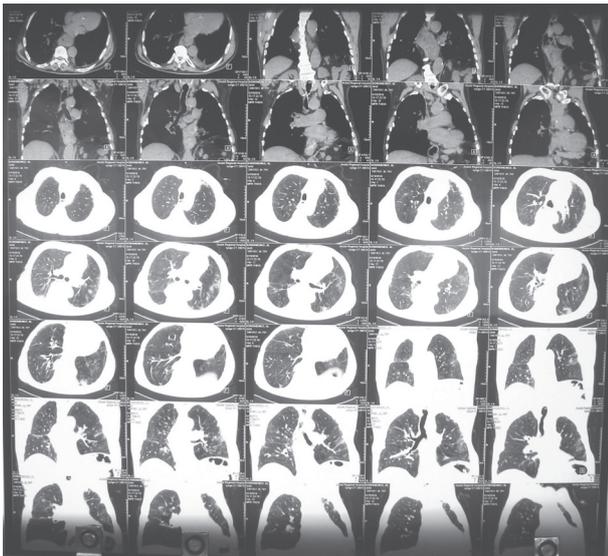


Рис. 7. Фрагменты мультиспиральной компьютерной томограммы грудной клетки больного К-о А.Л., 79 л. от 19.05.2010 г. Описание в тексте.

до 4 мм воздушные полости с тонкой стенкой, без содержимого, а также участки безвоздушной паренхимы за счет пневмосклероза. Визуализируется культя нижнедолевого бронха, верхнедолевой бронх прослеживается до субсегментов, нормального диаметра. Костальная плевра утолщена. Паренхима правого легкого обычной воздушности. Нижняя доля уменьшена в объеме за счет нижней доли. В паренхиме правого легкого также определяются мелкие воздушные полости без содержимого. Бронхиальное дерево визуализировано до субсегментов, бронхи нормального диаметра, не деформированы, устья свободны, просвет и проходимость их сохранены на всем протяжении. Междолевая плевра справа утолщена. Медиастинальные структуры смещены влево, с четкими контурами. Сердце не увеличено. Увеличенных лимфоузлов средостения не выявлено. Медиастинальная жировая клетчатка не инфильтрирована. Заключение: Послеоперационные изменения обоих лёгких, буллезная эмфизема, левосторонний пневмосклероз.

По данным эхосонаграфии от 27.05.2010 г. очаговых изменений в органах брюшной полости не выявлено. При МСКТ головного мозга (25.05.2010 г.) очаговой патологии не выявлено.

но. В отделении проведен курс общей инфузионной терапии растворами глюкозы, электролитов, белковыми препаратами. К концу лечения прошла дисфагия, существенно уменьшилась слабость, субъективно улучшилось общее состояние. Выписан 28.05.2010 г. с улучшением.

Таким образом, у больного после резекции пищевода с внутригрудным анастомозом периодически отмечаются явления дисфагии вследствие временами появляющихся эзофагита, анастомозита, ухудшение общего состояния, слабость, которые путем ежегодных курсов лечения приводят к улучшению состояния, восстановлению работоспособности, устраняют дисфагию и позволяют добиться многолетней компенсации с вполне удовлетворительным качеством жизни. Онкологическая ситуация в организме требует также постоянного контроля и при выявлении новых очагов необходимо прибегать к их коррекции, как это было дважды у нашего больного (наблюдение 3).

К вопросу о радикальности ТХЭ. Нами у 25 умерших после резекции пищевода по поводу рака из АЦД с одномоментной пластикой целым желудком, и умерших после операции, на вскрытии не обнаружено оставленных во время операции лимфоузлов с метастазами рака в брюшной полости, в средостении и на шее [26].

Мы при постоянном наблюдении не видели рецидива опухоли в зоне анастомоза на шее или в груди после выполненных нами резекций пищевода с пластикой целым желудком по поводу РП. Бужирование стенозов анастомоза по струне бужами больших диаметров с косым каналом на конце эффективно. Бужировать лучше в первые месяцы.

Ранняя диагностика РП в настоящее время маловероятна, а своевременный диагноз РП может быть установлен лишь при массовых осмотрах населения. У всех троих наших больных, выявленных спорадически, т.е. после появления клинических симптомов, продолжительность финальной стадии болезни была 1-2 месяца, за этот период у двоих отмечена значительная потеря в массе, заболевание диагностировано в III-IV ст.

Основным недостатком пластики пищевода целым желудком считают невозможность сформировать из него трансплантат достаточной длины, невозможность полноценно удалить лимфоузлы в зоне регионарного метастазирования по малой кривизне желудка и опасность некроза его верхушки при перемещении в купол плевральной полости или на шею [18]. Эти опасности, по-видимому, существуют, но встречаются весьма редко – в 0,3-0,8% наблюдений [27,44]. По нашим наблюдениям, целый желудок как трансплантат анатомически и функционально вполне пригоден для замещения удаленного пищевода (набл. 1-3). Нарушение его эвакуаторной функции вследствие разной степени выраженности пилороспазма может быть предотвращено пилородигитоклазией (набл. 1-2) или пилоропластикой (набл. 3).

Техника наложения пищевода-желудочного анастомоза на шее и в груди, приведенная нами в протоколах операций, внедрена в нашу клинику в 1972 г. В.И.Астафьевым [1] и используется нами более 38 лет на основе принципов, сформулированных выдающимися отечественными хирургами: А.Г. Савиных, Б.В.Петровским, А.А. Русановым, Ю.Е.Березовым и др. Они заключаются в следующем: 1) кровоснабжение сшиваемых органов должно быть достаточным, чтобы не было ишемии сшиваемых органов; 2) при создании соустья необходимо предотвратить натяжение швов анастомоза; 3) сшивать нужно однородные ткани послойно в два ряда. При этом мы всегда формируем антирефлюксный клапан, используя швы типа «салазочных» по Ю.Е. Березову. Наложённые таким образом швы обладают высокой надежностью и др. положительными свойствами [1], а антирефлюксный клинический эффект мы видим почти всегда как при шейной, так и при внутригрудной локализации анастомоза.

В резецированном пищеводе непрерывно происходят различные процессы от воспалительных до метаплазии (набл. 3), при внутригрудном пищевода-желудочном анастомозе они требуют коррекции и лечения как местного, так и общего, что, в конце концов, приводит к ремиссии.

В грудном желудке отмечали гастрит, эзофагит в резецированном пищеводе, анастомозит, которые проходят на фоне местного и общего лечения. Считаем, что не следует приписывать роль последнего. В шейном анастомозе, наложенном с созданием антирефлюксного клапана такие явления практически не встречаются (набл. 1 и 2).

Существует реальная опасность возникновения рака других локализаций (например, в легком) во всей полноте проявлений этого заболевания (набл. 3). А отдаленные метастазы могут проявлять себя через несколько лет после резецирующей операции (набл. 2). Описанные наблюдения подтверждают необходимость ежегодного осмотра оперированных больных с целью выявления таких осложнений в условиях квалифицированного медицинского учреждения.

Роль лечебного учреждения в совершенствовании и оптимизации лечения больных РП, несомненно, не укладывается в рамки существующих производственных обязанностей. Она гораздо шире. Так, для жителей г. Иркутска не составило большого труда являться регулярно на плановые осмотры и возникавшую при этом необходимость хирургической коррекции (набл. 2 и 3), для жителей других мест эта явка всегда сопряжена с рядом трудностей (набл. 1), поэтому образование Центра по лечению больных с заболеваниями пищевода, наделение его соответствующими полномочиями и его функционирование играют значительную роль в лечении раковых и неракковых больных, улучшении результатов реконструктивных операций на пищеводе и роль его должна возрастать.

В цитированной литературе имеются единичные сведения о функциональных результатах и качестве жизни в отдаленном периоде [16,40,44], не приводится система послеоперационной реабилитации, а В.И. Чиссов и С.Л. Дарьялова (2007) считают, что *диспансерное наблюдение* – регулярные осмотры после радикального лечения существенно не влияют на выживаемость [40]. Приведенные нами клинические наблюдения 2 и 3 свидетельствуют об обратном – о необходимости постоянного ежегодного обследования перенесших операцию и в случае выявления у них осложнений, проводить им лечение. Интервал между осмотрами в течение 1 года вполне достаточен и позволяет без опоздания своевременно выявить возникающее осложнение и по возможности радикально скорректировать его.

Систематическое ежегодное лечение позволяет компенсировать и предупреждать возникающие нарушения со стороны системы пищеварения и др. внутренних органов. Проводящееся при этом обследование позволило у двоих из наших больных своевременно выявить возникающие онкологические осложнения и устранить их. Функциональные

результаты не всегда зависят только от единожды выполненной операции (как это произошло в первом наблюдении), пусть даже с прекрасной репутацией. В послеоперационном периоде часто требуется коррекция, и только с ее помощью можно добиваться приемлемых функциональных результатов и качества жизни как было у приведенных нами больных (набл. 2 и 3), т.е. необходимо постоянное клиническое наблюдение и коррекция функционального состояния всего организма и трансплантированного органа. Мы полагаем, что у описанных нами больных удалось получить хорошее и удовлетворительное качество жизни после оперативного лечения РП.

Таким образом, после онкологической резекции пищевода пластика целым желудком – надежный способ создания искусственного пищевода, приводящий к удовлетворительным и хорошим функциональным результатам на протяжении многих лет как при внутригрудной, так и при шейной локализации анастомоза. Резекция пищевода при раке абдомино-цервикальным доступом с одномоментной пластикой целым желудком с анастомозом на шее позволяет у ряда больных получить продолжительный удовлетворительный клинический результат. Она малотравматична, минимальна по продолжительности, поэтому предпочтительна у пожилых и ослабленных больных. После резецирующих операций по поводу РП больные нуждаются в систематическом наблюдении, обследовании не реже 1 раза в год. При выявлении функциональных и органических нарушений (стриктура ПЖА, анастомозиты), метастазов, новых опухолей больным необходимо проводить соответствующее лечение, а при наличии показаний – выполнять хирургические операции – столько и в таком объеме, как это принято в соответствии с современным регламентом. Абдомино-цервикальная субтотальная резекция пищевода с одномоментной пластикой целым желудком, проведенным через заднее средостение, с анастомозом на шее – вполне приемлема как паллиативная операция при подходящей анатомо-хирургической ситуации, выявляемой из абдомино-трансребрального и шейного доступов. У отдельных больных она может оказаться вполне радикальной. Она более безопасна, менее травматична, требует меньше времени на выполнение и легче переносится больными, чем трехдоступная операция или операция Льюиса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьев В.И., Пирожков В.Ф., Скворцов М.Б. Принципы формирования пищеводно-кишечных анастомозов // Реконструктивная хирургия: Сб. научн. трудов АМН СССР. – М., 1981. – С.75-77.
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Иркутской области в 2008 году. – Иркутск, 2009. – 178 с.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Стилиди И.С. и др. Пищевод Барретта: от теоретических основ к практическим рекомендациям // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.109-119.
4. Давыдов М.И. Эволюция онкохирургии и ее перспективы. Рак пищевода // Проблемы клинической медицины. – 2005. – №1. – С.10-11.
5. Давыдов М.И., Кухаренко В.М., Неред С.Н. и др. Современные подходы к лечению больных раком грудного отдела пищевода // Торакальная хирургия: Тез. научн. Конференции. – М., 1993. – С.136-139.
6. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Бохян В.Ю. и др. Промежуточные результаты применения предоперационной химиотерапии и расширенной субтотальной резекции пищевода при раке // Анналы хирургии. – 2005. – №3. – С.27-32.
7. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., Полоцкий Б.Е. Рак пищевода: современные подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. – 2006. – №14. – С.1006-1015.
8. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Полоцкий Б.Е., Герасимов С.С. Хирургическое лечение больных с синхронным раком пищевода и легкого // Анналы хирургии. – 2008. – №6. – С.23-28.
9. Дронова О.Б., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Флуоресцентные методы в диагностике тяжелой дисплазии и раннего рака пищевода Барретта // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – №1. – С.68-74.
10. Кубе Р., Реймер А., Клюге Е. и др. Хирургическое лечение

злокачественных новообразований пищевода // Хирургия. – 2009. – №9. – С.50-54.

11. Лазарев А.Ф., Фокеев С.Д. Сравнительный анализ радикального лечения рака пищевода // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 2. – С.35-37.
12. Мамонтов А.С. Комбинированное лечение рака пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.76-82.
13. Мельников О.Р. Рак пищевода: клиническая картина и стадирование заболевания // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.66-69.
14. Мирошников Б.И., Лебединский К.М. Хирургия рака пищевода. – СПб.: Фолиант, 2002. – 303 с.
15. Моисеев В.М. Возможность современного лекарственного лечения больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.83-90.
16. Мустафин Д.Г., Малиновский Е.Г., Воробьев А.И. и др. Операция Льюиса при раке пищевода: ближайшие и отдаленные результаты // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – №4. – С.47-51.
17. Паршин В.Д., Ручкин Д.В., Базаров Д.В. и др. Разобщение трахеального свища искусственного пищевода у больного после экстирпации пищевода по поводу плоскоклеточного рака // Хирургия. – 2008. – №10. – С.68-69.
18. Рогачева В.С., Фомин П.Д. Хирургическое лечение рака пищевода // Хирургия пищевода (ошибки и опасности): Тезисы Всесоюзной конференции по хирургии пищевода. – М., 1983. – С.29-31.
19. Роман Л.Д., Карачун А.М., Шостка К.Г., Костюк И.П. Методы реконструкции пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.99-108.
20. Саенко В.Ф., Пугачев А.Д. Современный подход к хирургическому лечению рака пищевода различных локализаций // Хирургия пищевода (ошибки и опасности): Тезисы Всесоюзной конференции по хирургии пищевода. – М., 1983. – С.31-33.

21. Свиридова С.П., Мазурина О.Г., Нехаев И.В. и др. Основные принципы предоперационной подготовки и интенсивной терапии послеоперационного периода у больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.120-126.
22. Свиридова С.П., Кадагидзе З.Г., Короткова О.В. и др. Perioperative immunocorrection galavitom у больных раком желудка и пищевода // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – №1. – С.55-61.
23. Сильвестров В.С., Макеева Р.П., Сильвестров Ю.В. Результаты одномоментных операций при раке пищевода // Хирургия пищевода (ошибки и опасности). – М., 1983. – С.36-38.
24. Скворцов М.Б. Рак пищевода: хирургическое лечение (современное состояние вопроса) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №4. – С.21-30.
25. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Диссинергия сфинктерного аппарата желудка // Юбилейная конференция Иркутского института: Тез. докл. научн. конфер., посв. 50-летию Иркутского госуд. мед. ин-та. – Иркутск, 1980. – С.87-89.
26. Скворцов М.Б., Пития П.Ш. Эндоскопическая диагностика заболеваний желудка в условиях массового осмотра на промышленных предприятиях // Диспансеризация населения и автоматизированные информационные системы, медицинская техника для диспансеризации всего населения. Тез. докл. Всесоюзн. совещ. – М., 1984. – С.60-61.
27. Скворцов М.Б., Красникова Н.О., Каня О.В. и др. О радикальности хирургического лечения рака пищевода // Акт. вопросы онкологии: Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы морфологической диагностики опухолей». – Иркутск, 2003. – С.105-108.
28. Скворцов М.Б., Кожевников М.А., Ипполитова Н.С. и др. Пластика пищевода при рубцовых сужениях. Анатомо-хирургическое и функциональное обоснование // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №8. – С.55-65.
29. Социальнозначимые заболевания населения РФ в 2008г. (статистические материалы). – М.: Минздравсоцразвития России, 2009. – 66 с.
30. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.70-75.
31. Стилиди И.С., Кононец П.В., Ширяев С.В. и др. Возможности улучшения качества жизни больных после одномоментной субтотальной резекции пластики пищевода по поводу рака // Российский онкологический журнал. – 2007. – №5. – С.21-28.
32. Фокеев С.Д., Лазарева А.Ф., Максименко А.А. и др. Трудные ситуации в хирургии пищевода // Проблемы клинической медицины. – 2005. – №3. – С.122-127.
33. Фокеев С.Д., Лазарев А.Ф., Березовский И.В. Абластика при хирургическом лечении рака пищевода // Проблемы клинической медицины. – 2008. – №1. – С.49-51.
34. Фокеев С.Д., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. и др. Зависимость продолжительности жизни больных при раке пищевода от выбора лечения // Проблемы клинической медицины. – 2006. – №3. – С.50-53.
35. Хайруллинов Р.В. Современные принципы диагностики и хирургического лечения рака пищевода // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №3. – С.48-51.
36. Хирургические болезни пищевода и кардии / Под ред. П.Н. Зубарева, В.М. Трофимова. – СПб.: Фолиант, 2005. – 203 с.
37. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
38. Черноусов А.Ф., Домрачев С.А., Киладзе М.А. Экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой // Торакальная хирургия: Тез. научн. конф. – М., 1993. – С.159-162.
39. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Вычужанин Д.В., Рогаль М.М. Хирургическое лечение местно распространенного рака желудка // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – №1. – С.4-10.
40. Черноусов А.Ф., Чернявский А.А., Курбанов Ф.С. Экстирпация пищевода с одномоментной гастропластикой // Хирургия. – 1987. – №12. – С.87-93.
41. Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Г.С. Рефлюкс-эзофагит. – М., 1998. – 178 с.
42. Чернявский А.А., Домрачев С.А. Отдаленные функциональные результаты экстирпации пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой при раке // Торакальная хирургия: Тез. научн. конференции. – М., 1993. – С.162-167.
43. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560 с.
44. Щербаков А.М., Симонов Н.Н., Канаев С.В. и др. Современные тенденции паллиативного лечения больных раком пищевода // Практическая онкология. – 2003. – Т. 4. №2. – С.91-98.
45. Caracci B., Garvin P., Kaminski D.L. Surgical therapy of advanced esophageal cancer (a critical appraisal) // Amer. Journal of Surgery. – 1983. – Vol. 146. – P.704-707.
46. Lewis I. The Surgical Treatment of Carcinoma of the Oesophagus // British Journal of Surgery. – 1946. – Vol. 34. №133-136. – P.18-31.
47. Orringer M.B., Marshal B., Chang A.C., et al. Two Thousand Transhiatal Esophagectomies. Changing Trends, Lessons Learned // Annals of Surgery. – 2007. – Vol. 246. №3. – P.363-374.

Информация об авторах: 664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, ИГОКБ, кафедра госпитальной хирургии, Скворцов Моисей Борисович – профессор, д.м.н.; Шуликовский Валентин Петрович – научный сотрудник; Кожевников Михаил Александрович – к.м.н., врач НИИ РХВ СО РАМН; Сандаков Павел Иванович – заместитель главного врача по хирургии, ассистент, к.м.н.; Нечаев Евгений Васильевич – врач-хирург отделения торакальной хирургии.

© КОЗЛОВА Н.М., ГВАК К.В., ГАДЖИБАЛАЕВА Л.Ш. – 2011
УДК: [616.36+616.8]-007.17:616-056.7

БОЛЕЗНЬ ВИЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА

Наталья Михайловна Козлова, Ксения Владимировна Гвак, Лейла Шахбалаевна Гаджибалаева
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н. Н.М. Козлова)

Резюме. Болезнь Вильсона-Коновалова является редким и труднодиагностируемым заболеванием. В статье представлены обзор литературы, собственный клинический случай, современные методы лечения и диагностики.

Ключевые слова: болезнь Вильсона-Коновалова, гепатоцеребральная дистрофия.

WILSON'S DISEASE

N.M. Kozlova, K.V. Gvak, L.S. Gadzhibalayeva
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The Wilson's disease is the rare disease and is diagnosed with difficulty. Literature review, clinical case and contemporary methods of treatment and diagnostics are presented in this paper.

Key words: Wilson's disease, hepatolenticular degeneration.

В 1883 году Карлом Фридрихом Вестфалем, немецким невропатологом и психиатром, было описано заболевание, которое по клиническому сходству с рассеянным склерозом получило название «псевдосклероз». Заболевание характеризовалось распространёнными, размашистыми, ритмичными непроизвольными движениями, повышением мышечного тонуса, амимией, дизартрией и выраженными психическими нарушениями вплоть до такого расстройств интеллекта, как слабоумие.

В 1912 году английский невролог Сэмюэль Вильсон описал заболевание, для которого были характерны изменения в головном мозге и постоянное наличие цирроза печени, и дал описание клиники нового заболевания, названного им прогрессивной лентиккулярной дегенерацией (лат. lenticularis – чечевицеобразный). В качестве основных симптомов заболевания были отмечены разнообразные непроизвольные движения в конечностях и туловище, мышечная ригидность, приводящая к скованности, дисфагия и дизартрия, аффективные вспышки, иногда психические расстройства, но признаки поражения пирамидных путей отсутствовали.

В дальнейшем оказалось, что прогрессивная лентиккулярная дегенерация и псевдосклероз являются разными формами одного и того же заболевания, которое австрийский врач Галль в 1921 году назвал гепато-лентиккулярной дегенерацией. Изменения в мозге при данном заболевании никогда не ограничиваются лентиккулярными ядрами и нередко бывают значительно выражены в других отделах мозга. Поэтому в 1960 году русский невролог Н.В. Коновалов предложил название «гепатоцеребральная дистрофия». Он значительно расширил представления о патофизиологии, патогенезе и клинике этой болезни и выделил новые её формы [8].

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) – редкое наследственное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу (мутантный ген расположен в длинном плече 13 хромосомы), проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме, преимущественно в печени и нервной системе (базальные ядра, таламус, мозжечок, кора головного мозга). Распространенность заболевания в среднем – 30 случаев на 1 млн. человек [9]. В мире заболевание регистрируется с частотой 1: 35-100 тыс. новорожденных (уже насчитывается 10-30 млн. больных); носительство патологического гена отмечается в 0,56% случаев. В США частота выявления болезни Вильсона составляет 1:30 тыс. населения; носители мутантного гена обнаруживаются с частотой 1:90. Высокая заболеваемость отмечается в регионах, где существуют близкородственные браки (Иран, Йемен, Ирландия), а также в Японии и на острове Сардиния. Так, в Японии болезнь Вильсона-Коновалова диагностируется с частотой 1:30 тыс.; для сравнения в Австралии – 1:100 тыс. населения.

Болезнь Вильсона-Коновалова встречается одинаково часто как у мужчин, так и у женщин. Болезнь манифестирует в возрасте 8-16 лет, однако неврологические симптомы появляются только к 19-20 годам. У детей младше 5 лет проявления болезни Вильсона нередко могут отсутствовать, хотя заболевание иногда диагностируется как у пациентов в возрасте до 3 лет, так и у людей, которым уже за 50. Без лечения болезнь Вильсона-Коновалова приводит к летальному исходу (примерно в возрасте 30 лет) в результате печеночной, почечной недостаточности, а также геморрагических осложнений.

В основе заболевания лежит нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У больных с этим заболеванием процессы абсорбции меди в желудочно-кишечном тракте не нарушены, но отмечается значительное снижение активности процесса выведения меди с желчью, что приводит к накоплению этого микроэлемента в гепатоцитах. Снижение экскреции меди болезни Вильсона-Коновалова связывают с дефицитом или полным отсутствием транспортирующего медь АТФ-азного протеина Р-типа (его детерминирует ген АТР7В), который в норме способствует транспорту меди в аппарат Гольджи и его высвобождению лизосомами в желчь [4]. При болезни Вильсона-Коновалова также нарушается включение меди в церулоплазмин, синтезируемый в печени, следствием чего является низкий уровень церулоплазмينا в сыворотке крови (определение этого показателя имеет диагностическое значение). Снижение билиарной экскреции меди при болезни Вильсона-Коновалова приводит к ее избыточному накоплению в организме. Первоначально

медь накапливается в печени, поэтому заболевание чаще всего манифестирует с появления симптомов поражения именно этого органа (в 42% случаев). После того как печень насыщена медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, накопление меди происходит в других органах и системах, прежде всего в базальных ядрах головного мозга, в которых содержание меди увеличивается в 50 и более раз по сравнению с нормой. Это приводит к возникновению нейropsychических нарушений, которые чаще всего наблюдаются во втором и третьем десятилетиях жизни. При быстром поступлении больших количеств меди в кровь развивается значительная купремия, и медь, фиксируясь на мембране эритроцитов и образуя комплексы с белками, провоцирует развитие гемолитической анемии. Поэтому у 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Отложение меди в десметовой мембране роговицы проявляется формированием колец желто-коричневого, иногда зеленоватого цвета – Кайзера-Флейшера. В роговице отложение меди происходит почти одновременно с появлением нейropsychической симптоматики, то есть после насыщения медью печени. Не связанная с церулоплазмином (свободная) медь вызывает внепеченочное повреждение тканей почек, сердца, суставов.

Общепринятой классификации болезни нет, но выделяют 3 генотипических типа болезни:

1. Славянский тип – начинается в 20-35 лет и характеризуется неврологической симптоматикой и незначительным поражением печени.

2. Западный – дебютирует в 10-16 лет с первичного поражения печени и затем появлением неврологической симптоматики.

3. Атипичный – проявляется только снижением уровня церулоплазмينا без клинических признаков заболевания [10].

В соответствии с признаками заболевания выделяют 3 формы:

1. Болезнь Вильсона-Коновалова, протекающая с поражением печени.

2. Болезнь Вильсона-Коновалова, протекающая с поражением центральной нервной системы.

3. Смешанная форма (одинаково поражены печень и центральная нервная система).

Выделяют следующие стадии болезни Вильсона-Коновалова:

1. Преклиническая (латентная) – продолжительность 5-7 лет.

2. Клиническая:

а) печеночная (преневрологическая)

б) неврологическая.

Русский невролог Н.В. Коновалов (1960 г.) выделил 5 форм гепатоцеребральной дистрофии [8]:

1. Абдоминальная (печеночная) форма – тяжелое поражение печени, приводящее к смерти раньше появления симптомов со стороны нервной системы; заболевают дети. Ее продолжительность от нескольких месяцев до 3-5 лет.

2. Ригидно-аритмогиперкинетическая (ранняя) форма – отличается быстрым течением; начинается также в детском возрасте. В клинической картине преобладают мышечная ригидность, приводящая к контрактурам, бедность и замедленность движений, хореоатетодные или торсионные насильственные движения. Характерны дизартрия и дисфагия, судорожный смех и плач, аффективные расстройства и умеренное снижение интеллекта. Заболевание длится 2-3 года, заканчивается летально.

3. Дрожательно-ригидная форма – встречается чаще других; начинается с юношеского возраста, течёт медленнее, порой с ремиссиями и внезапными ухудшениями, сопровождающимися субфебрильной температурой; характеризуется одновременным развитием тяжёлой ригидности и дрожания, дрожание очень ритмичное (2-8 дрожаний в секунду), резко усиливается при статическом напряжении мышц, движениях и волнении, в покое и во сне исчезает. Иногда обнаруживаются атетодные хореоформные насильственные движения; наблюдаются также дисфагия и дизартрия. Средняя продолжительность жизни около шести лет.

4. Дрожательная форма заболевания – начинается в возрасте 20-30 лет, течёт довольно медленно (10-15 лет и больше); дрожание резко преобладает, ригидность появляется лишь в конце болезни, иногда наблюдается гипотония мышц; отмечается амимия, медленная монотонная речь, тяжёлые

Таблица 1

Критерии диагностики болезни Вильсона-Коновалова (Ferenci, 2003)

Симптомы	Баллы	
Кольца Кайзера-Флейшера	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Нейропсихические симптомы, характерные для БВК или типичные показатели МРТ мозга	Имеются	2
	Отсутствуют	0
Проба по Кумбсу отрицательная (отсутствие гемолитической анемии) + высокая концентрация меди в сыворотке	Имеется	1
	Отсутствует	0
Результаты лабораторных исследований		
Наличие меди в моче (при отсутствии острого гепатита) Верхний предел базового содержания меди в моче составляет 100 мкг за 24 ч (1,57 мкмоль/24 часа)	Нормальный уровень	0
	100 – 120	1
	120 и более	2
Количество меди в тканях печени	Нормальный уровень	-1
	Повышенный (250-300 мг)	1
	Высокий (300 и более)	2
Роданин-положительные гепатоциты, орцеин и другие соединения меди (если количественный анализ меди не был выполнен)	Отсутствуют	0
	Имеются	1
Концентрация церулоплазмينا в сыворотке	Более 0,2 г/л	0
	0,1 – 0,2 г/л	1
	Менее 0,2 г/л	2
Генетический анализ мутаций		
Заболевания, вызывающие мутации в обеих хромосомах		4
Заболевания, вызывающие мутации в одной из хромосом		1
Отсутствие заболевания, вызывающее выявленную мутацию		0

Примечание: при сумме баллов 4 и более диагноз болезнь Вильсона-Коновалова подтвержден, если нет других симптомов, исключающих данное заболевание.

изменения психики, часты аффективные вспышки. Наблюдаются эпилептиформные припадки.

5. Экстрапирамидно-корковая форма – встречается реже других форм. Типичные для гепатоцеребральной дистрофии нарушения в дальнейшем осложняются пирамидными парезами, эпилептиформными припадками и тяжелым слабоумием (обнаруживаются обширные размягчения в коре больших полушарий). Длится 6-8 лет, заканчивается летально.

По течению болезни Вильсона-Коновалова выделяют:

1. Острое течение – болезнь манифестирует в раннем детском возрасте, протекает молниеносно. В большинстве случаев заканчивается летально, несмотря на лечение.

2. Хроническое течение – проявление болезни развиваются медленно. Заболевание манифестирует признаками поражения печени. Развиваются цирроз печени, печеночная недостаточность. Постепенно нарастает неврологическая симптоматика: нарушения походки и координации движений, паркинсонизм. В дальнейшем изменяется психика: развиваются параноидальные реакции, истерия.

Клиническая картина болезни Вильсона-Коновалова обширна, поражаются практически все органы и системы. Основными клиническими проявлениями считаются печеночные (цирроз печени, хронический активный гепатит, фулминантная печеночная недостаточность) и неврологические (экстрапирамидные, церебеллярные, псевдобульбарные нарушения, судорожные припадки). Они могут сочетаться с психическими (психоз, нарушения поведения, познавательной деятельности), гематологическими (гемолиз эритроцитов, анемия, тромбоцитопения, нарушения свертывающей системы крови), почечными (нефролитиаз, снижение клубочковой фильтрации), офтальмологическими (катаракта, кольца Кайзера-Флейшера), эндокринными (аменорея, спонтанные аборт, задержка полового развития, гинекомастия, гирсутизм, ожирение, гипопаратирозидизм), сердечно-сосудистыми (кардиомиопатия, аритмии), мышечно-скелетными (остеомаляция, остеопороз, артропатия, артралгии), желудочно-кишечными (холелитиаз, панкреатит), дерматологическими (голубые лунки у ногтевого ложа, сосудистая пурпура, гиперпигментация кожи, *acanthosis nigricans*) проявлениями.

Болезнь Вильсона-Коновалова можно заподозрить, если у больного имеются:

1. Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).
2. Признаки заболевания печени.
3. Неврологические симптомы неустановленной этиологии (дизартрия, дисфагия, расстройства мелкой моторики, атетоз).
4. Психические симптомы (нарушения поведения) в комбинации с неврологическими проявлениями или признаками поражения печени.
5. Приобретенная гемолитическая анемия при отрицательной пробе Кумбса.
6. Отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона-Коновалова.

На заседании Европейского комитета по Болезни Вильсона-Коновалова, состоявшемся в мае 2005 г., обсуждались критерии диагностики этого заболевания. Было решено использовать для диагностики данного заболевания опубликованную ранее базовую систему диагностики (табл. 1).

Несомненно, наиболее достоверным методом является молекулярно-генетическая диагностика. Но чаще данное исследование применяется лишь для подтверждения диагноза в затруднительных ситуациях в связи труднодоступностью.

Лечение больных с болезнью Вильсона-Коновалова про-

водится немедикаментозными, медикаментозными и хирургическими методами. К первым относится строгое соблюдение «печеночной» диеты (стол 5а), предполагающей исключение богатых медью продуктов (шоколад, кофе, орехи, бобовые и др.). Медикаментозные методы направлены на выведение излишнего количества меди из организма. У больных в пресимптоматической стадии достаточно лечения только препаратами цинка. Центральное место в консервативной терапии болезни Вильсона-Коновалова занимает препарат D-пеницилламин, но при длительном применении развиваются побочные эффекты, поэтому рекомендуется применять комбинированную терапию (совместно с препаратами цинка), в качестве вспомогательной терапии используют антиоксиданты (витамин Е), пиридоксин и гепатопротекторы. Препаратом выбора патогенетической терапии является триентин, который, обладая такой же эффективностью, как D-пеницилламин, вызывает меньше нежелательных эффектов [4,21]. Хирургическое лечение заключается в трансплантации печени. Чаще проводится больным с молниеносной формой болезни, декомпенсированным циррозом печени. В России также разработан новейший метод – «вспомогательная печень». Это метод биогемоперфузии с изолированными живыми клетками печени и селезенки.

За свою многоликость болезнь Вильсона-Коновалова получила образное название «великого хамелеона» [9]. При своевременной максимально ранней диагностике и правильной терапии в 80% случаев возможно купирование синдромов, улучшение прогноза заболевания.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной 3, 21 год, поступил в неврологическое отделение Областной клинической больницы с диагнозом гиперкинез конечностей неясной этиологии, с жалобами на насильственные судорожные подергивания верхних конечностей, реже – нижних конечностей, большие правых, иногда – подергивания головы (усиливаются при волнении и выполнении произвольных движений, во сне не беспокоят), некоторую дизартрию.

Больным себя считает в течение 1 года, когда появились гиперкинезы конечностей. В январе при обследовании перед урологической операцией была обнаружена тромбоцитопения, рекомендовано обследование у гематологов. В апреле в гематологическом отделении при ультразвуковом исследовании были выявлены признаки портальной гипертензии (воротная вена – 1,5 см, отмечается значительное расширение

ее ветвей). Селезеночная вена – 1,3 см. Селезенка – 18×8 см. Гипербилирубинемия до 38,9 ммоль/л, прямой билирубин – 10,7 ммоль/л. Был поставлен диагноз: хронический криптогенный гепатит с переходом в цирроз печени, спленомегалия, синдром гиперспленизма. Назначены гепатопротекторы.

В октябре появились насильственные движения в конечностях с частотой 1 раз в неделю, через 4-5 месяцев стали постоянными. Для уточнения диагноза больной был направлен в областную клиническую больницу.

При осмотре в областной клинической больнице было выявлено состояние средней тяжести. Рост 2,07 м. Кожные покровы обычной окраски. На коже передней поверхности грудной клетки имеются единичные сосудистые звездочки. Язык незначительно обложен белым налетом, больше у корня. Выявляется полиморфный гиперкинез мышц верхних конечностей в покое, усиливается при волнении, во время выполнения произвольных движений, иногда – гиперкинез головы. Речь затруднена («толчкообразная»). Больной эйфоричен. Интеллект несколько понижен. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ясные. Пульс 72/мин. АД 120/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Пальпируются край печени плотной консистенции, селезенка, ее размеры методом перкуссии 15×7 см.

Анализ крови: Hb – 165 г/л; Эр. – $4,55 \times 10^{12}$ /л; МСН – 28 пг; Тр. – 182×10^9 /л; Лей. – $4,2 \times 10^9$ /л; э – 4%; п/я – 2%; с/я – 57%; м – 3%; л – 34%; СОЭ – 2 мм/ч. Анализ мочи: удельный вес – 1017; белок – 0,097 г/л; эпителиальные клетки – единичные в поле зрения; эритроциты – 2-1; соли оксалатов в значительном количестве. Биохимический анализ крови: билирубин общий – 27,8 ммоль/л (за счет непрямого); АЛТ – 15; АСТ – 21 ммоль/л; гамма-глутамилтранспептидаза – 23 МЕ; общий белок – 78 г/л; альбумины – 57%; глобулины: $\alpha 1$ – 9%, $\alpha 2$ – 5%, β – 2%, γ – 26%; креатинин – 0,14; мочевина – 4,4 ммоль/л. Церулоплазмин крови – 4,2 мг% по Ревину (норма 25,5-28,5 мг%). Уровень меди в сыворотке крови 5,2 (норма 11-12) мкмоль/л.

Рентгеноскопически патологии органов грудной клетки не выявлено.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень диффузно неоднородна. Воротная вена – 1,6 см, извитая. Селезенка – 7,0×15,5 см, площадь – 94 см². Желчный пузырь с небольшим количеством осадка. Поджелудочная железа: контуры ровные, структура однородная. Чашечно-лоханочный комплекс левой почки эктазирован.

Статическая гамма-сцинтиграфия печени с технецием: выраженное диффузное поражение печени, спленомегалия (захват радиофармпрепарата селезенкой до 80%), признаки портальной гипертензии.

На электроэнцефалограмме обнаружено умеренно выраженное диффузное нарушение нейродинамики. Асимметрии, локального поражения, пароксизмальной активности нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверкина Н.А., Орлова О.Р., Шарипова Р.В. Случай поздней диагностики болезни Вильсона-Коновалова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.Корсакова. – 2000. – Т. 100. №4. – С.66-8.
2. Васильев Ю.Н., Окунева И.И., Ламм И.В. К вопросу диагностики болезни Вильсона-Коновалова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – №5. – С.94-95.
3. Вельтищев Ю.Е., Темин П.А. Наследственные болезни нервной системы: Рук-во для врачей. – М., 1998. – 496 с.
4. Гончарик И.И. Болезнь Вильсона // Медицинский журнал. – 2006. – №7. – С.7-9.
5. Иванова-Смоленская И.А., Мжельская Т.И. Изменение внутренних органов в преневрологической стадии гепатоцеребральной дистрофии // Тер. архив. – 1990. – №10. – С.79-83.
6. Игнатова Т.М., Ильина Н.А., Потапова А.В. и др. Висцеральные проявления болезни Вильсона-Коновалова (анализ 22 наблюдений) // Клини. мед. – 1995. – Т. 73. №6. – С.23-26.
7. Козлова Н.М., Сизых Т.П., Хамкалова И.Д. Случай болезни Коновалова-Вильсона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 1995. – Т. 2. №1. – С.36-37.
8. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дегенерация. – М., 1960. – 560 с.
9. Надирова К.Г., Аринова А.А. Болезнь Вильсона. Современные аспекты. Анализ клинического опыта. – СПб., 2001. – 126 с.

Реоэнцефалограмма: кровенаполнение симметрично, достаточное. Аниодистония (гипотонический вариант), венозное нарушение.

Невропатологом установлено: интеллект несколько понижен, больной эйфоричен. Речь затруднена. Носогузная складка справа сглажена. Реакции зрачков на свет живые, движения глазных яблок не ограничены. Положительный симптом Маринеску-Гиришберга. Сухожильные рефлексы живые, одинаковы с обеих сторон. Двусторонний симптом Бабинского. Мышечный тонус обеих верхних конечностей не изменен, нижних – повышен по экстрапирамидному типу. Выявляется хореоформный тремор, тремор покоя и напряжения. На основании данных неврологического статуса, а также в связи с наличием у больного поражения печени с признаками портальной гипертензии было высказано мнение о наличии у больного болезни Вильсона-Коновалова.

При осмотре роговой оболочки обнаружено кольцеобразное расплывление желтовато-зеленоватого пигмента по лимбу – кольцо Кайзера-Флейшера.

Клинический диагноз: болезнь Вильсона-Коновалова, дрожательно-ригидная форма. Цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, спленомегалия, субкомпенсация.

Заключение окулиста, снижение количества церулоплазмينا и уровня меди сыворотки крови позволили подтвердить данный диагноз.

Больному было назначено специфическое лечение D-пеницилламином. Кроме этого проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия: гепатопротекторы, ноотропные препараты, противопаркинсонические, холинолитические и средства, влияющие на тканевой обмен. После проведения в клинике лечения отмечено улучшение: уменьшился гиперкинез конечностей, уменьшилась интенсивность дрожания, улучшилось общее состояние, свободнее стала речь, однако без существенных изменений портальной гипертензии.

Таким образом, заболевание было диагностировано почти через 2 года после появления клинических признаков, когда развилась выраженная неврологическая симптоматика. Учитывая отсутствие специфических признаков поражения печени и головного мозга при болезни Вильсона-Коновалова, а также то, что болезнь может протекать под масками других заболеваний, необходимо исследовать уровень церулоплазмينا, а также содержание меди в сыворотке крови и суточной моче. Проводить осмотр окулиста с целью выявления кольца Кайзера-Флейшера у каждого больного с поражением печени неясной этиологии, особенно молодого возраста, а также с сочетанием поражения печени и центральной нервной системы. Поскольку существенное значение для успеха терапии и предотвращения тяжелого поражения нервной системы и печени, свойственных развернутой стадии болезни Вильсона-Коновалова, имеет ранняя диагностика заболевания.

10. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. – СПб., 2005. – С.115-121.
11. Рахимова О.Ю. Варианты поражения почек при болезни Вильсона-Коновалова // Тер. архив. – 2004. – №9. – С.88-91.
12. Рахимова О.Ю., Краснова Т.Н., Розина Т.П. и др. Поражения почек при болезни Вильсона-Коновалова, обусловленные заболеванием и медьэлиминирующей терапией // Врач. – 2004. – №10. – С.29-32.
13. Рахимова О.Ю., Розина Т.П., Игнатова Т.М. Нефролитиаз, как первое клиническое проявление болезни Вильсона-Коновалова // Тер. архив. – 2003. – №10. – С.80-83.
14. Agudo J., Valdós M., Acosta V., et al. Clinical presentation, diagnosis and long-term outcome of 29 patients with Wilson's disease // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2008. – Vol. 100. №8. – P.456-461.
15. Benhamla T., Tirouche Y., Abaoub-Germain A., et al. The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease // Encephale. – 2007. – Vol. 33. – №6. – P.924-932.
16. Berman D.H., Leventhal R.I., Gavalier J.S., et al. Clinical differentiation of fulminant Wilsonian hepatitis from other causes of hepatic failure // Gastroenterology. – 1991. – Vol. 100. – P.1129-34.
17. Brewer G.J., Hedera P., Karen J.K., et al. Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate // Neurol. Arch. – 2003. – Vol. 60. №3.
18. Brewer G.J., Johnson V., Dick R.D., et al. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. II. Initial therapy in 33 neurologically affected patients and follow-up with

- zinc therapy // *Neurol. Arch.* – 1996. – Vol. 53. – P.1017-25.
19. Brewer G.J., Johnson V., Dick R.D., et al. Treatment of Wilson disease with zinc. XVII: Treatment during pregnancy // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P.364-70.
20. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurcan V. Wilson disease // *Medicine.* – 1992. – Vol. 71. – P.139-164.
21. Costa da M., Spitz M., Bacheschi L., et al. Correlation to pretreatment and posttreatment brain MRI // *Neuroradiology.* – 2009. – Vol. 21. №10. – P.627-633.
22. Danks D.M., Metz G., Sewell R., et al. Wilson disease in adults with cirrhosis but no neurological abnormalities // *Br. Med. J.* – 1990. – Vol. 301. – P.331-332.
23. Gitlin N. Wilson disease: the scourge of copper // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P.734.
24. Gollan J.L., Gollan J.G. Wilson disease in 1998: genetic, diagnostic and therapeutic aspects // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P.28-36.
25. Grow P.J., Smallwood R.A., Angus P.W., et al. Diagnosis of Wilson's disease: an experience over three decades // *Gut.* – 2000. – Vol. 46. – P.415-519.
26. Hellman N., Gilin J.D. Ceruloplasmin metabolism and function // *Ann Rev Nutr.* – 2002. – Vol. 22. – P.439-458.
27. Herrmann W., Gunther P., Hahn S., et al. Cerebral MRI and evoked potentials in Wilson disease. Comparison of findings in patients with neurological follow-up // *Nervenarzt.* – 2002. – Vol. 73. №4. – P.439-454.
28. Hlubocka Z., Maracek Z., Linhart A., et al. Cardiac involvement in Wilson disease // *Inherit Metab Dis J.* – 2002. – Vol. 25. №4. – P.269-277.
29. Jensen K., Gluud C. The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. №4. – P.1061-1077.
30. Kalach N., Seidman E.G., Morin C., et al. Acute liver failure from Wilson's disease in five year-old child // *Can. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 7. – P.610-612.
31. Kazemi K., Geramizadeh B., Nikeghbalian S., et al. Effect of D-penicillamine on liver fibrosis and inflammation in Wilson disease // *Exp. Clin. Transplant.* – 2008. – Vol. 6. №4. – P.261-263.
32. Kiss J.E., Berman D., Van Thiel D. Effective removal of copper by plasma exchange in fulminant Wilson's disease // *Transfusion.* – 1998. – Vol. 38. – P.327-331.
33. Kozic D., Svetel M., Petrovic B., et al. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease // *Eur. Neurol. J.* – 2003. – Vol. 10. №5. – P.587-592.
34. Linn F.H., Houwen R., Hattum J., et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50. №5. – P.1442-1452.
35. Nagano K., Nakamura K., Uracami K.I., et al. Intracellular distribution of the Wilson's disease gene product (ATPase 7B) after in vitro and in vivo exogenous expression on hepatocytes from the LEC rats, an animal model of Wilson's disease // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 27. №3. – P.799-807.
36. Perkin G., Hughes R. *Neurology and Medicine.* – London: BMJ Books, 2002. – P.261-268.
37. Roberts E.A., Schilsky M.L. A practice guideline on Wilson disease // *Hepatology.* – 2003. – P.1475-92.
38. Shaefer M., Hopkins R., Failla M., et al. Hepatocyte-specific localization and copper-dependent trafficking of the Wilson's disease protein in liver // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P.639-646.
39. Shapira A., Rowland L. *Clinical cases in neurology.* – Oxford: Butterworth-Heinemann, 2001. – P.89-98.
40. Schilsky M.L. Diagnosis and treatment of Wilson's disease // *Pediatr Transplantation.* – 2002. – Vol. 6. – P.15-19.
41. Schilsky M.L., Sheinberg I.H., Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – P.583-587.
42. Sternlieb I. Wilson's disease // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 4. №1. – P.229-239.
43. Sternlieb I. The outlook for the diagnosis of Wilson's disease // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 17. – P.263-264.
44. Tao T.Y., Gitlin J.D. Hepatic copper metabolism: insights from genetic disease // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. №6. – P.1241-1247.
45. Tarnacka B., Rodo M., Cichy S., Czlonkowska A. Procreation ability in Wilson's disease // *Acta. Neurol. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P.395-396.
46. Walshe J.M., Waldenstrum E., Sams V., et al. Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease // *Q. J. Med.* – 2003. – Vol. 96. – P.657-662.
47. Wilson A., Schlade-Bartusiak K., Tison J., et al. A minigene approach for analysis ATP7B splice variants in patients with Wilson disease // *Biochemie.* – 2009. – Vol. 91. №10. – P.1342-1345.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, Козлова Наталия Михайловна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: natkova@yandex.ru; Гвак Ксения Владимировна – студентка 4 курса лечебного факультета, e-mail: ksusha-1510@mail.ru; Гаджибалаева Лейла Шахбалаевна – студентка 4 курса лечебного факультета

© СИЛИН А.П., ПЕТРОВА Л.М., ЛЫСКОВА В.А. – 2011
УДК 616.155.194-056.7(571.53)

РЕДКИЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ У ВЗРОСЛЫХ

Александр Павлович Силин¹, Любовь Михайловна Петрова², Вера Александровна Лыскова²
(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова; ²ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

Резюме. Приводятся два редких клинических случая врожденной апластической анемии у взрослых. Представлены больная с апластической анемией Фанкони и больной с парциальной красноклеточной анемией Даймонда-Блекфена.

Ключевые слова: апластическая анемия Фанкони, Даймонда-Блекфена.

THE RARE FORMS OF HEREDITARY APLASTIC ANEMIA IN ADULTS

A.P.Silin¹, L.M.Petrova², V.A.Lyskova²
(¹Irkutsk State Medical University; ²Irkutsk Regional Hospital)

Summary. The paper presents two clinical cases of adult rare forms of hereditary aplastic anemia. A one case of aplastic anemia of Fankoni, and a second case of partial red-cellular anemia of Diamond-Blackfan.

Key words: aplastic anemia Fankoni, Diamond-Blackfan.

Анемии конституциональные – это гетерогенная группа заболеваний, различающихся по патогенезу, лечению и прогнозу. К их числу относятся анемия Фанкони, синдром Швахмана-Даймонда, дискератоз врожденный, анемия Даймонда-Блекфена и др. Эти заболевания являются врожденными, наследственными, первые симптомы болезни воз-

никают в детстве и редко больные доживают до зрелого возраста. В регистре Иркутской области состоит 1 больная с анемией Фанкони и 1 больной с анемией Даймонда-Блекфена.

Анемия Фанкони (АФ) – это аутосомно-рецессивно наследуемое заболевание, характеризующееся прогрессирующей панцитопенией, наличием различных врожденных

аномалий, меланодермией, задержкой роста, эндокринными нарушениями, предрасположенностью к злокачественным заболеваниям, главным образом острому миелобластному лейкозу.

Впервые АФ была описана швейцарским педиатром G.Fanconi в 1927 г. у троих сибсов; наследственный ее характер сомнений не вызывает [2]. Наблюдается АФ во всех географических регионах, этнических группах, у нескольких членов одной и той же семьи [2]. В США имеется около 500 больных с диагнозом АФ (средний возраст к моменту установления диагноза 8 лет и колеблется от периода новорожденности до 30 лет) [8].

На основе генетических и молекулярных исследований установлено, что гемопоэтические клетки больных характеризуются повышенной хромосомной абберацией [2]. В культивируемых лимфоцитах периферической крови повышено число клеток со спонтанной поломкой хромосом, значительно усиливающейся под влиянием алкилирующих препаратов, митомицина С, окислителей, DEB (Diereoxybutane) [2].

С генетической точки зрения выделяют 8 комплементарных групп АФ: FANCA (Fanconi Anemia Complementation Group A), FANCB, FANCC, FANCD, FANCE, FANCF, FANCG и FANCH [7].

На сегодняшний день критериями диагноза АФ являются данные, подтверждающие гиперчувствительность клеток больных к митомицину С или к DEB, или данные молекулярного анализа комплементарной группы на основе анализа имеющихся мутаций гена [2].

Наиболее радикальным методом лечения костномозговых нарушений является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), особые надежды возлагаются на генную терапию, однако соматические аномалии коррекции не поддаются.

Приводим собственное наблюдение.

Больная Б., 17 лет, поступила в гематологическое отделение ГУЗ ИОКБ 15 декабря 2008 г. с жалобами на общую слабость, головокружение, сердцебиение и одышку при умеренной физической нагрузке, периодически появление на коже единичных геморрагий петехиально-синячкового типа, десневые и носовые кровотечения.

Из анамнеза выяснено, что до 4-х лет девочка росла здоровым ребенком. В мае 1995 года, во время госпитализации по поводу острого аппендицита, впервые выявлена тромбоцитопения ($35 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени, на основании чего выставлен диагноз: Тромбоцитопеническая пурпура, клиническая ремиссия. Постгеморрагическая анемия.

В последующие годы больная неоднократно госпитализировалась в отделение онкогематологии ИОДКБ в связи с ухудшением состояния (обильные носовые кровотечения с кровопотерей до 1,5 л). Уровень тромбоцитов колебался в пределах $10-40 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты в пределах нормы, гемоглобин снижился от нижней границы нормы до тяжелой степени.

В мае 1997 г., в возрасте 5 лет, на основании клинических и лабораторных данных выставлен диагноз: Наследственная апластическая анемия Фанкони. Начато лечение циклоsporином А ($100-150 \text{ мг/сут}$). Проведена пульс-терапия преднизолоном с переводом на пероральный прием (10 мг через день) и последующей отменой в связи с развитием синдрома Иценко-Кушинга. С 1998 по 2003 гг. проводилась терапия андрололом (80 мг/сут) с перерывами до 6 мес. С 2003 г. вновь добавлен преднизолон (10 мг/сут).

На фоне проводимого лечения сохранялась выраженная тромбоцитопения ($5-7 \times 10^9/\text{л}$), анемия тяжелой степени с регулярной заместительной гемотрансфузионной терапией.

В 2001 г. диагноз АФ подтвержден генетическим методом (положительная проба с митомицином). В 2002 г. диагностирован хронический вирусный гепатит С + G. В возрасте 12-ти лет – обильное менархе, назначен ригевидон (с положительным эффектом), после прекращения приема которого повторилось маточное кровотечение. В последующем назначен ретабил, на фоне которого до настоящего времени сохраняется аменорея.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Отставание в физическом развитии, рост 150 см , диспропорция длины ног и туловища, кривошея. Обращает на себя внимание триангулярное лицо, микрогнатия, аномалия строения ушных раковин (их отстояние, сглаженность завитков).

Кожные покровы и видимые слизистые бледные, с гиперпигментацией в области естественных складок; единичные

петехии на коже нижних конечностей. При осмотре ротовой полости – высокое готическое небо, аномалия формы зубов (по типу зубов Гетчинсона).

По органам и системам – без существенных особенностей.

В анализе периферической крови: Hb – 70 г/л , Tr. – $9 \times 10^9/\text{л}$, Лейк. – $2,56 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 43 мм/ч . Уровень свороточного железа повышен до $38,79 \text{ мкмоль/л}$.

В миелограмме: костномозговой пунктат нормоклеточный. Красный росток раздражен, тип кроветворения нормобластический. Признаки дисэритропоэза. Гранулоцитарный росток сужен, выраженная задержка созревания клеток, токсогенная зернистость нейтрофилов. Несколько увеличено число лимфоцитов – 15%. Мегакариоциты не найдены. Лейко-эритробластическое соотношение – 1,8 : 1.

В трепанобиоптате: пунктат беден клеточными элементами. Бластные клетки – 1%. Гранулоцитоз сужен. Эритроцитоз резко сужен. В белом ростке преобладают лимфоидные клетки – 69,2%. Найдены МКЦ без отщипывания тромбоцитов. Лейко-эритробластическое соотношение – 9 : 1.

В иммунограмме: комбинированное ИДС (по Т-, В-, NK-типу) 1-3 ст. Недостаточность системы фагоцитирующих лейкоцитов.

По данным ЭКГ: синусовая тахикардия с ЧСС 110 в мин., нормальное расположение ЭОС.

При проведении ЭхоКГ в 1996 г. выявлена дисфункция хорд митрального клапана. Повторное исследование в 2005 г. патологии не выявило.

УЗИ: органов брюшной полости – гипоплазия правой почки; матки и яичников – гипоплазия матки.

Согласно заключению сурдолога, у больной имела место 2-сторонняя кондуктивная тугоухость II степени, признаки врожденной аномалии развития слуховых косточек.

На основании вышеприведенных данных был выставлен клинический диагноз: Основной: конституциональная апластическая анемия Фанкони (с задержкой физического развития, гипоплазией правой почки, гипоплазией матки, 2-ст. кондуктивной тугоухостью II ст.), тяжелое течение. Сопутствующий: хронический вирусный гепатит С + G, вне обострения.

Во время пребывания в стационаре продолжен прием циклоsporина А (150 мг/сут) в сочетании с преднизолоном (10 мг/сут), однократно проведена трансфузия тромбоцитарной массы.

Описанный клинический случай редкой формы наследственной апластической анемии свидетельствует о неэффективности имеющихся на сегодняшний день методов лечения больных с данной патологией. Несмотря на существенные достижения в области изучения патогенеза анемии Фанкони, прогноз quo ad vitam по-прежнему остается неблагоприятным. Ко времени сдачи статьи больная вновь госпитализирована в стационар по месту жительства в связи с желудочным кровотечением.

Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) – врожденное заболевание, характеризующееся красноклеточной аплазией костного мозга вследствие нарушения созревания эритроидных клеток-предшественниц.

АДБ описана врачами-педиатрами L. Diamond и K. Blackfan в 1938 г. Заболевание поражает оба пола с одинаковой частотой (1:1 000 000), встречается во всех этнических группах [2]. По данным регистра АДБ в Канаде и США (2004) зарегистрировано 263 больных (средний возраст к моменту установления диагноза 12 нед. и колеблется от периода новорожденности до 24 лет). У 90% больных диагноз устанавливается на первом году жизни [5].

Наследственность – аутосомно-доминантная (75%), но описан и рецессивный тип наследования (25%). Ген АДБ локализован на хромосомах 19-й пары (рибосомальный протеин S19 - RPS19), мутации в котором описаны у 25% больных [2]. В семьях с больных с отсутствием мутации гена RPS19 обнаружена связь между фенотипом заболевания и хромосомами 8-й пары. У части больных не отмечено связи заболевания с хромосомами 8-й и 19-й пары.

Подтверждает диагноз АДБ стойкая эритробластопения при динамическом исследовании костного мозга в совокупности с клинико-гематологическими признаками (раннее развитие стойкой анемии, корригирующей только гемотрансфузиями, нормальное количество тромбоцитов и лейкоцитов, врожденные аномалии развития – челюстно-лицевой дисморфизм (гипертеллоризм, микроцефалия, ми-

крофтальмия, аномалии развития неба, врожденная глаукома или катаракта), аномалии развития шеи или трапецевидной мышцы, аномалии развития большого пальца (сращение, рудиментарные, раздвоение), аномалии развития внутренних органов (почек, мочеточников и др.), гипогонадизм [2].

Лечение АДБ – комплексное, включает в себя кортикостероиды, хелатотерапию, гемотрансфузии и ТГСК.

Описание АДБ демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной Е., 23 года. Поступил в отделение гематологии ГУЗ ИОКБ 27 января 2009 г. с жалобами на боли в левом подреберье ноющего характера, перебои в работе сердца, сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, периодически возникающие головокружения, головные боли.

Из анамнеза выяснено, что с первых месяцев жизни наблюдается анемия тяжелой степени, не поддающаяся коррекции препаратами железа.

В возрасте 1 год 2 мес. обследован в Горьковском НИИ педиатрии, где выставлен диагноз: Анемия полихроматофильная нормоцитарная. Аномалия развития правого легкого, добавочная доля. Диафрагмальная грыжа, правосторонняя паховая грыжа, медиастинальная грыжа. Торакальная дистопия левой почки.

По данным стерильной пункции диагностирована парциальная красноклеточная анемия Даймонда-Блекфена. Проведен короткий курс терапии преднизолоном, на фоне которого отмечалось кратковременное улучшение показателей красной крови (Hb 130 г/л).

В последующие годы, в связи с развитием анемии тяжелой степени, получал заместительную гемотрансфузионную терапию с периодичностью 1-2 раза в месяц.

В возрасте 10 лет больной обследован в гематологическом центре г. Новокузнецка, где выявлен и гистологически подтвержден гемосидероз внутренних органов, обнаружены антитела к вирусу гепатита С.

С 11 лет периодически проводилась хелаторная терапия (десферал), монотерапия преднизолоном (5 мг через день), на фоне которой показатели гемоглобина составляли 120-130 г/л.

В 14 лет в связи с развитием синдрома Иценко-Кушинга

преднизолон отменен. Попытки перевести больного на монотерапию реафероном, циклоспорином А привели к снижению уровня гемоглобина, развитию осложнений (лихорадка, головные боли, тромбоцитопения до $93 \times 10^9/\text{л}$ на фоне лечения реафероном). В последние 5 лет получает преднизолон в дозе 5 мг через день. В гемотрансфузиях не нуждается.

Объективно: гиперстенический тип конституции с признаками кушингоида. Цвет кожи и видимых слизистых бледный, на коже спины – стрии. В положении на правом боку пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализе крови выявлена нормохромная анемия легкой степени (Hb 128 г/л), тромбоцитопения ($110 \times 10^9/\text{л}$). При проведении биохимического анализа крови обнаружено повышение уровня сывороточного железа (30,3 мкмоль/л) и ферритина (480 нг/мл).

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы, алгоритмированные (в резко патологическом количестве – более 10% от общего количества зарегистрированных QRS-комплексов). Градация по Лауну: L 2,3.

УЗИ: органов брюшной полости – диффузные изменения в печени и поджелудочной железе; щитовидной железы – гипоплазия щитовидной железы; мошонки – гипоплазия яичек.

На основании имеющихся данных был выставлен клинический диагноз: врожденная анемия Даймонда-Блекфена; гипопитуитарный синдром, гипоплазия щитовидной железы, первичный гипотиреоз; эндокринная кардиомиопатия с нарушениями ритма (частые монотонные ЖЭС, градация по Лауну – 2,3; редкие одиночные предсердные ЭС); вторичный гемохроматоз.

Сопутствующий: Хронический вирусный гепатит В + С, минимальной степени активности.

Описанный клинический случай врожденной АДБ, в сравнении с предыдущим, характеризуется более доброкачественным течением заболевания, положительным терапевтическим эффектом, однако, наличие таких гемотрансфузионных осложнений, как гемохроматоз внутренних органов и хронический вирусный гепатит, наряду с тяжелыми нарушениями ритма сердца, определяет неблагоприятный прогноз для жизни у данного больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев А.А. Апластическая анемия. – СПб.: Наука, 1995. – С.117-126.
2. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – С.408-419.
3. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. – СПб.: Гиппократ, 1998. – С.226-230.
4. Виллинг Т.Н., Болл С.Е., Тчерниа Ж. Анемия Даймонда-Блекфена: современные проблемы // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.15-18.
5. Влахов А., Олтер Б., Буханан Г., Фридман М. и др. Регистр больных анемией Даймонда-Блекфена // Гематология

и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.31.

6. Гематология: Новейший справочник / Под ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. – С.327-340.

7. Марш Д. Новые представления о патогенезе анемии Фанкони // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.29-30.

8. Самочатова Е.В., Потапова Ю.Е., Масчан А.А., Стобецкий В.И. Анемия Фанкони: демографическая и клиническая характеристика по данным регистра НИИ детской гематологии МЗ РФ // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3 – С.30.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952)-402926, e-mail: Irkutsk.silin@mail.ru, Силин Александр Павлович – к.м.н., ассистент; Петрова Любовь Михайловна – врач-гематолог ГУЗ ИОКБ; Лыскова Вера Александровна – врач-гематолог.

© АНТИПОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., СТОЙКО А.С., ЧЕРНЫХ С.Ю., ГРИГОРЬЕВА Т.В., СТЕЛЬМАХ Ю.Л., БАТЫГОВА М.Я. – 2011
УДК: 616-003.821-07

ПРИМЕНЕНИЕ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОЙ С ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ

Ольга Валентиновна Антипова¹, Алексей Николаевич Калягин^{1,2}, Анна Сергеевна Стойко¹, Светлана Юрьевна Черных¹, Татьяна Васильевна Григорьевна¹, Юлиана Леонидовна Стельмах¹, Марианна Яхьяевна Батыгова¹

(¹Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, ревматологическое отделение, зав. – О.В. Антипова,

²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

Резюме. Вторичный амилоидоз является частым осложнением длительно текущих воспалительных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и др.). Представлено клиническое наблюдение применения анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) в лечении больного ревматоидным артритом. Отмечено, что данная терапия не вызывает ухудшения функции почек в течение года наблюдения.

Ключевые слова: вторичный амилоидоз, ревматоидный артрит, терапия, ритуксимаб.

APPLICATION RITUXIMAB AT THE PATIENT WITH SECONDARY AMILOIDOS

O.V. Antipova¹, A.N. Kalyagin^{1,2}, A.S. Stojko¹, S.Y. Chernikh¹, T.V. Grigorieva¹, Y.L. Stelmakh¹, M.Y. Batygova¹

Summary. Secondary amyloidosis is frequent complication of long current inflammatory diseases, including inflammatory diseases of joints (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, etc.). Clinical supervision of application is presented to anti-B-therapies (rituximab) in treatment of sick rheumatoid arthritis. It is noticed that the given therapy doesn't cause deterioration of function of kidneys within a year of supervision.

Key words: secondary amyloidosis, rheumatoid arthritis, therapy, rituximab.

Ревматоидный артрит (РА) – это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [2].

В патогенезе РА особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО- α), который рассматривается как основной цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артрите. Однако, несмотря на высокую эффективность от применения ингибиторов ФНО- α , от 20-40% больных становятся «рефрактерными» к терапии. Это связано с тем, что РА весьма гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевания и гиперпродукция ФНО- α является не единственным механизмом воспаления и тканевой деструкции при этом заболевании. Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития РА (а также других аутоиммунных ревматических заболеваний), изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес. В-лимфоциты клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефекты В-клеточной толерантности приводят к синтезу аутоантител, которые, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Однако значение В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний не исчерпывается только синтезом «патогенных» аутоантител. Установлено что В-клетки (как и Т-клетки), участвуют в регуляции иммунного ответа как в норме, так на фоне иммуновоспалительных процессов. Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований, у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями наблюдается увеличение риска развития В-клеточных не-ходжскинских лимфом. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» при аутоиммунных заболеваниях [2].

Наиболее частой причиной поражения почек при РА считают вторичный амилоидоз (реактивный, связанный с воспалением, АА-амилоидоз), характерный для больных с большой длительностью заболевания (7-10 лет и более) при высокой активности процесса [1,2,4]. Нефротический синдром при РА почти всегда связан с амилоидозом почек.

Амилоидоз при РА считают одной из основных причин летального исхода. Образование амилоидных фибрилл при этом заболевании связано с хроническим воспалением и бывает результатом отложения в тканях системного сывороточного амилоидного белка А (SAA – serum amyloid A protein). SAA, как и С-реактивный белок, считают белком острой фазы воспаления. Синтез SAA происходит в печени под влиянием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 и ФНО- α , а его концентрация увеличивается на фоне воспаления. Однако гиперпродукция SAA – необходимое, но не достаточное для развития амилоидоза [2,4].

Учитывая, что в патогенезе РА важным звеном является нарушение функциональной активности В-клеточного звена иммунитета, что проявляется повышенной продукцией аутоантител и развитием других аутоиммунных реакций, в последние годы для лечения РА применяются анти-В-клеточные препараты, одним из которых является ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к CD20 антигену В-лимфоцитов. Препарат отличается высокой эффективностью в отношении ключевых проявлений болезни, связанных с активным воспалительным процессом – артритами, утренней скованности, существенно улучшает качество жизни [3].

Однако неизвестно, как влияет применение препарата на функцию почек при вторичном амилоидозе. У нас имеется

годовое клиническое наблюдение одной пациентки, получавшей терапию ритуксимабом при РА на фоне подтвержденного гистологически вторичного амилоидоза с высокой протеинурией (нефротический синдром).

Больная О., 63 лет. Из анамнеза известно, что страдает РА 21 год, в дебюте заболевания имели место артриты лучезапястных суставов, с постепенным развитием полиартрита. Из базисного лечения принимала тауредон на протяжении 2-х лет, на фоне чего длительная ремиссия в течение 6 лет. В возрасте 52 лет обострение заболевания: полиартрит, высокая лабораторная активность. Некоторое время проводилась системная программная пульс-терапия метилпреднизолоном и метотрексатом. В дальнейшем регулярно получала базисную терапию метотрексатом в дозе 7,5-12,5 мг/нед. В связи с неэффективностью традиционной терапии, в возрасте 60 лет было назначено лечение блокатором ФНО- α инфликсимабом с хорошим эффектом. Проведено 7 инфузий препарата, однако дальнейшее введение было прекращено в связи с развившейся инфузионной реакцией во время 7-й инфузии. В возрасте 61 года развилось резкое ухудшение состояния: обострение суставного синдрома, лабораторная активность (СОЭ до 60 мм/ч, высокий уровень С-реактивного белка), в анализах мочи стойкая протеинурия с постепенным нарастанием (от 0,9 до 3,25 г/л, суточный белок 5,12 г). У больной заподозрен амилоидоз почек.

Для снижения активности РА дополнительно к метотрексату был назначен циклоспорин А в дозе 200 мг/сутки, который в последующем был отменен в связи с непереносимостью (дерматит). После коллегиального обсуждения на консилиуме ревматологов, принимая во внимание тяжелое течение заболевания, длительное и стойкое повышение параметров воспалительной активности, недостаточного эффекта от применения метотрексата, циклоспорина А и невозможность терапии инфликсимабом, больная назначена терапия ритуксимабом по 1000 мг внутривенно. В настоящее время больная получает препарат более 1,5 лет. На фоне его приема существенно уменьшились артриты, утренняя скованность, снизился уровень С-реактивного белка и несколько уменьшился индекс DAS28 (исходно 5,6, на фоне лечения 4,7-4,8).

В 62 года (уже на фоне терапии ритуксимабом) у больной впервые зафиксирована гиперазотемия (креатинин 160 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 30,2 мл/мин), протеинурия на уровне 3 г/сутки, анемия легкой степени (Hb 103 г/л, Эр. $3,4 \times 10^{12}/л$), вскоре была проведена нефробиопсия и при морфологическом исследовании диагностирован амилоидоз почек.

Факт гиперазотемии был зафиксирован при обследовании перед проведением повторного курса введения препарата (применяется по 2 инфузии по 1000 мг в течение 2-х недель с интервалом в 6 месяцев), это не помешало нам провести ещё два курса ритуксимаба. В динамике отмечается стабильный уровень креатинина (140-124 мкмоль/л), стабильные показатели скорости клубочковой фильтрации (32,1-38,3 мл/мин), уровень протеинурии колеблется от 4 до 0,7 г/сутки, гемоглобин – 94-117 г/л, эритроцитов – $2,6-3,6 \times 10^{12}/л$. Мы не склонны связывать выявление факта повышения креатинина на фоне терапии ритуксимабом с применением препарата, т.к. тщательного мониторинга азотемии не велось, а уровень протеинурии был все время высоким.

Таким образом, наблюдение за больной с РА и вторичным амилоидозом почек на его фоне позволяет отметить возможность и перспективность применения ритуксимаба у данной категории больных. Можно предположить, что за счёт выраженного противовоспалительного эффекта ритуксимаб сдерживает прогрессирование не только РА, но и вторичного амилоидоза почек на протяжении более чем 1 года наблюдения за больной. Требуется дальнейший сбор данных по оценке перспективности применения ритуксимаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.Н., Калягин А.Н., Злобина Т.И. и др. Ревматические маски первичного амилоидоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 36. №1. – С.91-93.
2. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010 // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.10-40.
4. Склянова М.В., Калягин А.Н., Щербаков Г.И., Зимина И.А. Амилоидоз в практике врача-ревматолога // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 86. №3. – С.150-152.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 224819, e-mail: rheumkonf@bk.ru, Антипова Ольга Валентиновна – заведующая ревматологическим отделением; Стойко Анна Сергеевна – врач-ревматолог; Батыгова Мария Яхьяевна – врач-ревматолог; Григорьева Татьяна Васильевна – врач-ревматолог; Черных Светлана Юрьевна – врач-ревматолог; Стельмах Юлия Леонидовна – врач-ревматолог; Калягин Алексей Николаевич – доцент, д.м.н.

© ГОЛУБ И.Е., ПИНСКИЙ С.Б., КОЛБАСЕЕВА О.В., ИВАНКОВА Е.Н. – 2011
УДК: 616-089.5-036.82

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

*Игорь Ефимович Голуб, Семён Борисович Пинский, Ольга Владимировна Колбасеева,
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 представлены результаты хирургического лечения 69 больных, оперированных по поводу зоба. Предлагается новый подход к стресс-протекторной периоперационной терапии. Показана эффективность анестезиологического пособия с включением кетопрофена, микродоз кетамина и цитофлавина и преимущества данного метода по сравнению со стандартной методикой общей анестезии.

Ключевые слова: анестезия, щитовидная железа, зоб, цитофлавин.

ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT IN THE THYROID GLAND SURGERY

I.E. Golub, S.B. Pinsky, O.V. Kolbaseeva, E.N. Ivankova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The results of surgical treatment of 69 patients operated on goiter are presented. It is suggested a new approach to stress-protective perioperative therapy. It is shown the efficacy of anesthesia with ketoprofen, ketamine micro-doses and cytoflavin and advantage of this approach comparing with standard general anesthesia.

Key words: anesthesia, thyroid gland, goiter, cytoflavin.

Важнейшей задачей в хирургической эндокринологии является лечение заболеваний щитовидной железы, которые остаются самой распространенной эндокринной патологией [7].

Ежегодно в России производится более 40 тысяч операций по поводу различной патологии щитовидной железы [2]. При хирургическом лечении больных с заболеваниями щитовидной железы особое значение имеет выбор метода обезболивания, обеспечивающего гладкое течение периоперационного периода [6]. Высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, связанный с анатомическими особенностями области оперативного вмешательства, обосновывает актуальность проблемы оптимизации анестезиологического пособия при операциях на щитовидной железе [3].

Долгое время хирурги считали местную анестезию наилучшим способом обезболивания при операциях на щитовидной железе [1]. Однако этот метод сопровождается большим количеством осложнений: нарушениями гемодинамики, сердечного ритма, острой дыхательной недостаточностью [5,8].

В хирургии щитовидной железы широкое применение получил эндотрахеальный наркоз [6]. Фармакологические средства, применяемые дополнительно для избирательного воздействия на различные органы и стресс-лимитирующие системы, позволяют предупреждать нежелательные вегетативные и нейроэндокринные реакции организма на хирургическую травму [9].

В современной практической анестезиологии большое внимание уделяется блокаде патологической импульсации, возникающей под влиянием хирургической травмы, в афферентном и центральном звеньях нервной системы [4]. При выборе анестетика для поддержания анестезии при заболеваниях щитовидной железы руководствуются особенностями психологического типа и соматического статуса больных, характером влияния заболевания на систему кровообращения и функциональное состояние паренхиматозных органов, квалификацией анестезиолога [6].

Анестезиология пока не знает идеальных и универсаль-

ных решений проблемы защиты больного от хирургической агрессии. Наиболее обоснованным является мультимодальный подход, который подразумевает многоуровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений [10,11].

Оптимизация предоперационной подготовки и интраоперационного обезболивания позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы на современном этапе развития эндокринной хирургии.

Цель работы: оценка адекватности предоперационной подготовки и вариантов анестезиологического обеспечения при операциях на щитовидной железе.

Материалы и методы

Были выполнены операции 69 больным по поводу заболеваний щитовидной железы: узловой (многоузловой) эутиреоидный коллоидный зоб; узловой (многоузловой) токсический зоб; диффузный токсический зоб. Средний возраст больных составил 48,6±14 лет. Мужчин было 8 (11,6%), женщин – 61 (88,4%) больных. Длительность анамнеза по основному заболеванию 4,3±2,0 года.

В зависимости от проводимой анестезии больные были разделены на три группы методом случайной выборки. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии, продолжительности и виду операции. Риск анестезии оценивали по шкале ASA: I – 13 больных, II – 49, III – 7. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия (30), ожирение (12), сахарный диабет 2 типа (7), ишемическая болезнь сердца (8), миома матки (9), хронический пиелонефрит (9), хронический холецистит (4). Были выполнены следующие операции: тиреоидэктомия (14), гемитиреоидэктомия (33), гемитиреоидэктомия с удалением перешейки (9), предельно субтотальная резекция щитовидной железы (12), расширенная истмусэктомия (1). Средняя

продолжительность операции составила 40,4±12 мин.

Предоперационная подготовка в группах определялась индивидуально. До операции проводили коррекцию нарушений гомеостаза, обусловленных сердечной и лёгочной патологией, сопутствующими заболеваниями. Больным с клинически выраженным и гормонально подтверждённым тиреотоксикозом проводили плазмаферез. На ночь перед операцией всем больным 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 премедикация: фентанил – 0,002 мг/кг, мидазолам – 5 мг, атропин – 0,005-0,008 мг/кг. Вводный наркоз – тиопентал натрия 4-7 мг/кг. Интубацию проводили на фоне миоплегии рокурония бромидом 30 мг или суксаметония хлоридом 1-2 мг/кг. Для поддержания анестезии использовали пропофол 2-4 мг/кг/ч, фентанил 5-8 мкг/кг/ч, дроперидол 0,05-0,1 мг/кг.

Во 2 группе в премедикацию, кроме вышеперечисленного, включали кетопрофен 1,5 мг/кг. Индукцию проводили аналогично 1 группе. Для поддержания анестезии использовали пропофол – 2-4 мг/кг/ч, фентанил – 3-5 мкг/кг/ч, дроперидол – 0,05-0,1 мг/кг, кетамин – 0,5 мг/кг.

Больным 3 группы анестезию проводили по схеме 2 группы, добавляя цитофлавин 10,0 во время хирургического вмешательства и вечером после операции.

Всем больным во время операции проводили ИВЛ в режиме принудительной вентиляции, контролируемой по объёму, на аппарате "НЕУЕР".

Для объективной оценки адекватности анестезии исследовались параметры гемодинамики (артериальное давление систолическое (АДс), диастолическое (АДд), среднее (АДср), ЧСС), концентрация глюкозы, лактата, показатели кислотно-щелочного состояния (рН, ВЕ, рСО₂), SpO₂. Гормональные исследования (кортизол, свободный Т₃, ТТГ) проводились методом ИФА с использованием тест-наборов "Алкор-Био". Этапы исследования: 1) на операционном столе перед началом операции, 2) на травматичном этапе операции, 3) после завершения операции, 4) в первые сутки после операции, 5) на третьи сутки после операции.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи электронных таблиц "Microsoft Excel" и прикладной программы "Statistica 6.0" с использованием критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез р<0,05.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования отмечалось умеренное увеличение АДс, АДд, АДср во всех группах по сравнению с исходными показателями, что связано с психо-эмоциональным напряжением больных. На травматичном этапе во 2 и 3 группах АДср оставалось на прежних значениях (р>0,05), а в 1 группе происходило его дальнейшее увеличение (на 11,2% по сравнению с 1 этапом, р<0,05). После операции АДс, АДд, АДср достигало нормальных значений во 2 и 3 группах. В 1 же группе нормализация данных показателей происходила только к первым суткам.

Показатели ЧСС до операции не изменялись ни в одной группе. Отмечено повышение ЧСС в наиболее травматичный момент операции, максимально выраженное в 1 группе (на 19,7% в 1 группе, на 13,2% – во 2, на 13,6% – в 3 группе, р<0,05). Эти изменения свидетельствовали о гипердинамической реакции сердечно-сосудистой системы, активации нейро-вегетативной системы. В 3 группе нормализация ЧСС происходила к концу операции, а в 1 и во 2 группах – только к первым суткам послеоперационного периода.

До начала операции концентрация кортизола была в

пределах референтных значений у всех больных, значимых различий между группами выявлено не было (р>0,05). Повышение кортизола во всех группах происходило только к концу операции, значительно выше в 1 группе, р<0,05 (в 1 группе – на 73,2%, во 2 – на 50,6%, в 3 – на 30,4%). Уровень кортизола нормализовывался в 3 группе на первые сутки после операции, во 2 группе – на третьи сутки, а в 1 группе концентрация кортизола не возвращалась к референтным значениям даже к третьим суткам после операции. Это свидетельствует о наибольшей выраженности стресс-реакции у больных 1 группы.

Повышение уровня глюкозы происходило к концу операции в 1 и во 2 группах по сравнению с исходными значениями на 14,0% и 14,5% соответственно. Нормализация глюкозы отмечалась к первым суткам во 2 группе и к третьим суткам в 1 группе. В 3 группе повышения концентрации глюкозы ни на одном этапе исследования выявлено не было.

Уровень лактата сыворотки крови до операции не повышался ни в одной группе клинического сравнения. В травматичный этап операции содержание лактата во 2 группе было значительно ниже, чем в 1 группе (р<0,05). К третьим суткам концентрация лактата нормализовалась во 2 группе, чего не происходило в 1 группе. В 3 группе даже на травматичном этапе операции уровень лактата находился в пределах нормы, оставаясь стабильным и после операции.

Концентрация ТТГ и Т₃ оставалась в пределах референтных значений на всех этапах исследования, значимых различий этих показателей в трёх группах не выявлено (р>0,05).

Анализ показателей КЩС выявил развитие метаболического ацидоза после операции у больных 1 и 2 групп. Средние показатели рН венозной крови после операции в 1 группе – 7,31, во 2 группе – 7,33, в 3 группе – 7,39. рН нормализовывался к первым суткам во 2 группе и к третьим суткам в 1 группе, в 3 группе сдвигов рН выявлено не было. Уровень ВЕ снижался после операции в 1 группе в среднем до 6,72, во 2 группе – до 3,3 (р<0,05). К концу первых суток данные показатели возвращались к референтным значениям во 2 группе, а в 1 группе оставались снижены до 4,2. К третьим суткам уровень ВЕ был в норме в обеих группах сравнения. В 3 группе изменения показателей ВЕ не отмечено. рСО₂ в трёх группах незначимо отличалось от нормы на всех этапах исследования (р>0,05). Во всех группах в течение анестезии и в раннем послеоперационном периоде SpO₂ оставалась на нормальном уровне: 97-99%.

Экстубацию выполняли после окончания операции в 1 группе в среднем через 118,8±30,0 мин, во 2 – через 96,8±28,0 мин, в 3 – через 87,5±22,0 мин.

Количество и структура осложнений достоверно не отличались в исследуемых группах. В послеоперационном периоде у 20 (29%) больных были отмечены: тошнота, рвота, головная боль, головное головокружение, озноб, возбуждение при пробуждении, нарушение ритма сна и бодрствования.

Таким образом, полученные результаты показывают, что общая анестезия на основе фентанила и дроперидола не в полной мере блокирует ноцицептивные импульсы, поступающие из места повреждения тканей в ЦНС, что свидетельствует о недостаточной защите больного от хирургической агрессии, проявляющейся нестабильностью гемодинамики, сохранением эндокринно-метаболических изменений, нарушениями кислотно-щелочного состояния. Использование в премедикации кетопрофена и во время общей анестезии микродоз кетамин позволяет снизить дозы опиоидов, стабилизировать гемодинамику. Применение цитофлавина во время операции и в раннем послеоперационном периоде способствует нормализации окислительно-восстановительных процессов, показателей КЩС, а также более раннему пробуждению больных после анестезии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко Н.М., Гагаркин Г.Н. Местная анестезия при диффузном токсическом зобе // Клиническая хирургия. – 1981. – №12. – С.28-30.
2. Заривчацкий М.Ф., Колеватов А.П., Денисов С.А. и др. 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. Королёва О.В. Анестезиологическое обеспечение опе-

- раций на щитовидной железе с использованием низкочастотной анестезии севораном. Дисс. ...канд. мед. наук. – Новосибирск, 2008. – 227 с.
4. 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.
5. Напалков П.Н., Ильинская О.В. Хирургическое лечение зоба // Хирургия. – 1964. – №12. – С.11-16.
6. Неймарк М.И., Калинин А.П. Периоперационный период в эндокринной хирургии: Рук-во для врачей – М:

Медицина, 2003. – 336 с.

7. Пиксин И.Н., Шевяк П.И., Романов М.Д. и др. Комплексная предоперационная подготовка больных диффузным токсическим зобом // Современные аспекты хирургической эндокринологии. X Российский симпозиум по хирургической эндокринологии. – Смоленск, 2002. – С.305-306.

8. Сегалов В.М., Бутилин Л.П. Опасности и осложнения в хирургии щитовидной железы // Тез. докл. I-й конференции анестезиологов УССР. – Киев, 1964. – С.115-117.

9. Сорсунов С.В., Назаров И.П., Белобородов В.А.

Оптимизация анестезиологического пособия при оперативном лечении диффузного токсического зоба // Современные аспекты хирургического лечения эндокринной патологии. Материалы I Украинско-Российского симпозиума по эндокринной хирургии с межд. участием. – Киев, 2006. – С.76-77.

10. Kehlet H., Dahl J.B. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment // Anesth. Analg. – 1993. – Vol. 77. – P.1048-1056.

11. Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia and analgesia and outcome // SAJAA – 2008. – Vol. 14. №1. – P.19-20.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: anikat2000@mail.ru, тел: (3952) – 70-37-15, Голуб Игорь Ефимович – зав.кафедрой, проф., д.м.н.; Пинский Семён Борисович – проф., д.м.н.; Колбасеева Ольга Владимировна – с.н.с.; Иванкова Екатерина Николаевна – аспирант

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ХОЛМОГОРОВ Н.А., ФЕДОТЧЕНКО А.А. – 2011

УДК: 616 (091)

КЛИНИЧЕСКОМУ КУРОРТУ «АНГАРА» 80 ЛЕТ

Николай Анатольевич Холмогоров¹, Александр Александрович Федотченко^{1,2}
(¹ЗАО «Клинический курорт Ангара», ген. директор – гл. врач – к.м.н. Н.А. Холмогоров; ²Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра физиотерапии и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.Г. Абрамович)

Резюме. Клинический курорт «Ангара» – крупная многопрофильная здравница Приангарья. Богатый лечебный потенциал курорта позволяет оказывать все виды санаторно-курортной помощи.

Ключевые слова: курорт, курортное дело.

CLINICAL RESORT «ANGARA» CELEBRATES ITS 80 YEARS

N.A. Holmogorov¹, A.A. Fedotchenko^{1,2}
(¹Clinical Resort «Angara»; ²Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The clinical resort «Angara» is a large multisectoral health resort in Priangarje. The rich medical potential of the resort allows to render all types of sanatorium- and- spa treatment.

Key words: resort, resort business.

История курорта берет своё начало с мая 1931 г., когда в помещении бывшей Медведниковской больницы был открыт физиотерапевтический институт. Его возглавил приехавший из г. Томска видный организатор лечебного дела Я.З. Штамов. В кратчайший срок был произведен капитальный ремонт всех помещений, развернут стационар на 70 коек, открыто физиотерапевтическое отделение, рентгеновский кабинет, кабинеты физкультуры и лечебного труда.

В 1955 г. институт преобразован в физиотерапевтический санаторий. В 1967 г., в связи со значительным расширением коечного фонда, бурением на его территории скважин и получением природных лечебных минеральных вод, санаторий получил статус курорта и назван в честь могучей сибирской реки «Ангара».

Курорт расположен на северо-западной окраине г. Иркутска в сосновом бору на правом берегу реки Иркут и занимает площадь 60 гектаров территории. В 1990 г. курорт преобразуется в закрытое акционерное общество и в настоящее время является самой крупной многопрофильной здравницей Восточной Сибири.

На территории курорта расположено 11 корпусов, 6 из которых являются специализированными отделениями для восстановительного лечения больных острым инфарктом миокарда и другими формами острого коронарного синдрома, оперированных по поводу язвенной болезни желудка и желчного пузыря, с острым нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом, профессиональной патологией, беременных групп риска. На курорте функционируют

два общетерапевтических отделения, одно из которых в период школьных каникул и в летнее время частично перепрофилируется в педиатрическое отделение.

Всего на курорте 450 коек, где в среднем ежегодно получают стационарное лечение свыше 8 тысяч человек. На курорте круглогодично функционирует курортная поликлиника, где ежегодно лечится около 2 тыс. человек.

В лечебно-диагностический комплекс курорта входят: водогрязелечебница на 24 ванны и 8 кушеток для отпуска грязевых процедур, два лечебных бассейна, душевое отделение, оснащенное современными душевыми установками. В ней установлено 4 сухих углекислых ванны и 2 вихревые ванны для верхних и нижних конечностей.

Физиотерапевтическое отделение состоит из 13 кабинетов, где размещено 78 современных отечественных и импортных аппаратов.

Лечебная физкультура проводится в 6 залах, 2 из которых оснащены тренажёрами для механотерапии. Массаж проводится в 9 кабинетах, 8 из которых предназначены для ручного и 1 (2 массажных кресла и массажная кровать) механического воздействия. Для дозированных физических тренировок разработаны 3 маршрута (терренкур) дозированной ходьбы.

На курорте имеется две сауны, современный кабинет галотерапии, ингаляторий. Стоматологическая помощь включает санацию зубочелюстной системы и протезирование.

Отделение функциональной и лабораторной диагностики включает два кабинета функциональных методов исследова-

дования, где проводятся электрокардиография, велоэргометрия, мониторингирование ЭКГ по Холтеру, мониторингирование артериального давления, реокардио- и реоэнцефалография, исследование микроциркуляции и адренергической реактивности сердца и сосудов и др., два кабинета клинической и биохимической лаборатории, кабинет ультразвуковой диагностики, оснащенный ультразвуковым аппаратом Aloka-4000.

На курорте имеется 2 кабинета для групповой и индивидуальной психотерапии, 2 кабинета для рефлексотерапии и 1 кабинет для мануальной терапии.

Основными природными лечебными факторами курорта являются слабосероводородный (20 мг/дм³) хлоридный натриевый рассол (59 г/дм³), лечебно-столовая слабоминерализованная (2,9 г/дм³) вода, сапропелевые и иловые сульфидные грязи. При наполнении ванн для лечения больных хлоридный натриевый рассол разводится пресной водой до лечебных концентраций 28-30 г/дм³.

Бальнеопроцедуры проводятся в виде общих, поясных, низких и камерных ванн, компрессов, орошений и полосканий. Наряду с ними, широко используются искусственные газовые (кислородные, жемчужные), ароматические, вихревые, сухие углекислые ванны, гидромассаж и лечебные души.

В грязевом отделении функционируют гинекологический, урологический и проктологический кабинеты, что позволяет расширить перечень оказываемых услуг и показаний для лечения на курорте.

Питьевая лечебно-столовая минеральная вода в основном используется в гастроэнтерологическом отделении и по показаниям назначается больным с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Чистый воздух на территории курорта способствует проведению спортивных игр и климатолечения (аэротерапии).

Лечение больных осуществляют 39 врачей и 86 медицинских сестер. Курорт возглавляет заслуженный врач РФ, 3 врача являются кандидатами медицинских наук, 32 врача имеют высшую и первую квалификационную категорию, 19 человек награждены почетным знаком "Отличник санаторно-курортного комплекса профсоюзов России".

Перечень работ и услуг по оказанию соответствующей медицинской помощи (лицензия № Д 155114 выдана лицензионной комиссией при Департаменте здравоохранения администрации Иркутской области) включает доврачебную помощь (по 10 специальностям), амбулаторно-поликлиническую помощь (по 26 специальностям), стационарную помощь (по 27 специальностям) и в соответствии с профессиональными стандартами курорт имеет первую категорию.

На базе курорта расположена кафедра физиотерапии и курортологии Иркутского государственного института усовершенствования врачей, где ежегодно повышают квалификацию свыше 200 врачей и медицинских сестер Сибири и Дальнего Востока. Под руководством сотрудников кафедры на курорте активно ведутся научные исследования, проводятся заседания регионального научно-практического общества врачей восстановительной медицины, физиотерапевтов и курортологов, рассматриваются актуальные вопросы теоретической и практической физиотерапии, обсуждаются организационные вопросы и качество работы физиотерапевтических отделений и кабинетов, проводится знакомство врачей с новыми изделиями медицинской техники.

По материалам научных исследований, проводимым на курорте, защищены три докторские и четырнадцать кандидатских диссертаций, опубликовано свыше 500 научных работ, получено 14 патентов на изобретение, утверждено 56 рационализаторских предложений. Врачи курорта являлись участниками многих российских конференций и международных конгрессов. Разработанный на курорте способ оперативной оценки реакции сердечно-сосудистой системы на прием бальнеопроцедур используется во многих санаторно-курортных учреждениях страны.

Курорт, кафедра и научно-практическое общество физиотерапевтов и курортологов поддерживает творческие контакты с Российским санаторно-курортным объединением "Профкурорт", Российским научным центром восстановительной медицины и курортологии, Томским и Пятигорским НИИ курортологии и физиотерапии, Владивостокским институтом медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН, кафедрами физиотерапии и курортологии России.

В 1996 г. на курорте была проведена конференция физиотерапевтов и врачей курортов России, а в 2001 и 2006 гг. конференция врачей восстановительной медицины Сибирского Федерального округа. По материалам этих конференций издано 3 сборника научных работ.

По результатам многократных аттестаций курорт "Ангара" постоянно получает высокую оценку работы. Постановлением коллегии санаторно-курортного объединения ФНПР "Профкурорт" от 28 июля 2000 г. курорту "Ангара" присвоен статус "клинического курорта".

Поскольку основное количество больных поступают в реабилитационные отделения, это требует дополнительного обследования для уточнения характера течения заболевания и контроля за лечебным процессом. В структуре диагностических методов наибольший удельный вес имеют электрокардиография, клинические и биохимические исследования, ультразвуковая диагностика, процент охвата которыми составляет, соответственно, 97,5%, 92,6%, 80,2% и 39,7%.

Несмотря на то, что большинство больных поступают на курорт сразу после стационарного лечения, им достаточно широко назначаются бальнеологические процедуры и аппаратная физиотерапия. Так, на курорте ежегодно отпускается свыше 28000 минеральных и 11000 искусственных ванн, свыше 17000 лечебных душей, 40000 грязевых процедур и 19000 сухих углекислых ванн. В кабинетах аппаратной физиотерапии ежегодно отпускается свыше 45000 процедур электро-свето- и ультразвукового лечения, 12000 ингаляционных и спелеопроцедур. Практически все больные занимаются в кабинетах лечебной физкультуры и получают климатолечебные процедуры. В лечении больных широко используется массаж, рефлекс- и психотерапии. В курортной поликлинике больные предпочитают лечение минеральными ваннами, грязевыми процедурами, сухими углекислыми ваннами, массажем, лечебными душами.

Количество диагностических параметров на одного больного за период реабилитационного лечения составляет 28,5, а среднее количество ежедневных лечебных процедур на одного стационарного больного равно 4,8 единицам.

В нозологической структуре отделения реабилитации больных инфарктом миокарда преобладают лица с острым крупно- (35,3%) и мелкоочаговым (35,2%) процессом. Другие формы острого коронарного синдрома составляют 25,3%. Больные после реконструктивных операций на коронарных сосудах составляют 4,2%, после полостной холецистэктомии – 35,7%, после резекции желудка – 5,5%, ушивания язвы – 6,9%.

Ведущей патологией неврологического отделения является острое нарушение мозгового кровообращения (90,3%). Из них у 47,1% острое нарушение мозгового кровообращения связано с ишемическим, у 3,1% – с геморрагическим инсультом, у 40,1% – с транзиторными ишемическими атаками. Хронические цереброваскулярные заболевания и другие поражения центральной и периферической нервной системы занимают 9,7%.

Среди болезней органов дыхания у детей наиболее частой является патология верхних дыхательных путей (86,5%), среди болезней нервной системы – вегетативно-сосудистая дистония (91,6%), среди патологий костно-мышечной системы – сколиоз позвоночника (83,4%).

Контингент эндокринологического отделения составляют больные сахарным диабетом I типа (93,6%), которые поступают на долечивание из стационарных учреждений.

В целом положительные результаты лечения по всем лечебным подразделениям курорта составили 97,2%.

Красота природы, запах тайги, тишина, покой, максимальный комфорт – все это можно найти на курорте "Ангара". Спортивные площадки, лыжная трасса, бар, сауна, парикмахерская, косметический салон и другие сервисные услуги позволяют удовлетворить самые изысканные вкусы и запросы.

Для полноценного отдыха предусмотрена программа культурно-массовых мероприятий: экскурсии на озеро "Байкал", в Дом-музей декабристов, на Иркутскую ГЭС, по историческим местам города, постоянные выезды в театры и концертные залы.

Все это способствует улучшению психологического и соматического статусов больных.

За высокую эффективность санаторно-курортного лечения, модернизацию и развитие материальной базы, расширение и высокое качество услуг, коллектив курорта неоднократно поощрялся Почётными грамотами и Благодарственными

письмами федеральных объединений и фондов.
Несмотря на экономические трудности, коллектив ку-

рорта успешно решает задачи по оказанию качественной санаторно-курортной помощи жителям Иркутской области.

Информация об авторах: 664005 Иркутск, ул. 2-ая Железнодорожная, 4. ЗАО Курорт «Ангара», тел. (3952) 395020, e-mail: kurortangara@mail.ru, Холмогоров Николай Анатольевич – генеральный директор – главный врач, заслуженный врач РФ, к.м.н.; Федотченко Александр Александрович – д.м.н., профессор

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф., ИСАЕВ Ю.С., ПРОСКУРИН В.Н. – 2011
УДК: 616 (091)

К 90-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ ИГМУ

Николай Фёдорович Неделько, Юрий Сергеевич Исаев, Владимир Николаевич Проскурин
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В.Малов, кафедра судебной медицины с основами правоведения, зав. – д.м.н., проф. Ю.С.Исаев)

Резюме. В статье представлены материалы, свидетельствующие об истории курса, а затем кафедры судебной медицины. Подчеркивается основополагающая роль в организации курса судебной медицины при ИГУ выдающейся личности отечественной судебной медицины – профессора А.Д. Григорьева.

Ключевые слова: история, организация, судебная медицина, профессор А.Д. Григорьев.

TO THE 90-ANNIVERSARY OF FACULTY OF FORENSIC MEDICINE ISMU

N.F. Nedelko, U.S. Isaev, V.N. Proskurin
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In article the materials testifying to a history of a rate, and then faculty of forensic medicine are submitted. The basic role in the organization of a rate of forensic medicine is emphasized at the ISU of the outstanding person of domestic forensic medicine – professors A.D. Grigorjeva.

Key words: a history, the organization, forensic medicine, professor A.D. Grigorjev.

«...Судебная медицина есть вывод самых точных медицинских понятий – она, так сказать, есть философия и вместе с тем логика медицины... Из всех отраслей медицины одна только судебная медицина, со своей точки зрения, защищает права слабого, охраняет нашу честь, свободу и прочее».
И.М. Гвоздев

История организации, становления и развития в начале курса, а затем кафедры судебной медицины (КСМ), судебно-медицинской науки и службы в Иркутске и Иркутской области неразрывно связаны с открытием медицинского отделения при физико-математическом факультете ИГУ (1919 г.) и с преобразованием медицинского отделения в самостоятельную учебно-административную единицу – медицинский факультет ИГУ (1920 г.).

О величии человека свидетельствует не только мнение о нем равных ему по выбору профессии, звания и должности коллег, но самое главное, та память, которую он о себе оставил среди современников и потомков. Это в полной мере относится к Александру Дмитриевичу Григорьеву и Сигизмунду Болеславовичу Байковскому – крупным организаторам науки и практики, выдающимся личностям отечественной судебной медицины, которые своей деятельностью на долгие годы вписали свои имена в историю КСМ и судебно-медицинской службы Иркутска и Иркутской области.

А.Д. Григорьев родился в Казани 27 января 1888 г. В 1907 году закончил двухклассную Казанскую гимназию, в 1912 г. – Казанский университет. Основная специальность его была – хирургия и судебная медицина. Будучи студентом 4 и 5 курсов, после окончания университета и до призыва на военную службу работал на кафедре судебной медицины у профессора В.П. Неболюбова. Первые научные работы его в кабинете судебной медицины были посвящены новым судебно-медицинским методам, используемым при исследовании крови.

По окончании Казанского университета, до войны, во время военных действий на фронте (1914 – 1918 гг.) А.Д. Григорьев выполнял обязанности хирурга в различных госпиталях военного ведомства, производил судебно-медицинские и патологоанатомические вскрытия трупов. Вернувшись с фронта, с конца 1917 г. и до августа 1918 г. работал ординатором факультетской хирургической клиники Казанского университета. Во время Гражданской войны, по эвакуации из Казани, работал хирургом в военных госпиталях Ново-Николаевска (Новосибирска). После свержения Колчака выполнял обязанности ординатора, помглаврача, главного

врача 2-го Заиркутного военного госпиталя, работал ординатором в различных военных госпиталях Иркутска. В порядке совместительства занимал должность заведующего дезогруппой Окружной военной санитарно-технической станции Упсанарма 5 Восточно-Сибирского военного округа.

В Иркутск из Ново-Николаевска А.Д. Григорьев приехал в декабре 1919 г. С 17 августа 1920 г. он выполняет обязанности помпрозектора при кафедре нормальной анатомии (протокол правления ИГУ от 20 августа 1920 г.). И.о. ассистента при курсе судебной медицины он назначен с 20 апреля 1921 г. (протокол правления ИГУ от 21.04.21 г. с поручением организации курса судебной медицины). Со 2 августа 1921 г. Григорьев преподает судебную медицину на медицинском факультете и на общественно-правовом отделении факультета общественных наук. С 13 декабря этого же года он – прозектор (старший ассистент) курса судебной медицины.

Таким образом, в 1921 г. А.Д. Григорьевым был основан курс судебной медицины (КСМ), который в здании ИГУ (Девичий институт Восточной Сибири, впоследствии переименованный в Иркутский институт императора Николая I) занимал 2 комнаты. Штат состоял из 2 человек: преподавателя и препаратора. Имелась небольшая библиотека.

Судебно-медицинские исследования трупов производились в анатомическом покое Заиркутного военного госпи-



Фото 1. Профессор А.Д. Григорьев.

тая, где заведующий КСМ занимал место главного врача. В 1922 г. при КСМ начали функционировать микрохимический отдел и музей. В 1922 г. КСМ с экспертизой входила в общепатологическую Комиссию факультета. В 1923 г. при КСМ открываются микробиологический, в 1924 г. – химический отделы. Организуется и с 1 марта функционирует Иркутская районная судебно-медицинская лаборатория Наркомздрава. В 1925 г. открывается отдел дактилоскопии, организуется лаборатория для студентов. 1926 год обогатил факультет открытием отдела судебной фотографии. К 1927 г. КСМ имеет собственные помещения, принадлежащие ИГУ.

А.Д. Григорьев и С.Б. Байковский много сил и внимания уделяли совершенствованию учебного процесса.

На 4 курсе читался теоретический курс основ судебной медицины (2 ч. в неделю в течение учебного года), преподавались практические занятия по исследованию вещественных доказательств, по исследованию трупов и освидетельствованию живых лиц. Проверка знаний студентов сначала осуществлялась только на гос. экзаменах. Каждый обучающийся составлял «Заключение» к протоколу вскрытия и защищал его.

В 1925 г. КСМ получил помещение в 6 комнат. В музее насчитывалось более 100 макропрепаратов. В связи с этими достижениями методически изменилось преподавание предмета.

Каждый студент 4 курса участвовал в исследовании 16 трупов, 24 ч. тратил на исследование вещественных доказательств и 16 ч. – на освидетельствование живых лиц. В конце учебного года каждый обучающийся сдавал зачет по теоретическому и практическому курсу, после чего допускался к самостоятельным исследованиям трупа.

На 5 курсе студенты по 4 человека 2 раза в неделю производили исследования трупов. Каждый из 4-х обучающихся готовился к разбору своих объектов, вскрываемых в этот день. На самостоятельные лабораторные исследования каждый студент тратил 2-3 ч., составляя «Акт исследования». Затем каждый обучающийся составлял к протоколу вскрытия «Заключение» и защищал его. В течение года студенты по 4 чел. 2 раза в неделю по 2 ч. освидетельствовали живых лиц.

Наряду с работой на КСМ А.Д. Григорьев преподавал судебную медицину на правовом отделении факультета права и местного хозяйства, на краевых восточно-сибирских юридических курсах и для студентов уголовного розыска [2,6].

Доцент А.Д. Григорьев (1925 г.) впервые в Восточно-Сибирском регионе начал производить судебно-биологические исследования с целью разработки достоверных методов идентификации волос у жителей Иркутской области и близлежащих регионов. В 1930 г. он опубликовал научную работу – «Анализ волос археологической коллекции Баллода (макротрихоскопическое и химическое исследование в судебно-медицинском и антропологическом отношении)».

Научные исследования А.Д. Григорьева также были посвящены вопросам огнестрельных повреждений, микроскопического отличия прижизненной реакции организма от посмертной.

20-25 августа 1924 г. состоялся Первый съезд врачей Восточной Сибири, в проведении которого активное участие принимал А.Д. Григорьев.

А.Д. Григорьев был заядлым любителем классической музыки, и часто в свободное от работы время посещал лекции – концерты «Музыкальных пятниц» [10].

Согласно приказу №36 от 26.03.32 г. в связи с состоянием здоровья заведующий КСМ был освобожден от занимаемой должности. Заведование курсом было поручено ассистенту С.Б. Байковскому (архив ИГМУ).

В Иркутске А.Д. Григорьев проживал по ул. Харинской (Некрасова), д.9, кв.1.

В декабре 1933 г. кафедре судебной медицины Самарского института впервые возглавил профессор А.Д. Григорьев. С 1934 г. он также выполняет обязанности краевого, затем областного судебно-медицинского эксперта (инспектора). В Самаре Григорьев проработал до 1 февраля 1937 г., после чего переехал в Москву, где стал работать в 3-м МГМИ [1].

В период 1950-1954 гг. А.Д. Григорьев работал в НИИ судебной медицины в должности заведующего организационно-методическим отделом. Тесно был связан с директором института В.И. Прозоровским. В эти годы он принимал активное участие в проведении организационной работы,

связанной с послевоенным восстановлением и развитием судебно-медицинской экспертизы. Об этом свидетельствуют конкретные документы организационно-методической работы, вышедшие в «Сборнике организационно-методических материалов судебно-медицинской экспертизы», составленных В.И. Прозоровским и Э.И. Кантером в 1960 г.

19-25 июня 1950 г. в Ленинграде состоялась 2-е Всесоюзное совещание судебно-медицинских экспертов, которое в основном было посвящено вопросам повышения квалификации экспертов и качества экспертиз. На секционном заседании сотрудников НИИСМ, профессором А.Д. Григорьевым был представлен анализ дефектов и ошибок в работе комиссий II и III инстанций по врачебным делам [3,16].

А.Д. Григорьев сыграл важную роль в становлении выдающегося ученого-художника, археолога, и скульптора-антрополога М.М. Герасимова. Он нигде не учился лепке и рисованию. Но его имя стало известно во всем мире. Его скульптурные реконструкции людей далекого прошлого привлекают посетителей всемирно известных музеев, как в Москве, Париже, так и в Иркутске.

М.М. Герасимов вспоминал, «...в 13 лет (родился он в 1907 г. в Петербурге) я впервые переступил порог анатомического музея. ... Именно здесь я познакомился с профессором нормальной анатомии Н.Д. Бушмакиным и судебным медиком А.Д. Григорьевым. Я привлек их внимание постоянным присутствием на патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытиях трупов». В последующем, с разрешения А.Д. Григорьева М. Герасимов постоянно имел возможность работать в секционном зале. Радушно принимая Мишу Герасимова на КСМ, Григорьев относился к «любителям трупов» с неизменным интересом и сочувствием. «Этот парень может далеко пойти», – сказал как-то Александр Дмитриевич. Пройдут годы, и М. Герасимов полностью оправдает эти слова.

«В 1937-38 гг., – писал М. Герасимов, – я экспериментально доказал возможность воспроизводства лица по черепу до портретного сходства». Начиная с этого времени, данная методика получила прикладное применение в криминалистике. И вспомнил тогда М. Герасимов, как в 1939-40 гг. были проведены массовые контрольные опыты, организованные профессором А.Д. Григорьевым на базе Лефортовского морга.

Так что к разработке метода реконструкции лица по черепу непосредственное отношение имеют и судебные медики в лице А.Д. Григорьева [4,5].

А.Д. Григорьев скоропостижно скончался в 1954 г. в Москве.

С.Б. Байковский родился 6 октября 1902 г. на станции Окница Юго-Западной железной дороги Бессарабской губернии. В 1910 г. он поступил в Иркутскую губернскую мужскую гимназию, которую успешно окончил в 1918 г. Еще в стенах гимназии юноша понял, что призванием его является медицина. В августе этого же года он подает документы на медицинский факультет Томского университета, где проучился до 1921 г., и 12 апреля переводится в ИГУ на медицинский факультет, который успешно окончил в 1924 г. Это был первый выпуск врачей медицинского факультета.

Будучи студентом С.Б. Байковский около года работал в кабинете судебной медицины, проявив не только глубокий интерес к предмету, но и научные взгляды к нему. Обладая блестящими незаурядными способностями и стремлением к научной деятельности, по рекомендации А.Д. Григорьева, которого с молодым коллегой связывала общность интересов к судебной медицине, С.Б. Байковский был оставлен на КСМ.

15 августа 1924 г. С.Б. Байковский по решению Горздраводела был назначен судебно-медицинским экспертом города Иркутска, а 22 ноября этого же года приступил к выполнению своих обязанностей на КСМ в должности младшего ассистента. 27 января 1925 г. он утвержден главным прозектором, в 1926 г. становится ассистентом, а в 1928 г. – старшим ассистентом КСМ.

В 1939 г. был надстроен 3 этаж Анатомического института (ныне Анатомический корпус) и проведена его реконструкция, после чего в нем разместились сотрудники КСМ.

Разнообразными были жизненные и научные интересы у А.Д. Григорьева и его молодого коллеги. Один, прошедший войну (1914-17 гг.) в качестве хирурга в различных эвакуационных госпиталях, наделенный эрудицией, опытом и разносторонними познаниями не только в судебной медицине, но и в других науках. Другой – молодой, еще неопытный ассистент и судебно-медицинский эксперт. Но их обоих всецело объеди-



Фото 2. Удостоверение С.Б. Байковского о представлении ему звания врача. 1924 г.

няла общность интересов, направленная на познание судебной медицины и служение ей.

Учитывая разносторонние интересы С.Б. Байковского к различным проблемам судебной медицины, Александр Дмитриевич конкретно рекомендует молодому коллеге заняться судебной биологией, судебной химией и патологической анатомией. Постигая азы наук, С.Б. Байковский в то же время ведет практические занятия, производит исследования трупов, освидетельствование живых лиц, выезжает на места происшествия (кстати в те времена выезда производились на лошадах и это занимало очень много времени).

Первые научные исследования С.Б. Байковского (1928-29 гг.) были направлены на исследования кристаллов гемохромогена в судебно-медицинском отношении (присутствие крови на вещественных доказательствах, стойкость кристаллов по отношению к колебаниям высоких и низких температур).

После отъезда профессора А.Д. Григорьева из Иркутска с октября 1932 г. С.Б. Байковский выполняет обязанности доцента и заведующего КСМ.

Научные исследования Сигизмунда Болеславовича, имеющие большое теоретическое и практическое значение, охватывают широкий

круг вопросов, относящихся к проблемам скоропостижной смерти, судебной токсикологии, медицинской деонтологии, судебно-медицинской травматологии (рельсовая, огнестрельная травма, повреждения дикими животными, в частности, медведем), действию атмосферного электричества.

С 1932 г. С.Б. Байковский – консультант Облздравотдела Иркутска, а с 1937 г. он – Областной судебно-медицинский эксперт Иркутской области и начальник ОБСМЭ.

В 1935 г. С.Б. Байковскому по совокупности научных работ была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук. А в 1940 г. он был утвержден в ученом звании доцента.

В годы ВОВ Сигизмунд Болеславович собрал и проанализировал большой материал по теме докторской диссертации: «Особенности повреждений при членовредительстве в судебно-медицинском отношении». Но работа не состоялась. По доносу недоброжелателей все материалы будущей диссертации были арестованы и уничтожены. Мотив недоброжелателей – клевета на Красную Армию.

Решением Иркутского облисполкома депутатов трудящихся в июле 1943 г. С.Б. Байковский был занесен в «Книгу почета», в 1946 г. – награжден медалью «За доблестный труд», в 1975 г. – медалью «30 лет Победы ВОВ», в 1985 г. – медалью «40 лет Победы ВОВ», в 1972 г. – медалью «Ветеран труда». Органами здравоохранения, юстиции и прокуратуры награжден Почетными грамотами в 1939 г. и в 1944 г.

Как высококвалифицированный специалист и эрудированный преподаватель Сигизмунд Болеславович принимал активное участие во Всесоюзных съездах судебных медиков и методических совещаниях заведующих кафедрами вузов РСФСР (1939-1971 гг.).

В 50-е годы С.Б. Байковский заочно окончил юридический факультет ИГУ и ведет преподавательскую работу по курсу «Судебная медицина».

Широкая и глубокая эрудиция, аналитический ум позволили С.Б. Байковскому стать высококвалифицированным специалистом, блестящим лектором, опытным преподавателем, ведущим научным исследователем и организатором, снискавшим себе заслуженный авторитет не только среди студентов, но и среди широкой медицинской общественности и работников правоохранительных органов.

Много сил, внимания и времени уделял С.Б. Байковский со своими коллегами (Н.И. Яковлевский, В.Ю. Аврутик, Ю.П. Будрин) подготовке будущих судебно-медицинских экспертов, используя возможности студенческого научного кружка.



Фото 3. Ассистент С.Б. Байковский со студентами. Конец 1920-х годов.

Трудно перечислить всех учеников Сигизмунда Болеславовича, ставших судебно-медицинскими экспертами Иркутской области до ВОВ и после нее, ставших опытными руководителями и организаторами судебно-медицинской науки, здравоохранения и высшего медицинского образования.

В 1953-54 гг. впервые в ИГМИ была организована субординатура по судебной медицине, и прошли ее под руководством С.Б. Байковского 5 студентов лечфака: А. Бессонов, Э. Волков, Ю. Зиненко, В. Иссяк и П. Межин. Все они стали опытными судебно-медицинскими экспертами, много лет проработали в Бодайбо, Братске, Черемхово и др. городах Иркутской области. В 1969 г. Ю. Зиненко под руководством профессора О.Х. Поркшеяна в Ленинграде успешно защитил кандидатскую диссертацию.

П.К. Межин в течение многих лет возглавлял судебно-медицинскую и медицинскую службу в Черемхово. А с 1971 по 1985 гг. возглавлял в качестве главного врача факультетские клиники.

Большой труд был вложен А.Д. Григорьевым и С.Б. Байковским и их коллегами в создание музея КСМ, который и в настоящее время вполне отвечает современным требованиям при преподавании судебной медицины. Представленные уникальные макропрепараты позволяют студентам овладеть знаниями, умениями и навыками в процессе освоения и усвоения судебной медицины.

Выйдя на пенсию в 1972 г., патриарх судебной медицины – С.Б. Байковский продолжал работать в домашних условиях, выполняя экспертизы по материалам сложных уголовных дел.

Скончался С.Б. Байковский 30 июля 1997 г.

Н.И. Яковлевский родился в 1898 г. в с. Бобылевка Балашевского уезда Саратовской губернии. После окончания Саратовского университета в 1924 г. работал судебно-медицинским экспертом в Улан-Удэ, затем в Иркутске. С 1925 г. по 1932 г. трижды усовершенствовался по судебной медицине и патологической анатомии. По рекомендации С.Б. Байковского с 1930 по 1952 гг. он является ассистентом КСМ. Впоследствии, как опытный преподаватель, обладающий большими познаниями, преподавал судебную медицину в Иркутской юридической школе и на кафедре криминалистики ВЮЗИ.

Николаю Ивановичу в течение многих лет довелось работать, общаться и дружить с высококвалифицированным судебно-медицинским экспертом и юристом А.А. Яковсоном.



Фото 4. В.Ю.Аврутик.

В.Ю. Аврутик родился в 1915 г. в с. Кежма Братского района Иркутской области. В 1940 г. окончил ИГМИ и по 1942 г. работал заведующим райздравотделом в Тайшете. В 1942 г. ушел на фронт в качестве врача-эпидемиолога. В чине майора закончил войну в Кенигсберге. Награжден двумя орденами и четырьмя медалями. С 1945 г. Виктор Юрьевич работал судебно-медицинским экспертом в Иркутске, а с 1947 г. и до начала 60-х годов – ассистентом КСМ. В 1951 г. он прошел курс усовершенствования по судебной медицине в Ленинградском

ГИДУВе.

Ю.П. Будрин родился в 1921 г. в г. Бирске Башкирской автономной республики. В 1939 г. поступил в Свердловский



Фото 5. 1969 г. Ленинград. Доцент С.Б. Байковский, ассистент Ю.П. Будрин, судебно-медицинские эксперты: Э. Волков, И.В. Иванов. Вверху: Ю. Зиненко, только что защитивший кандидатскую диссертацию.

мединститут. С 1939 по 1946 гг. находился в рядах Советской армии на различных должностях. Награжден тремя медалями за Победу над Германией и Японией. После окончания Челябинского мединститута в 1952 г. получил специальность врача – судебно-медицинского эксперта. В этом же году в течение месяца стажировался в качестве врача-биолога в Областной судебно-медицинской лаборатории в Челябинске. С 1 сентября 1952 г. Ю.П. Будрин выполнял обязанности ассистента на КСМ ИГМИ. В 1953 и 1956 гг. он специализировался по циклу исследования вещественных доказательств в Челябинске.

До отъезда во Владивосток Ю.П. Будрин защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Особенности повреждений при выстреле холостым зарядом охотничьим бездымным порохом марки «Фазан»». С 1965 по 1982 гг. Юрий Павлович в звании доцента заведовал КСМ во Владивостоке и возглавлял краевое бюро судебно-медицинской экспертизы.

В.А. Брюханов родился в 1935 г. на станции Алзатай Иркутской области. С 1953 г. по 1956 г. учился в Качинском военно-авиационном училище. После окончания ИГМИ в 1962 г. был направлен на работу в г. Зима. В 1966 г. поступил в аспирантуру на КСМ Горьковского мединститута, где в 1969 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию и с 1 сентября этого года приступил к выполнению обязанностей ассистента на КСМ ИГМИ. В связи с уходом на пенсию С.Б. Байковского заведующим КСМ назначается старший преподаватель В.А. Брюханов, который вскоре становится доцентом.

Тематика научных исследований В.А. Брюханова была направлена на изучение изменений микроэлементного состава волос человека в зависимости от профессионального контакта с некоторыми тяжелыми металлами в судебно-медицинском отношении. Преподавая судебную медицину на кафедре уголовного права и криминалистики ИГУ, Владимир Александрович в соавторстве с Н.Н. Китаевым и Н.П. Ермаковым опубликовал научную работу – «История и правовые проблемы гипноза» (1984 г.).

Н.Ф. Неделько родился в 1940 г. в



Фото 6. Главный врач факультетских клиник П.К. Межин (1971 – 1985 гг.).

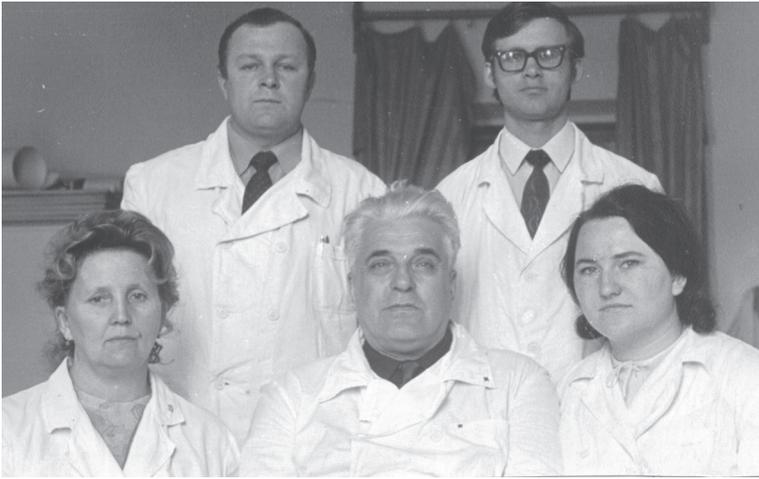


Фото 7. Вверху: ассистенты П.П. Горобец, Н.Ф. Неделько, внизу – ст. лаборант Т.А. Шафранская, доцент С.Б. Байковский. 1971 г.

Иркутске. После окончания ИГМИ в 1967 г. по рекомендации С.Б. Байковского и решению Ученого совета был направлен в аспирантуру на КСМ 2-го МОЛГМИ (РГМУ), где под ру-

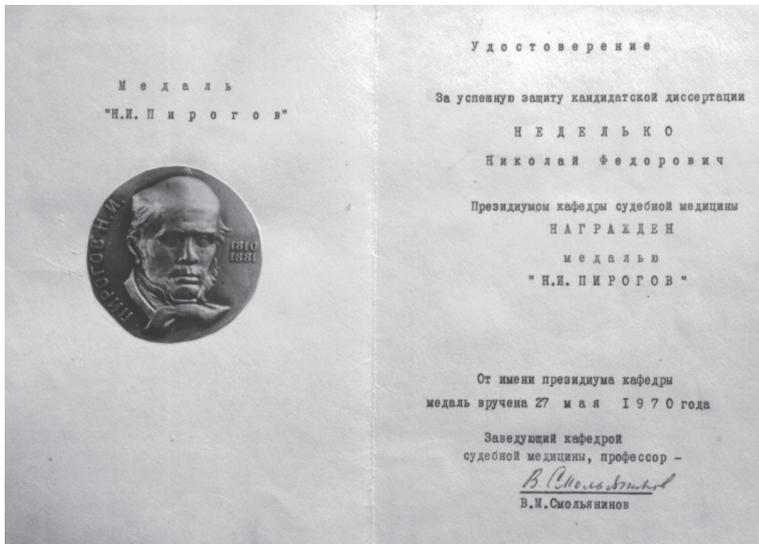


Фото 8. Удостоверение и Медаль «Н.И. Пирогова», врученные Н.Ф. Неделько за защиту кандидатской диссертации.

ководством Заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора В.М. Смольянинова и доцента Г.А. Пашиняна успешно завершил и досрочно защитил кандидатскую диссертацию, после чего вернулся к выполнению обязанностей ассистента на КСМ ИГМИ.

В то время на КСМ 2-го МОЛГМИ обучались аспиранты – О.Н. Туребаев, Г.В. Ананьев, Т.Р. Ашурбеков, Г.Д. Долгополов, О.М. Зороастров, В.В. Зайцев, которые успешно защитили кандидатские диссертации и стали ведущими специалистами в области судебной медицины. Впоследствии О.Н. Туребаев и Г.В. Ананьев защитили докторские диссертации и стали заведующими КСМ.

Учеба в аспирантуре на КСМ, которой руководил патриарх отечественной судебной медицины В.М. Смольянинов, дала возможность Н.Ф. Неделько познакомиться и общаться с известными в судебной медицине личностями и их содержательными лекциями – это Ю.Л. Мельников, Г.А. Пашинян, М.Б. Табакман, В.В. Жаров, В.И. Прозоровский, А.П. Громов, А.К. Туманов, С.Д. Кустанович и др.

Основными направлениями научной деятельности Н.Ф. Неделько являются проблемы разработки и совершенствования методов экспертизы трупов новорожденных и детей раннего возраста. Им изучается динамика медленноволновой электрической активности органов и тканей в эксперименте на животных при черепно-мозговой травме, механической асфиксии, острой кровопотере в зависимости от данности наступления смерти, при установлении танатогенеза

при утоплении в воде, при отравлении этанолом.

Под его непосредственным руководством в течение многих лет на КСМ проводятся научные исследования по следующей проблеме: психолого-педагогические аспекты организации, управления самостоятельной работой, формирование познавательного интереса и профессиональной ориентации и мотивации учебной деятельности у студентов различных факультетов в процессе изучения судебной медицины. Он является автором и соавтором более 120 научных работ, а также более 15 учебно-методических пособий по различным вопросам судебной медицины и экспертной практики. Имеет авторское свидетельство на изобретение.

Н.Ф. Неделько профессионально эрудированный преподаватель и судебно-медицинский эксперт. С 1975 г. он успешно сочетает педагогическую и научную деятельность с работой судебно-медицинского эксперта в ОБСМЭ. В 1989 г. ему присвоена высшая квалификационная категория судебно-медицинского эксперта. Он неоднократно принимал активное участие в судебно-медицинских экспертизах, направленных на решение вопросов идентификации личности лиц, погибших при авиакатастрофах.

С 1994 г. Н.Ф. Неделько – старший преподаватель КСМ.

Н.Ф. Неделько 4 раза повышал свою квалификацию по судебной медицине на ФПК во 2-м МОЛГМИ и трижды в ИГМУ.

Николай Федорович награжден нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». За добросовестный плодотворный труд, подготовку медицинских кадров, профессионализм в работе и в связи с 85-летием со дня образования ИГМУ, за большой вклад в подготовку медицинских кадров, и в связи с 70-летним юбилеем Н.Ф. Неделько награжден Почетными Грамотами ректора ИГМУ и начальника ГУЗ ИОБСМЭ В.Н. Проскуриным.

П.П. Горобец родился в 1939 г. на Украине. После окончания ИГМИ в 1968 г. был направлен в аспирантуру на КСМ Алтайского мединститута, где успешно защитил кандидатскую диссертацию и в 1971 г. был зачислен в штаты сотрудников ИГМИ на должность ассистента на КСМ. С 1972 г. он выполняет обязанности судебно-медицинского эксперта, в 1975 г. назначается начальником ОБСМЭ и продолжает совместительство на КСМ.

Тематика научных исследований П.П. Горобца была направлена на судебно-медицинскую оценку механизмов и повреждений поясничного отдела позвоночника.

За годы руководства П.П. Горобцом ОБСМЭ стало одним из крупнейших в республике. Значительно укрепилась материально-техническая база экспертного учреждения. П.П. Горобец много сил и внимания уделял подготовке молодых судебно-медицинских экспертов. В 1979 г. он за активную и плодотворную работу по улучшению судебно-медицинской службы в городе и Иркутской области был представлен к награждению МЗ СССР нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения».

В 1980г. аттеста-



Фото 9. Доцент В.А. Брюханов. 1973 г.

ционной комиссией Облздравотдела за высокие профессиональные достижения П.П. Горобцу была присвоена квалификация врача судебно-медицинского эксперта высшей категории.

В 1987 г. П.П. Горобец скоропостижно скончался.

В.Н. Проскурин родился в 1941 г. в с. Покровка Смидовичского района Еврейской автономной области. После окончания ИГМИ в 1964 г. был зачислен аспирантом на кафедру патологической физиологии. В 1967 г. был утвержден в должности ассистента этой кафедры. В 1970 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию. В 1975 г. был переведен на должность ассистента КСМ. С 1978 г. Владимир Николаевич считается избранным на должность старшего преподавателя, а в 1982 г. – на должность заведующего КСМ, которой он руководил до 1987 г. В 1991 г. ему присвоено ученое звание доцента. В 1993 г. он занимает должность начальника ОБСМЭ и является заведующим КСМ, которой он руководил до 2000 г.

Большое внимание В.Н. Проскурин уделял и уделяет подготовке научно-педагогических и судебно-медицинских кадров. Он внес большой вклад в создание современной материально-технической базы и улучшение качества судебно-медицинской службы ОБСМЭ.

Научные исследования В.Н. Проскурина были посвящены выявлению морфометрических изменений некоторых органов при травматическом шоке, вопросам идентификации личности при авиакатастрофах, разработке объективных критериев судебно-медицинской экспертизы трупов, извлеченных из воды. Он является автором и соавтором более 70 научных работ и методических пособий для студентов.

Во время заведования КСМ В.А. Брюхановым и В.Н. Проскуриным в связи с возрастанием требований к качеству врачей специалистов на КСМ разрабатываются и используются методические пособия (по программированному обучению и программированному контролю качества знаний обучающихся) нового управляющего типа для организации самостоятельной работы студентов. Используются тесты различных уровней учебной деятельности, как эффективная психолого-педагогическая технология. Для оценки эффективности процесса обучения в зависимости от различных способов управления познавательной деятельностью обучающихся проводились экспериментальные исследования со студентами различных факультетов. Результаты исследований опубликованы в сборниках научных работ и в центральной печати.

В.Н. Проскурин является судебно-медицинским экспертом высшей квалификационной категории, прекрасным организатором судебно-медицинской службы в городе и области. За заслуги в области здравоохранения, многолетнюю добросовестную и плодотворную деятельность ему присвоено звание «Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации». В.Н. Проскурин имеет следующие правительственные награды – Почетную Грамоту МЗРФ от 1998 г. и нагрудный знак. Он является Почетным мастером спорта и почетным ветераном Российского спорта.

Владимир Николаевич неоднократно принимал и принимает активное участие в заседании членов межрегиональной ассоциации «Судебные медики Сибири», в научно-практических конференциях, в 4-м Всероссийском съезде судебных медиков (Новосибирск, Барнаул, Владимир, Томск, Тюмень).

Ю.С. Исаев родился в 1941 г. в Кемерово. В 1964 г. окончил Кемеровский государственный медицинский институт (КГМИ) и был зачислен в клиническую ординатуру, в 1966 г. – в аспирантуру на КСМ, под руководством доцента А.Н. Кишиневского в 1969 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию.

С 1969 г. по 1980 г. Ю.С. Исаев выполнял обязанности ассистента кафедры, постоянно совмещал учебный процесс с экспертной деятельностью в Кемеровском ОБСМЭ. Он возглавлял отделение Совета ВОИР при КГМИ, принимал активное участие в разработке новых методов для объективизации судебно-медицинских заключений и внедрения их в экспертную практику.

С 1980 г. по 1986 г. Ю.С. Исаев – заведующий КСМ Целиноградского государственного медицинского института (ЦГМИ). В 1982 г. ему присвоено ученое звание доцента. В этот период он продолжает активное новаторское творчество, направленное на внедрение в судебно-медицинскую практику специально разработанных методов в диагностике и исследований, существенно повышающих качество

и объективизацию судебно-медицинской экспертизы. Он возглавляет Совет ВОИР ЦГМИ, осуществляя подготовку кадров для ОБСМЭ и вузов Северного Казахстана, руководит научно-исследовательской работой сотрудников КСМ ЦГМИ и ОБСМЭ.

В 1986 г. Ю.С. Исаев избирается на должность доцента КСМ ИГМИ. В 1987 г. под его руководством проводится 2-й Всесоюзный съезд судебных медиков. В этом же году им впервые была организована кафедра судебной медицины (КСМ) и он был утвержден в качестве руководителя ОБСМЭ. В 1988 г. Ю.С. Исаев организовал научно-практический комплекс (НПК), в работе которого были задействованы все сотрудники ОБСМЭ и КСМ. С 1991 г. организованы и функционируют на КСМ субординатура, интернатура, клиническая ординатура, а с 1998 г. – аспирантура, ежегодно проводятся циклы усовершенствования судебно-медицинских экспертов, осуществляется предсертификационная подготовка специалистов.

В 1992 г. Ю.С. Исаев успешно защитил докторскую диссертацию, в 1993 г. – он профессор, а в 2000 г. – заведующий КСМ.

Ю.С. Исаев постоянно повышает и совершенствует свой учебно-методический и профессиональный уровень. Он неоднократно обучался на ФПК в Москве, Санкт-Петербурге, Барнауле. С 1987 г. Ю.С. Исаев является председателем Иркутского областного отделения Всесоюзного, позднее Всероссийского научного общества судебных медиков, а также членом правления Всесоюзного и Всероссийского научных обществ судебных медиков, является членом Методического Совета ИОБСМЭ, членом ученых советов ИГМУ, юридического института ИГУ и юридического факультета БГУЭиП.

Научно-исследовательские работы, выполненные Ю.С. Исаевым и его учениками, носят преимущественно прикладной характер с обязательным внедрением результатов исследований в экспертную практику. Им было внедрено в экспертную практику два авторских свидетельства на изобретения, 43 свидетельства на рационализаторские предложения, было издано 11 информационно-методических листов по линии ЦНТИ, а также информационно-методическое письмо Главной СМЭ РФ. Ю.С. Исаев является автором и соавтором около 350 научных работ и 4 монографий. Под его руководством было защищено 2 докторских и 7 кандидатских диссертаций. За научно-практический вклад и развитие судебной медицины он награжден 4 дипломами 1-й степени межрегиональной ассоциации «Судебные медики Сибири».

За последние годы Ю.С. Исаев активно разрабатывает совместно с коллективами КСМ ИГМУ, судебно-медицинскими экспертами ОБСМЭ Бурятского Республиканского бюро СМЭ актуальную тему в судебной медицине, посвященную термической травме.

Успешно совмещая научно-педагогическую деятельность с экспертной работой, и постоянно совершенствуя свой профессиональный уровень, Ю.С. Исаев сформировался в высококвалифицированного специалиста судебной медицины. Ю.С. Исаев принимает активное участие в выполнении наиболее сложных экспертиз, оказывает консультативную помощь сотрудникам экспертных учреждений и правоохранительных органов.

Ю.С. Исаев является инициатором унифицированного подхода к преподаванию судебной медицины юридических факультетов, вузов Иркутска, эффективно осуществляет разработанную им учебную программу обучения студентов, будущих юристов, что позитивно отражается на совместной деятельности работников ОБСМЭ и правоохранительных органов.

Ю.С. Исаев неоднократно привлекался отделом здравоохранения Иркутской областной администрации и в качестве консультанта при рассмотрении вопросов правильности и своевременности оказания медицинской помощи гражданам.

Под руководством Ю.С. Исаева в 2005 г. организован и активно работает Медико-правовой центр, основной задачей которого является разработка и внедрение принципов оптимизации правового обеспечения для лечебно-профилактических учреждений при оказании эффективной медицинской помощи населению.

Юрий Сергеевич – высококвалифицированный, требовательный специалист и преподаватель. Все знают его как неординарную и творческую личность, как человека, всецело посвятившего себя судебной медицине. Экспертную и

организационно-методическую работу он успешно сочетал и сочетает с научной и педагогической деятельностью. Он является признанным авторитетом в области экспертизы лиц, смерть которых наступила от утопления в воде, а также других актуальных направлений в судебной медицине.



Фото 10. Ассистент А.В. Шилин.

А.В. Шилин неоднократно проходил специализацию по судебной медицине в Москве и Ленинграде. В 2001 г. ему присвоена высшая квалификационная категория судебно-медицинского эксперта.

С 1994 г. А.В. Шилин заведующий танатологическим отделом, а с 1996 г. – заведующий отделом сложных экспертиз ОБСМЭ.

Научные исследования Андрея Витальевича были посвящены изучению морфологии путей циркуляции при смерти от острой кровопотери. Он автор и соавтор 16 научных работ и методических пособий по оптимизации учебного процесса.

В настоящее время А.В. Шилин является одним из ведущих судебно-медицинских экспертов г. Москвы.



Фото 11. Доцент П.А. Кокорин.

П.А. Кокорин родился в 1959 г. в Якутии. После окончания ИГМИ в 1982 г. три года работал в Тулунской ЦРБ терапевтом. С 1985 г. – судебно-медицинский эксперт ОБСМЭ, с 1991 г. – ассистент КСМ. В 1993 г. создал независимое судебно-медицинское агентство, получил лицензию, совершенствовался по судебной медицине в Болгарии. В 1995 г. под руководством профессора Ю.С. Исаева защитил кандидатскую диссертацию. В 1994 г. окончил юридический факультет ИГУ и с этого же года стал работать ассистентом кафедры криминалистики ИГУ, а с 2001 г. – доцент этой кафедры.

В 2001 г. возглавил Усть-Ордынское бюро судебно-медицинской экспертизы, где в течение 9 лет являлся начальником и главным судебно-медицинским экспертом округа.

В настоящее время П.А. Кокорин – заведующий отделом судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств ОБСМЭ (2011 г.).

Павел Александрович является автором более 50 научных работ, нескольких учебных пособий и двух монографий, тематика которых направлена на совершенствование методов обоснования этио-патогенетических механизмов при судебно-медицинской экспертизе лиц, смерть которых на-

ступила в воде.

И.В. Алексеев родился в 1962 г в Якутии. После окончания ИГМИ в 1985 г. обучался в ординатуре как врач скорой помощи. В 1991-93 гг. совершенствовался в ординатуре по анестезиологии и реаниматологии.

С 1993 г. он ассистент КСМ, с 1994 г. – судебно-медицинский эксперт ОБСМЭ. В 2002 г. под руководством профессора Ю.С. Исаева защитил кандидатскую диссертацию.

С 2003 г. И.В. Алексеев – старший преподаватель, с 2010 г. – доцент КСМ. С 2007 г. он читает курс лекций по судебной медицине студентам стоматологического факультета. С 1993 г. принимал активное участие в проведении экспериментальных исследований со студентами по оптимизации учебного процесса на КСМ.

Научные исследования Игоря Владимировича выполняются по теме: «Научно-методологическое обоснование стратегии и тактики судебно-медицинской службы при гипертермической травме». Его перу принадлежат 33 научных работы.

И.В. Алексеев является судебно-медицинским экспертом высшей квалификационной категории (2007 г.). В настоящее время он в качестве совместительства работает в отделе сложных судебно-медицинских экспертиз ОБСМЭ и преподаёт судебную медицину студентам БГУЭиП.

А.В. Воропаев родился в 1977 г. в Ангарске. После окончания ИГМУ в 2000 г. был направлен в аспирантуру на кафедре инфекционных болезней, где в 2002 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию по изучению иммунной реакции иммунной системы при псевдотуберкулезе. По теме диссертации было опубликовано 12 научных работ. Обучаясь в аспирантуре, одновременно работал ассистентом на кафедре медицинской биологии.

С 2003 г. А.В. Воропаев – старший преподаватель, а с 2008 г. – доцент КСМ. В 2006 г. он получил диплом юриста, закончив заочное обучение в БГУЭиП. В течение 2007-2008 гг. обучался в интернатуре по судебной медицине в ИГМУ.

Согласно приказу ректора от 13.09.05 г. в ИГМУ был создан медико-правовой центр (МПЦ), предназначенный для оказания юридической помощи лечебно-профилактическим учреждениям (ЛПУ) и медицинским работникам.

Цель создания МПЦ – ориентирование медицинских работников в отношении прав пациента, обязанностей и юридической ответственности, присущих медицинской деятельности, а также оказание государственным, муниципальным и частным ЛПУ информационно-консультативных услуг, направленных на досудебное урегулирование конфликтной ситуации с пациентом.

Руководителем МПЦ является врач, юрист, доцент КСМ, имеющий диплом углубленного образования «Медицинское право» университета Париж 8, руководитель рабочей группы по медико-правовому обеспечению деятельности медицинских организаций Иркутского регионального отделения (ИРО) «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья» – А.В. Воропаев.

С 1999 г. по 2005 г. А.В. Воропаев неоднократно стажировался в Госпитально-университетском центре, на Курсе усовершенствования врачей, в Юридических отделах и в Отделении судебной медицины различных городов Франции (Гренобль, Париж, Лион).

А.В. Воропаев с 2005 г. проводит большую профессиональную деятельность в виде семинаров для врачей всех специальностей – «Права, обязанности и ответственность врача». Семинары проводятся в следующих регионах: Иркутская область (Иркутск, Ангарск, Братск, Усть-Илимск), Красноярский край (Красноярск), Республика Бурятия (Улан-Удэ), Забайкальский край (Чита). С 2009 г. он осуществляет очно-дистанционное обучение врачей на курсах тематического усовершенствования – «Курс повышения квалификации руководящих должностных лиц по правовому регулированию деятельности ЛПУ». Им используются видеолекции в дистанционном обучении врачей, которые проводятся Федеральным учебно-методическим центром (ФУМЦ – Москва). А.В. Воропаев принимает активное участие в образовательном проекте ФУМЦ по дистанционному обучению врачей медицинскому праву, в проекте дистанционного дополнительного профессионального образования и Всероссийской службы правовой защиты врачей Кисловодского института экономики и права и Южного медицинского института.



Фото 12. Вверху: доценты И.В. Алексеев, А.В. Воропаев, ст. преподаватель Н.Ф. Неделько, зав. танатологическим отделом ИОБСМЭ, к. м. н. А.П. Зайцев, судебно-медицинский эксперт И.А. Бадардинов, внизу – начальник ИОБСМЭ, доцент В.Н. Проскурин, ст. лаборант М.С. Перова, профессор Ю.С.Исаев.

С 2004 г. А.В. Воропаевым проводятся научные исследования по теме докторской диссертации – «Правовое обеспечение оказания платных медицинских услуг в ЛПУ». По теме диссертации опубликовано более 100 научных работ.

Артем Валерьевич является куратором рубрики – «Основы медицинского права и этики» в Сибирском медицинском журнале и соавтором Бизнес энциклопедии «Медицинский менеджмент».

Кафедра судебной медицины – это эстафета поколений, на которой работали старейшины судебной медицины – А.Д. Григорьев, С.Б. Байковский, Н.И. Яковлевский и др. В настоящее время работает старшее и молодое поколение. Основное число ассистентов – В.А. Брюханов, Н.Ф. Неделько, П.П. Горбец, которые окончили аспирантуру и защитили кандидатские диссертации в ведущих вузах страны, появились на курсе в конце 70-х и начале 80-х годов.

Кафедра судебной медицины – это «симбиоз» различных школ и направлений: В.А. Брюханов (Горький), Н.Ф. Неделько (Москва), П.П. Горбец (Барнаул), Ю.С. Исаев (Кемерово), А.В. Шилин (Ярославль), В.Н. Проскурин, П.А. Кокорин, И.В. Алексеев, А.В. Воропаев (Иркутск).

В настоящее время КСМ и Иркутскую школу судебных медиков возглавляет профессор Ю.С. Исаев, ученик А.Н. Кишиневского, который в 1960 г. закончил аспирантуру во 2-м МОЛГМИ и был учеником профессора В.М. Смольянинова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашкин А.П., Гимпельсон Е.А., Сергеев В.В. Судебно-медицинская экспертиза Самарской области. Страницы истории. – Самара, 2000. – 170 с.
2. ГАИО Ф.Р. – 71. оп. 1. д. 157. л.10-11.
3. Гамбург А.М. Развитие судебно-медицинской науки и экспертизы. – Киев, 1962. – 152 с.
4. Герасимов М.М. Основы восстановления лица по черепу. – М., 1949. – 187 с.
5. Герасимов М.М. Восстановление лица по черепу. – М., 1955. – 585 с.
6. Григорьев А.Д. О преподавании судебной медицины в Иркутске // Суд.-мед. эксперт. – 1931. – №15. – С.113-114.
7. Десять лет Иркутского государственного университета (1918-1928). – Иркутск, 1928. – 180 с.
8. Зиненко Ю.И. Записки судебного медика. Психотерапия больных ишемической болезнью сердца. – Симферополь, 2009. – 204 с.
9. Иркутский медицинский институт (1930-1980). – Иркутск, 1980. – 182 с.
10. Иркутская летопись 1661-1940 гг. / Составитель Ю.П.

Колмаков. – Иркутск: «Оттиск», 2003. – 848 с.

11. Казанский государственный медицинский институт им. С.В. Курашова. Кафедра судебной медицины: краткая историческая справка. – Казань, 1994. – 9 с.
12. Ларионова Т.А., Малоземова А.И. 40 лет Иркутского государственного медицинского института. – Иркутск, 1959. – 30 с.
13. Ларионова Т.А., Евсеева Н.П. Высшая медицинская школа в Иркутске (1919-1969). – Иркутск, 1972. – 67 с.
14. Неклюдов Ю.А. Выдающиеся судебные медики Российской империи, СССР и Российской Федерации (XIX-XX вв.). – Саратов, 2006. – 190 с.
15. Неделько Н.Ф. Рассказу о моем учителе Сигизмунде Болеславовиче Байковском // Медик (Иркутск). – 2010. – №6. – С.3.
16. Российский центр судебно-медицинской экспертизы: страницы истории (к 75-летию со дня образования). – М.: РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрова», 2006. – 404 с.
17. Флоренсов В.А., Флоренсов Н.А., Медведев Г.И. Непроторенным путем. – Иркутск, 1979. – 112 с.
18. Черваков В.Ф., Матова Е.Е., Шершавкин С.В. 150 лет кафедры судебной медицины 1-го Московского ордена Ленина Московского института (1804-1954). – М., 1955. – 163 с.

Информация об авторе: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, кафедра судебной медицины с основами правопедания, Неделько Николай Фёдорович

ЛЕКЦИИ

© ГОВОРУШКО С.М. – 2011
УДК 502.74:591.65

ПАССИВНО-ЯДОВИТЫЕ ВОДНЫЕ ЖИВОТНЫЕ: ГЛОБАЛЬНАЯ СИТУАЦИЯ

Сергей Михайлович Говорушко

(Тихоокеанский институт географии ДВО РАН, директор – акад. РАН П.Я. Бакланов, лаборатория устойчивого природопользования и экспертизы, зав. – к.г.н. В.П. Каракин)

Резюме. В лекции представлены современные сведения о пассивно-ядовитых водных животных (иглокожие, голотурии, моллюски, рыбы и т.д.) с точки зрения возникновения острых отравлений у человека. Используются

литературные источники, содержащие сведения о токсичности водных животных. Указывается, что наиболее значимыми представителями водных ядовитых животных являются рыбы семейства скалозубовых и сигуатеровые рыбы.

Ключевые слова: острые отравления, ядовитые обитатели моря, сигуатера, скалозубовые рыбы.

PASSIVELY POISONOUS AQUATIC ANIMALS: GLOBAL SITUATION

S.M. Govorushko

(Pacific Geographical Institute, Vladivostok)

Summary. Modern data on passive-poisonous water animals are presented to lectures (echinoderms, holothurians, mollusks, fish, etc.) from the point of view of occurrence of acute poisonings at the person. The references containing data on toxicity of water animals are used. It is underlined that the most significant representatives of water toxicant animals are fishes of Tetraodontidae family and ciguatera-related species.

Key words: acute poisonings, toxicant inhabitants of the sea, Ciguatera, Tetraodontidae family.

Проблема пищевых отравлений вследствие использования в пищу водных животных существовала всегда. За 2,5 тысячи лет до н.э. на усыпальницах изображали ядовитую рыбу-собаку (фугу) из семейства иглобрюхих рыб. Примерно в это же время об отравлении мясом этой рыбы сообщали древние восточные философы, в том числе в китайском трактате по медицине "Книга трав", написанном между 2838 и 2698 г. до н.э. По данным Е.Н. Павловского, с 1888 по 1909 г. в Японии было отравлений фугу с 2090 летальными исходами. Египетский папирус, относящийся примерно к 1500 г. до н.э., содержит указания о методах лечения случаев отравлений мясом морских животных. В IV в. до н.э. ядовитых скорпеновых рыб описал Аристотель. На протяжении столетий происходило множество отравлений, в том числе массовых, что было связано с плохим знанием морских животных и местных обычаев, особенно при переселениях людей, дальних плаваниях и войнах. Английский мореплаватель Джеймс Кук в 1776 г. получил серьезное отравление после употребления в пищу рыбы-собаки. Судовой врач А.В. Савченко (1886) обобщил свои наблюдения по действию яда рыб на организм человека во время своих плаваний по Тихому океану. Он дал полную картину местных и общих проявлений отравления ядовитыми рыбами. В истории человечества известны случаи массовых отравлений ядами обитателей морей. Так, в 1748 г., колонизационное войско Великобритании готовилось к штурму острова Маврикий, однако за день до операции около полутора тысяч солдат отравились рыбой, и штурм не состоялся [16]. Во время войны в Тихоокеанском регионе в 1941-1945 гг. вследствие отравлений погибло более 400 японских солдат, число погибших американцев считается более высоким, а общее количество пострадавших многократно превышает эти значения. В 1955-1956 гг. от волны отравлений морскими животными (кальмарами, осьминогами и некоторыми океаническими рыбами) в Японии, на Филиппинах и в других странах Юго-Восточной Азии пострадало около 40 тысяч человек [11].

Ядовитость это универсальное явление живой природы. Организмы, обладающие этим свойством, распространены практически повсеместно, их нет только в Антарктиде и в высоких широтах Северного полушария. Ядовитыми являются животные, в организме которых постоянно или периодически содержатся вещества, токсичные для человека и животных.

Различают активно- и пассивно-ядовитых животных. Активно-ядовитые животные имеют специализированные железы, которые вырабатывают яд, служащий для защиты от врагов. У многих из них ядовитые железы связаны с ранящим аппаратом, такие животные используют яд и для нападения на жертву. У пассивно-ядовитых животных токсичные вещества содержатся в различных тканях или органах (пищеварительных, половых). Это характерно для многих рыб, моллюсков, хвостатых амфибий и насекомых.

Категории пассивно-ядовитых животных

В лекции рассматриваются пассивно-ядовитые во-

дные животные, т.е. животные, опасные лишь при употреблении их в пищу. Одни водные животные ядовиты постоянно, другие – только в определенные периоды жизни, у третьих ядовиты отдельные органы и железы, токсичность четвертых обусловлена неправильной кулинарной обработкой, причины ядовитости пятых до сих пор не выяснены. Основными группами водных животных, которые могут быть ядовитыми, являются моллюски и рыбы. В редких случаях к отравлению приводит употребление в пищу голотурий, морских черепах, некоторых морских млекопитающих, икры морских ежей [11].

К пассивно-ядовитым относится подавляющая часть ядовитых водных животных. Попытка подразделить всех их на пять вышеуказанных категорий успеха не имела. Причин этому несколько. Часть животных одновременно относится сразу к двум категориям (например, у них ядовиты отдельные органы в определенные периоды жизни). Другая причина в том, что разные авторы указывают различные причины ядовитости животных. Степень изученности пассивно-ядовитых водных животных сильно колеблется. Лучше всего изучены две группы животных: 1) виды, являющиеся предметом интенсивного промысла; 2) виды, не имеющие пищевой ценности, но отличающиеся высокой токсичностью. Огромное количество промежуточных видов в настоящее время изучено совершенно недостаточно. В связи с этим последовательность изложения материала будет соответствовать таксономическому принципу.

Иглокожие. Некоторое значение для человека имеют отдельные представители классов морских ежей и голотурий. Морские ежи служат пищей крабам, донным рыбам, ластоногим, морским птицам. Объектом промысла являются несколько мелководных морских ежей, у которых используется в пищу икра. Известны три вида иглокожих, икра которых вызывает мощную интоксикацию. Симптомы отравления: боли в желудке, тошнота, понос [6].

Голотурии имеют большое экономическое значение. Несколько видов мелководных голотурий (Holothuroidea), объединенных названием трепанг, широко используются в пищу. Их промысел наиболее интенсивен в странах Юго-Восточной Азии и Дальнего Востока. Голотурии содержат токсическое вещество голотуриин. При некачественном приготовлении наблюдаются пищевые отравления от желудочно-кишечных расстройств до острых гастритов. В тяжелых случаях отмечается разрушение эритроцитов крови, поражение периферической нервной системы [5].

Моллюски. Большинство пассивно-ядовитых моллюсков относится к классу брюхоногих моллюсков. Наиболее опасны букцидум (*Buccinum undatum*) и нептунья (*Neptunea spp.*). Ядовиты слюнные железы этих моллюсков. У моллюска «морское ушко» (*Haliotis spp.*) ядовитыми являются внутренности. Последствия их употребления в пищу чрезвычайно своеобразны, они вызывают ощущения жжения на частях тела, открытых солнечному свету [6]. Моллюск бабилония (*Babylonia*

spp.) широко распространен на побережье Японии. Ядовиты его пищеварительные железы. Две массовые вспышки отравлений были зарегистрированы в Японии в 1957 и 1965 гг. Симптомы отравления включали в себя зрительные расстройства, рвоты, запоры, сухость во рту, метеоризм [5]. Описанные моллюски – типичные представители третьей категории пассивно-ядовитых водных животных, у которых токсичны отдельные органы.

Отравления блюдами из головоногих моллюсков (кальмаров, осьминогов, каракатиц) достаточно часты, но не очень опасны. В Японии регистрируется около тысячи таких случаев в год, признаки отравления ограничиваются болями в животе и рвотой.

Рыбы. Основную массу пассивно-ядовитых животных составляют именно рыбы. Существуют различные формы их ядовитости. Многие рыбы имеют ядовитые внутренние органы, мышцы и кожу. Наряду с рыбами, ядовитость которых постоянна (первично-ядовитые рыбы), известно огромное количество видов, вызывающих спорадические отравления либо в отдельные сезоны или годы, либо в некоторых районах своего обитания. Токсичность вторично-ядовитых рыб обусловлена инфицированием динофлагеллятами, микроорганизмами и т.д. На сегодняшний день изученность пассивно-ядовитых рыб недостаточна (не выяснены причины токсичности некоторых видов, нет единства мнений относительно принадлежности разных представителей к той или иной категории пассивно-ядовитых рыб и т.д.).

Наиболее опасными рыбами являются представители следующих таксонов отряда иглобрюхообразных: семейства скалозубовых (Tetraodontidae), рода диодонов (Diodon) и семейства луны-рыбы (Molidae). Семейство скалозубовых насчитывает около 90 видов, распространенных в тропических и субтропических океанических водах и в пресных водах Африки, Юго-Восточной Азии и Южной Америки [1]. Эти рыбы известны также под названием рыбы-собаки, фугу. Печень, икра, молоки, кишечник и кожа фугу содержит тетродотоксин – небелковый яд нервно-паралитического действия, в 150 тыс. раз более сильный, чем кураре [9] и являющийся одним из наиболее опасных ядов. Токсичность рыбы наиболее высока в период нереста – с мая по июль [5].

В литературе описаны многочисленные факты отравления этой рыбой. Во время второго кругосветного путешествия капитана Джеймса Кука в 1774 г. шестнадцать членов его экипажа отравились фугу и серьезно болели [9]. Статистика отравлений иглобрюховыми рыбами ведется в Японии с 1886 г. Тогда там было зарегистрировано 86 таких случаев, них 74 человек скончались, а в 1892 г. отравились 219 человек – из них 141 смертельно [11].

Несмотря на ядовитость рыбы фугу, она очень ценится в Японии как деликатес. Поев фугу, человек ощущает тепло во всем теле, некоторое возбуждение и странное покалывание в языке и губах, сопровождающееся легким онемением. Рыбу готовят и подают в специальных ресторанах, которые должны иметь особое разрешение на торговлю блюдами из фугу. Однако кулинарная обработка этой рыбы настолько сложна, что даже повара, имеющие специальную лицензию на приготовление фугу, нередко допускают ошибки. В конце XIX и начале XX в. летальность от отравления рыбой фугу была 80%, сейчас она существенно снизилась и составляет около 11% в Японии и 18% в Таиланде [16]. Например, в 1947 г. в Японии после посещения таких ресторанов от отравления фугу погибло 470 чел. В настоящее время в этой стране от этого отравления ежегодно умирает от 50 до 200 человек [5,8,9,10].

Первые симптомы отравления проявляются в интервале от нескольких минут до 3 часов после употребления фугу в пищу. Больные жалуются на боли в голове, животе и руках, наблюдается рвота, нарушение координации движения, расстройство речи и оцепенение. Далее человек впадает в коматозное состояние и вскоре

после потери сознания наступает остановка дыхания. В тяжелых случаях человек умирает в течение часа, но обычно между 4 и 6 часами [5].

Диодоны (рыбы-ежи) насчитывают около 15 видов, обитающих в тропических водах всех океанов. Их тело, покрытое шипами и иглами, имеет длину до 60-70 см. Ядовитыми являются кожа и внутренности. Как и у фугу, токсичность диодонов повышается в период нереста. Эти рыбы реже используются в пищу, поэтому и случаев отравления меньше. Умирает более 60% отравившихся этой рыбой. Смерть наступает от паралича дыхания [11].

Луны-рыбы обитают во всех теплых морях и некоторых морях умеренного пояса. Это семейство насчитывает 4 вида. Их размеры составляют от 80 см до 3 м, а масса достигает 1400 кг. Ядовитыми являются половые продукты – икра и молоки, а также печень. Симптомы отравления сходны с таковыми при интоксикации диодономы. Известны летальные исходы [10].

Пассивно ядовитые рыбы имеются и в ряде других таксонов. Это рыбы-кузовки (Ostraciidae) – ядовиты кожная слизь и некоторые внутренние органы, спинороги или баллисты (Balistidae) – ядовиты половые продукты (икра, молоки) и печень, мурины (Muraena) – токсична сыворотка крови, некоторые акулы – ядовита печень, барракуды (Sphyrna) – токсичны икра, молоки, печень и другие. Среди пресноводных рыб широко известны представители семейства карповых: усач (Barbus barbatus), маринки (Schizothorax spp.) и османы (Diptychus spp.), имеющие ядовитые половые продукты.

Существует также большая группа рыб, не имеющих собственного ядовитого аппарата. Эти рыбы не вырабатывают в своем организме яда, а получают его извне. Использование таких рыб в пищу нередко приводит к отравлениям, которые можно подразделить на следующие категории: 1) отравления, обусловленные динофлагеллятами (сигуатеровые отравления); 2) отравления, вызванные бактериальными токсинами. В отдельную группу можно выделить отравления вследствие использования в пищу несвежей рыбы, что особенно актуально в тропических широтах, где высокая температура воздуха и воды способствует ее быстрой порче.

Под сигуатерой обычно понимается пищевые отравления, вызываемые рифовыми рыбами в тропической и субтропической областях между 35° северной и 34° южной широты [9]. По разным данным к сигуатеровым относятся от 300 [11] до 400 [13] видов рыб. К числу наиболее опасных из них относятся луцианы (*Lutianus spp.*), рыбы-хирурги (Acanthuridae), груперы (Epinephelinae), каранксы (Carangidae), сериолы (*Seriola*), рыбы-попугай (*Scarida*) и др. Ежегодно регистрируется около 50 тыс. отравлений сигуатеровыми рыбами [15]. Симптомы отравления проявляются в срок от нескольких часов до суток. Выделяют четыре группы симптомов: 1) желудочно-кишечные – рвота, понос; 2) сердечно-сосудистые – понижение артериального давления и частоты пульса; 3) неврологические – извращение чувствительности; 4) прочие – нервно-психическая слабость, нарушения сна и т.д. Как правило, желудочно-кишечная форма вызывается травоядными рыбами, сердечно-сосудистая – хищными [5]. Летальность в 1960-е годы составляла около 7% [11], снизившись к концу 1980-х годов до 1% [14].

Коварство этого отравления состоит в том, что его может вызвать рыба, которая накануне была абсолютно съедобной, и объяснения этому факту пока нет. Рыбы одного и того же вида иногда оказываются чрезвычайно ядовитыми у одной стороны какого-либо острова и остаются совершенно безвредными на противоположной стороне. Полной загадкой остаются причины вспышки сигуатерных отравлений в местах, где они не наблюдались много лет. В целом, они пока изучены совершенно недостаточно. Возможно, что при более детальном исследовании часть таких случаев окажется сезонным отравлениям икрой, другая часть – к интоксикации динофлагеллятами, третья часть – к отравле-

нию бактериальными токсинами и лишь остаток будет представлен невыясненными отравлениями.

Отравления людей иногда обусловлены заражением мяса рыб различными бактериями, выделяющими сильные токсины. Например, широко известны случаи отравления мясом осетровых рыб, содержащим токсин ботулинуса. Вначале наблюдаются боли в животе и тошнота, затем повышается температура и происходит поражение верхних дыхательных путей. В тяжелых случаях развивается паралич диафрагмы с последующим удушьем, приводящим к смерти. В период с 1818 по 1918 гг. в России мясом осетровых рыб, содержащим токсин ботулинуса, отравились 600 чел. [7].

Известны также случаи сильного отравления мясом морских черепах. Мясо большинства видов морских черепах совершенно безвредно, однако по неизвестной пока причине некоторые виды, встречающиеся в прибрежных водах Филиппин, Индонезии и Шри Ланка, при определенных обстоятельства становятся чрезвычайно ядовитыми. Зарегистрированы случаи отравлений тремя видами: зеленая морская черепаха (*Chelonia mydas*), настоящая каретта (*Eretmochelys imbricata*) и кожистая черепаха (*Dermochelys coriacea*). Особенно опас-

на последняя, при употреблении мяса которой умирает 44% отравившихся. Предполагаемая причина гибели – поражение печени и почек [11].

В некоторых случаях причиной отравления людей является мясо морских млекопитающих. Подобные факты известны для таких арктических видов, как белый медведь и бородатый тюлень. Считается, что причиной отравления является витамин А, содержащийся в высокой концентрации в печени этих животных. Другим опасным животным является австралийский морской лев, обитающий только у побережья Южной Австралии. Причины его ядовитости пока не выяснены.

Таким образом, в целом вклад пассивно-ядовитых водных животных в человеческую смертность невелик и составляет первые сотни человек в год. Это несколько больше, чем смертность от укуса пауков, составляющая первые десятки человек/год [2], примерно столько же, как и смертность от укуса ядовитых насекомых (несколько сотен человек в год) [3], намного меньше числа ежегодно гибнущих от укусов скорпионами – 5 тыс. чел./год [4] и многократно меньше количества умирающих от укусов змей – 140 тыс. чел./год [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиляров М.С. Биологический энциклопедический словарь. – М.: Советская энциклопедия, 1986. – 831 с.
2. Говорушко С.М. Медицинское и ветеринарное значение пауков: глобальная ситуация // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №4. – С.139-142.
3. Говорушко С.М. Медицинское и ветеринарное значение ядовитых насекомых // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – №2. – С.107-110.
4. Говорушко С.М. Человеческая смертность от скорпионов: глобальная ситуация // Токсикологический вестник. – 2010. – №1. – С.11-16.
5. Орлов Б.Н., Гелаишвили Д.Б. Зоотоксикология (ядовитые животные и их яды). – М.: Высшая школа, 1985. – 280 с.
6. Орлов Д.В. Осторожно! Опасные морские животные! – М.: Подводный клуб МГУ, 1998. – 128 с.
7. Пигулевский С.В. Ядовитые животные. Токсикология беспозвоночных. – Л.: Медицина, 1975. – 184 с.
8. Поленов Б.В. Защита жизни и здоровья человека в XXI веке. Восемь источников опасности для человечества. – М.: Группа ИДТ, 2008. – 720 с.

9. Ричиutti Э. Опасные обитатели моря. – Л.: Гидрометеиздат, 1979. – 175 с.
10. Стенько Ю.М., Михельсон Д.А., Родников А.В. Опасные морские животные. – М.: Агропромиздат, 1984. – 61 с.
11. Холстед Б.В. Опасные морские животные. – Л.: Гидрометеиздат, 1970. – 160 с.
12. Govorushko S.M. Natural processes and Human impacts: Interaction between Humanity and the Environment. – Dordrecht: Springer, 2011. – 658 p.
13. Lehane L., Lewis R.J. Ciguatera: recent advances but the risk remains // Int. J. Food. Microbiol. – 2000. – Vol. 61. Is. 2-3. – P.91-125.
14. Russell F.E., Eden N.B. Ciguateric fishes, ciguatoxin and ciguatera poisoning // J. of Toxicology – Toxin Reviews. – 1991. – Vol. 10. Is. 1. – P.37-62.
15. Ting J.Y.S., Brown A.F.T. Ciguatera poisoning: a global issue with common management problems // Europ J of Emerg Medicine. – 2001. – Vol. 8. Is. 4. – P.295-300.
16. Venomous and poisonous marine animals: a medical and biological handbook. – Sydney: University of South Wales Press, 1996. – 504 p.

Информация об авторе: 690041, Владивосток, ул. Радио, 7. ТИГ ДВО РАН, тел. / факс (423) 2311653, e-mail: sgovor@tig.dvo.ru, Говорушко Сергей Михайлович – д.г.н.

РЕЦЕНЗИИ

© УСОВ Л.А., КАЛЯГИН А.Н., ЛЕВЕНТА А.И. – 2011

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ Т.А. АСЕЕВОЙ И СОАВТ. «ТИБЕТСКАЯ МЕДИЦИНА У БУРЯТ» (НОВОСИБИРСК, 2008)

Вопросы изучения истории медицины всегда представляли собой актуальную тему для научных исследований врачей, провизоров и историков. Такие поисковые работы обогащают не только историческую науку, они открывают новые перспективы для разработки и внедрения новых технологий диагностики и лечения, поиску и синтезу новых лекарственных субстанций и т.д.

Тибетская медицина представляет собой своеобразную систему медицинских знаний и практических приёмов для сохранения и укрепления здоровья чело-

века, предупреждения и лечения заболеваний. Арсенал тибетской медицины чрезвычайно широк, он основывается на многочисленных эмпирических и, возможно, научно-исследовательских работах многих поколений врачей-буддистов. Это не только система врачевания, но и система мировоззрения.

Такому важному разделу посвящена монография Т.А. Асеевой и соавт., состоящая из пяти глав и пяти обширных приложений.

Первая глава монографии содержит сведения о народной медицине бурят. На основании тщательного

историографического исследования, изучения многочисленных источников автором делается ввод о том, что в традиционной культуре бурят-кочевников применялись наружные и немедикаментозные методы лечения. Сведения о растительных средствах были скудными, преобладали знания о препаратах животного происхождения.

Распространению тибетской медицины в XVI-XVII веках и позднее на территории этнической Бурятии посвящена вторая глава. Подробно рассматривается история создания и роль дацанов как центров религиозной мысли, культуры и врачевания. Отдельно описываются Цонгольский, Гусиноозёрский, Цугольский, Ацагатский, Агинский дацаны, а также становление и развитие медицинских школ в них, издательская деятельность. Стоит отметить подчеркнутый авторами монографии факт, что издательства бурятских дацанов имели и широко распространяли 7 важнейших трудов тибетской медицины: «Чжуд-ши», «Вайдурья онбо», «Лхан тхабс», «Мейбо шаллун», «Чжеба ринсрел», «Чедуй нингнор», «Дам аг гарчжама», «Чха лог чо чжад». В фондах Института монголоведения, буддологии и тибетологии СО РАН содержится около 100 названий медицинских текстов.

Большой интерес представляет исследование систематики названий лекарственных растений в тибетской медицине, произведённое в сопоставлении с традиционной таксономией К. Линнея.

Отдельная глава раскрывает особенности лекарственного сырья природного происхождения, применяющегося в тибетской медицине. По очередности рассматриваются растительное сырьё, сырьё неорганической природы, лекарственное сырьё от животных. Серьёзное

внимание уделено способам идентификации различного сырья по старым рисункам, текстам, сообщениям практикующих специалистов и др. источникам, а также технологическим приёмам изготовления лекарств.

Учитывая особенности природы Бурятии в сравнении с Тибетом и Индией, четвёртая глава посвящена особенностям формирования ассортимента тибетской медицины Бурятии. Как осуществлялись замены различных снадобий, какие компоненты использовались в качестве заменителей и на чём основывались эти замены. Авторы приводят результаты собственных научных исследований правомочности этих замен, выполненные в настоящее время.

Пятая глава посвящена современному исследованию и применению богатого наследия тибетской медицины в Бурятии. Представлен перечень опубликованных научных трудов, посвящённых этому вопросу, а также перечень важнейших лекарств, разработанных по старинным рецептурам, прошедших доклинические и клинические испытания.

Обширные приложения содержат подробные сведения о наименованиях изданий бурятских дацанов, а также используемых лекарственных средствах.

Приятно отметить, что книга очень легко читается, содержит массу цитат из большого числа литературных источников, в том числе и в поэтической форме, высокохудожественных иллюстраций и фотографий.

Авторский коллектив из Института общей и экспериментальной биологии СО РАН провёл колоссальную работу по подготовке данного издания, которое с благодарностью будет изучаться ещё многими поколениями историков медицины, тибетологов, врачей и фармацевтических работников.

*Проф. Л.А. Усов, д.м.н. А.Н. Калягин,
к.ф.н. А.И. Левента*