

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

8

декабрь

2010



Иркутск

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

«Сибирский медицинский журнал публикует статьи по проблемам медицинской науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы **рецензируются** и обсуждаются редакционной коллегией.

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

К рукописи должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. 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 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.

УЧРЕДИТЕЛИ:

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

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

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

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

Компьютерная верстка: *Н.И. Долгих*
Ответственный за выпуск: *доц. А. Н. Калягин*.

Подписано в печать 20.12.2010
Тираж 1000 экз. Заказ _____. Цена договорная.

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

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

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

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

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8

декабрь

2010

ТОМ 99

Редакционная коллегия:

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

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых, проф., д.м.н.
Ю.В. Зобнин, доц., к.м.н.
А.Н. Калягин, доц., д.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, Бурятский государственный университет и Монгольский государственный медицинский университет. С 2004 года журнал выходит с регулярностью восемь номеров в год. Кроме того, издаются дополнительные (специальные) номера журнала. Редакционную коллегию и совет журнала возглавляет почетный ректор ИГМУ, профессор А.А. Майборода. В течение 12 лет заместителем главного редактора была профессор Т.П. Сизых. С 2006 года заместителями главного редактора стали профессор А.В. Щербатых, доцент Ю.В. Зобнин, доцент А.Н. Калягин.

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

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

В 2010 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 900 руб., при превышении этого объема взимается плата 110 руб. за каждую последующую страницу. **Публикации аспирантов принимаются бесплатно.** Стоимость годовой подписки на журнал в 2010 г. составляет 2400 руб. (с учетом НДС), одного номера — 300 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 Росздрава л/сч 06055871430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001 ОГРН 1923801539673 ОКПО 01963054 ОКАТО 25401000000 Назначение платежа: 055 3 02 01010 01 0000 130 доходы от издания реализации научн., учебно-методической продукции) оплата за подписку на (публикацию статьи Ф.И.О.) «Сибирского медицинского журнала».

Наш адрес:

664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1,
Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».
Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу (только простыми письмами): 664046, г. Иркутск, а/я 62 Калягину Алексею Николаевичу.

E-mail: sibmedjur@mail.ru

Телефоны редакции:
(3952) 70-86-61, 70-37-22

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.baikal.ru

«Сибирский медицинский журнал» 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

Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 2)	5
Савченков М.Ф., Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Ртуть в окружающей среде и ее влияние на здоровье населения (на примере Байкальского региона)	9
Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В., Лудупова Е.Ю. Медикаментозная терапия пищевода Барретта	12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Кубушко И.В., Савяк О.Б., Нор О.В., Карачинцева Н.В., Чащин Н.Ф., Кузнецов С.Р., Хабарова О.И., Клеменков А.С., Горбунова С.С. Влияние курсового применения хлоридных натриевых ванн на физическую работоспособность и аритмии больных стабильной стенокардией	15
Горина А.С., Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Михнович В.И. Состояние обмена катехоламинов у детей с синдромом Аспергера	18
Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В., Бойко Е.В. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой	20
Морозов С.В., Долгих В.Т., Рейс А.Б., Тротица И.В. Прогностическое значение маркеров эндотоксикоза в развитии нагноения несформированных псевдокист поджелудочной железы	23
Алексеева О.А. Роль артериальной гипертензии в развитии структурно-функциональных изменений сердца при диффузном токсическом зобе	25
Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 2)	27
Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Связь факторов организации иммунного ответа с показателями состояния у пациентов с urgentной хирургической патологией	30
Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Данилина Т.В., Колбасов С.Е. Изучение острой токсичности и влияния на системы и органы лабораторных животных препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной»	33
Жовнерчук Е.В., Корнилова А.А., Разорёнова Т.С. К вопросу о психофизиологическом состоянии военных специалистов в экстремальных условиях деятельности	36
Капустина Т.А., Парилова О.В., Кин Т.И., Маркина А.Н. Анализ медико-социального состояния больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух, ассоциированными с хламидийной инфекцией	39
Белоусова А.И., Витковский Ю.А., Логунов Н.А. Полиморфизм гена р53 как фактор риска первичной открытоугольной глаукомы среди русского населения Забайкальского края	42
Коваль Е.М., Ахмедов В.А. Пролапс митрального клапана и риск развития дисфункций работы сердца при физической нагрузке у пациентов с дисплазией соединительной ткани	45
Баторова Т.М., Колесниченко Л.С. Влияние этиленгликольтетраацетата на систему глутатиона печени и почек мышей	47
Сытин Л.В., Цыганов А.А., Петряков М.Н., Агафонов Н.Е., Поляков Д.В. Остеосинтез у больных с переломами дистального сегмента плечевой кости	50
Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф., Лудупова Е.Ю. Оценка эффективности ведения больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни	54
Ваняркина А.С., Голуб И.Е., Мартынович Н.Н., Сорокина Л.В. Анальгезия у новорожденных детей с болевым синдромом вследствие травматичных родов	58
Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Цветкова И.Г., Горбачёва С.А., Лясникова М.Б., Егорова Е.Н. Адаптационные реакции, артериолярный кровоток и факторы, оказывающие на них влияние у больных сахарным диабетом 2 типа	61
Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение тинидазола спектрофотометрическим методом	64
Нагорнова К.А., Бугрова О.В., Столярова Е.Н. Состояние внутрипочечной гемодинамики у больных системной красной волчанкой	66
Симерзин В.В., Качковский М.А., Кириченко Н.А., Рубаненко О.А. Особенности липидного обмена и гемостаза у больных с атеросклеротическим поражением артерий брахиоцефального ствола	69
Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Клинические и эндоскопические особенности поражения гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой	72
Воронина Л.П., Полунина Е.А., Нуржанова И.В., Фалчари Р.А. Особенности реагирования кожных микрососудов при ионофорезе эндотелий-независимого вазодилататора у больных бронхиальной астмой	74
Талалаева Г.Б. Антигенные свойства бактерий вида <i>Bacillus thuringiensis</i> и их использование в дифференциации этих бактерий	77
Филатов В.В., Телятникова Л.И., Долгих В.Т. Аргонно-плазменная коагуляция как альтернатива оперативному вмешательству	79
Акпербекова С.А., Исрафилбейли С.Г., Гадиров А.В. Состояние кровотока почечной артерии при беременности с легкой степенью гестоза	82
Лалетин В.С., Колесниченко Л.С. Предотвращение месной, вызванного метотрексатом, оксидативного стресса в тканях печени и почек	84
Нетесин Е.С., Голуб И.Е., Агеенко В.А., Кельчевская Е.А. Интенсивная терапия эрозивно-язвенного эзофагита	87
Подкаменный В.А., Бородашкина С.Ю., Желтовский Ю.В., Гордеенок С.Ф., Лиханди Д.И., Чепурных Е.Е., Медведев А.В., Ярошевич А.В. Ближайшие результаты коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа	90
Усольцев И.В., Шендеров В.А., Гольдберг О.А., Бондырева Г.В., Судаков Н.П., Лепехова С.А., Никифоров С.Б. Влияние титановых имплантатов на остеогенез и костный мозг в эксперименте	93
Тюрюмин Я.Л., Козлова Н.М. Новые подходы к лечению хронического некалькулезного холецистита	97
Цаан А.А., Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Романова А.А., Колбасов С.Е. Изучение иммунотоксичности вакцины против краснухи, производства ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» Минздравсоцразвития России	100
Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Характеристика пуляционного спектра лимфоцитов ликвора и медиаторов воспаления при клещевых нейроинфекциях	103
Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеоартрозом	106

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Артюхов И.П., Наркевич И.А., Богданов В.В. Кластеризация муниципальных образований по состоянию доступности медицинской помощи населению субъекта Российской Федерации (на модели Красноярского края) . . .	109
Лудупова Е.Ю., Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Анализ заболеваемости населения г. Улан-Удэ патологией пищеварительной системы и результатов хирургического лечения заболеваний билиарного тракта . . .	112
Кокорин П.А. Социально-демографические показатели утопления в воде и иных жидкостях по Иркутской области . . .	115
Карабинцева Н.О., Мошкова Л.В., Бойко М.П. Адресные фармацевтические услуги при профессиональных заболеваниях . . .	117
Максикова Т.М., Губин Д.Г., Калягин А.Н., Агапитов А.Е. Обеспечение контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья . . .	120
Князюк Н.Ф. Методические подходы к оценке медицинской организации на соответствие модели делового совершенства . . .	123
Гордиенко В.П., Капитоненко Н.А., Вахненко А.А. Основные показатели медико-демографической ситуации в отдельно взятом регионе . . .	126

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Тимин М.В. Оценка полового и физического развития подростков, проживающих в городе Кирове . . .	129
Родыгина С.Н., Тулякова О.В., Сизова Е.Н. Зависимость состояния плода и здоровья новорожденных от аэротехногенного загрязнения . . .	131
Сафьянникова А.А., Ботвинкин А.Д., Мирошниченко Е.Н., Ясникова Е.Е., Рыбалко В.О., Шангин А.А. Распространенность сифилиса и ВИЧ-инфекции среди пациентов психоневрологического диспансера с наркотической зависимостью . . .	135
Тарасов А.Ю., Жданова С.Н., Белогоров С.Н., Астафьев В.А. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита у населения Иркутской области и военнослужащих Сибирского военного округа . . .	137

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Хобракова В.Б., Шоболова А.Б., Оленников Д.Н. Иммуномодулирующие свойства сухого экстракта софоры желтоватой при экспериментальной иммунодепрессии . . .	140
Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Мархаева Л.Э., Занданов А.О., Самбуева З.Г. Морфофункциональная оценка фармакотерапевтической эффективности фитосредств гепатофита и полифитохола при экспериментальном тетрациклиновом гепатите . . .	142
Махмадалиев Х.Ж., Калдыбаева А.О., Абдусаматов А.А., Набиев А.Н. Гепатозащитное действие стимусола при экспериментальном хроническом гепатите . . .	144
Кисиева М.Т., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А., Бондарь С.Н., Зяблицева Н.С., Компанцев В.А., Белоусова А.Л. Исследование сорбционной способности пектина, полученного кислотным экстрагированием из клубней топинамбура (<i>Helianthus tuberosus</i> L.) . . .	147

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Онопко В.Ф. Особенности лечения обструкции дистального отдела мочеточников у больных раком шейки матки . . .	150
Лукьяненко Н.Я., Шойхет Я.Н., Коновалов В.К. Трудности дифференциальной диагностики полостных форм периферического рака легких . . .	152
Миронов В.И., Брегель А.И., Агеенко В.А., Баилыков Д.В., Хантаков А.М., Евтушенко В.В. Опыт хирургического лечения гастродуоденальных кровотечений . . .	154
Коган Г.Ю., Гымнинова И.С., Карноухова О.Г., Ботвинкин А.Д., Решетникова Ю.В., Свистунов В.В., Фалилеева А.Ю. Летальная госпитальная инфекция, ассоциированная с полирезистентной к антибактериальным препаратам <i>Klebsiella pneumoniae</i> . . .	156
Белозерцева Л.В., Щаднева С.И., Костроченко Л.М., Калягин А.Н. Возможности использования ритуксимаба при системной красной волчанке . . .	158
Куперт А.Ф., Кравчук Л.А., Куперт М.А. Лечение кандидозных вагинитов у беременных . . .	160
Снегирев И.И., Миронов В.И. Острая кишечная непроходимость неопухолового генеза: диагностика и лечение . . .	163
Кобелев И.А., Виноградов В.Г., Лапишин В.Л. Исследование напряженно-деформированных состояний системы «поврежденный костный сегмент – АВФ» с помощью программного комплекса конечно-элементного анализа при лечении внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости . . .	165
Пономарев Б.Л., Обухова Л.Е., Высоцкий Ю.А., Барсукова Н.И., Бородин Г.Н., Черданцева Т.М., Болгов А.А. Межклеточные взаимодействия в печени и селезенке человека на ранних этапах эмбрионального развития . . .	169
Майборода А.А., Сутула В.И., Смолянская И.Е., Новицкая Ю.Н. Циклопиды ихтиофауны реки Темник (бассейна реки Селенга) . . .	170

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Суфианова Г.З., Минакина Л.Н., Левента А.И. Профессор Лев Акимович Усов (к 80-летию юбилею) . . .	172
---	-----

ЛЕКЦИИ

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кузаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение II) . . .	174
Федотченко А.А. Современный взгляд на механизм лечебного действия физиотерапии . . .	178

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Неделько Н.Ф. Распятый историей (о жизни и смерти А.В. Колчака) . . .	180
Содержание «Сибирского медицинского журнала» №№1-8, 2010 г.	186

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БЕЛОБОРОДОВ В.А., АНТОНОВ В.Н., ПАВЛОВ Л.Ю., ГЕНИЧ Е.В. – 2010

ПРОГНОЗ РЕЦИДИВА КРОВОТЕЧЕНИЯ И ЕГО ПРОФИЛАКТИКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ (СООБЩЕНИЕ 2)

В.А. Белобородов, В.Н. Антонов, Л.Ю. Павлов, Е.В. Генич

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. В статье описаны основные современные сведения о вариантах эндоскопического гемостаза при кровотечении из хронических гастродуоденальных язв. Указывается, что представленные методы обладают разными возможностями при остановке кровотечения и профилактике его рецидива. Особые сложности возникают при труднодоступных анатомических вариантах локализации язв.

Ключевые слова: остановка кровотечения, хронические гастродуоденальные язвы.

THE PROGNOSIS OF BLEEDING RELAPSE AND ITS PREVENTION IN CHRONIC GASTRODUODENAL ULCERS (MESSAGE 2)

V.A. Beloborodov, V.N. Antonov, L.YU. Pavlov, E.V. Genich

(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the paper the main modern information of variants of endoscopic hemostasis in bleeding from chronic gastroduodenal ulcers has been described. It is underlined, that presented methods have various capabilities in stop of bleeding and prevention of its relapse. The special problems arise in hard-to-reach anatomical variants of ulcers localizations.

Key words: stop of bleeding, chronic gastroduodenal ulcer.

Методы лечебной эндоскопии все активнее используются для временной и окончательной остановки кровотечения, а также профилактики его рецидива из хронических гастродуоденальных язв (ХГДЯ) [4,23]. Эффективность лечебной эндоскопии в условиях продолжающегося кровотечения из ХГДЯ достигает 95,3% [13,56]. У больных с угрозой рецидива кровотечения (РК) методы эндоскопической остановки кровотечения позволяют достичь устойчивого гемостаза до 80% случаев [4,29].

Несмотря на активное развитие и внедрение различных видов эндоскопического гемостаза (ЭГ) и появление новых противоязвенных лекарственных средств, остается все еще нерешенной основная задача в лечении больных с осложненными кровотечениями ХГДЯ – сокращение общей и послеоперационной летальности [35,46].

Существует мнение и том, что настойчивые попытки безуспешного ЭГ могут привести к запоздалой операции и обусловить ухудшение результатов лечения больных с осложненными кровотечениями ХГДЯ [13,55]. Другие авторы признают, что у этих больных методом выбора остается хирургический гемостаз [10,13]. И все же, большинство авторов едины во мнении, что в части случаев ЭГ можно рассматривать как альтернативу хирургическому лечению, особенно у больных с поверхностными поражениями слизистой оболочки желудка и ДПК [11,48].

В последние годы пропагандируется активный профилактический ЭГ, уточняются сроки его повторного проведения и варианты применения [34,39]. Профилактика РК из ХГДЯ является резервом улучшения лечения больных с осложненными кровотечениями ХГДЯ [47]. Применение эффективного ЭГ уменьшает летальность при кровотечении из ХГДЯ на 35-50% [25,57].

Сейчас уже существует большой арсенал способов первичного и превентивного ЭГ. Все они классифицируются на 4 основные группы: физические, медикаментозные, механические, комбинации вышеперечисленных способов [26,47].

Из всех существующих физических методов ЭГ наиболее широкое распространение получила монополярная диатермокоагуляция (ДКГ), впервые исполь-

зованная для остановки желудочного кровотечения через гастроскоп в 1970 году [1]. Данные об эффективности монополярной ДКГ противоречивы. При продолжающемся кровотечении первичный ЭГ с помощью монополярной ДКГ удается достичь в 50-92% случаев [3,4,43]. Большинство исследователей указывают на 12-25% РК после остановки кровотечения из ХГДЯ с помощью ДКГ [14]. Монополярная ДКГ способна вызвать эффект «приваривания» тромба к зонду и в результате смещения тромба спровоцировать РК. После ее применения увеличивается зона коагуляционного некроза, в результате чего удлиняются сроки рубцевания ЯД, а отхождение коагуляционного струпа в раннем постгеморрагическом периоде может явиться причиной РК [42]. Повторное использование ДКГ увеличивает вероятность РК. Наличие электрода с возможностью подачи по нему токопроводящей жидкости позволяет создать эффект гидротермокоагуляции и исключить прилипание к электроду крови. Существует метод монополярной ДКГ с помощью «эндопинцета-москита», позволяющего вначале пережать сосуд, а затем произвести его ДКГ на «чистой поверхности» [26,40].

Более лучшие результаты были получены при использовании биполярной ДКГ. Основным ее преимуществом перед монополярной является поверхностный коагулирующий эффект, что снижает вероятность перфорации стенки органа. При использовании биполярной ДКГ временный гемостаз достигается в 85-94% наблюдений, однако РК возникает в 19,1-34,0% случаев. Более редким методом ЭГ является мультиполярная ДКГ, при которой первичный гемостаз реален в 95% случаев, а количество РК составляет 18% [1,7,9].

Термокоагуляция (термокаутеризация) основана на нагревании концевой элемента зонда при выделении энергии 30-120 Дж и более безопасна, чем ДКГ. Для ее проведения используются термозонды CD-10Z или CD-20Z и установка НРУ. Образующийся при термоденатурации белка поверхностный некроз позволяет использовать зонд в течение 3-5 минут. Относительным недостатком способа является необходимость наличия операционного гастроскопа с инструментальным каналом не менее 3,6 мм в диаметре [41].

Эндоскопический гемостаз может быть осуществлен с помощью лазерной фотокоагуляции (неоди-

мовый лазер, аргонный лазер, лазер на парах меди). Эффективность ЭГ лазером при подтекании венозной или капиллярной крови из ХГДЯ достигает 85,0%, а РК возникают в 8,0% наблюдений [44]. При артериальном кровотечении ЭГ с помощью лазерной фотокоагуляции достигается в 69,0% случаев, а количество РК составляет 57,0% наблюдений. Кроме того, этот метод не может быть использован при «труднодоступных» локализациях ЯД или наличии в его дне фиксированного тромба. Осложнения лазерной фотокоагуляции схожи с таковыми после применения монополярной ДКГ. В целом, лазерная фотокоагуляция имеет ограниченное применение в качестве ЭГ у больных с осложненными кровотечениями ХГДЯ из-за высокой стоимости, малой мобильности и большой частоты РК [7,30].

Считается одним из перспективных термических методов ЭГ при кровотечениях из ХГДЯ радиоволновый гемостаз с помощью прибора «Сургитрон» с набором эндоскопических электродов для остановки кровотечения. Радиоволна образует вокруг рабочей части электрода поле толщиной 200 мкм, которое выпаривает жидкость по линии воздействия с одновременной коагуляцией сосудов. Благодаря тропности радиоволны к жидкости, возможна коагуляция сосуда через тромб, а бесконтактное воздействие на источник кровотечения исключает эффект «приваривания» тромба к радиозонду. При кровотечениях ХГДЯ первичный гемостаз после радиоволновой коагуляции возможен в 78,0-83,3% наблюдений, а количество РК составляет 7,4-14,6% случаев [5,40,42].

Аргонноплазменная коагуляция (АПК) с помощью аппарата ЭФА (Россия) или APC-300 фирмы «ERBE» (Германия) широко используется для остановки кровотечения из ХГДЯ и профилактики его рецидива. Основным преимуществом АПК является бесконтактное воздействие на источник кровотечения; ограниченная глубина коагуляции (до 3 мм), что исключает перфорацию стенок пищеварительного тракта; отсутствие эффектов vaporизации и карбонизации. Наибольший эффект АПК достигается при кровотечениях из острых неварикозных изъязвлений ВО ЖКТ. РК возможен в 22% случаев [2,5,17,22,50].

Из медикаментозных методов ЭГ наиболее часто применяется инъекционное введение в подслизистый слой ЯД раствора адреналина. Временный ЭГ после инъекции адреналина при кровотечениях из ХГДЯ достигается в 80,5-93% случаев, а количество РК составляет 14,2-16,7% [4,8]. Для усиления гемостатического эффекта адреналин разводят в физиологическом растворе, что позволяет создать дополнительный эффект физической тампонады в ЯД. Количество РК после комбинированного использования препаратов достигает 14,2% [46]. При дополнительном использовании гипертонического раствора (10% NaCl) действие адреналина продлевается за счет тканевых эффектов гиперосмолярности. При этом количество РК в ближайшем постгеморрагическом периоде составляет 12% [1].

Для гемостаза при кровотечениях из ХГДЯ используется инъекционное введение в край ЯД или область сосуда дицинона, эпсилонаминокапроновой кислоты, гемофобина, андроксона, норадrenalина. Используется их сосудосуживающий эффект, а также влияние на свертываемость крови. Гемостатический эффект после их применения чаще временный и нестойкий. Поэтому их используют при невысокой степени активности язвенного кровотечения [20,48].

Инъекции этанола способствуют гемостазу путем дегидратации и фиксации пораженной стенки кровеносного сосуда к окружающей ткани, что создает эффект вазоконстрикции и тромбоза. Эффективность такого ЭГ составляет 94%, количество РК – 25% [38,45,58]. При введении склерозантов в края ЯД возникают дополнительные очаги некроза, что может привести к перфорации стенки органа, повторной геморрагии, увеличению диаметра и глубины ЯД и сроков рубцевания язва [54,59].

При кровотечении из ХГДЯ ЭГ возможен путем использования различных клеевых композиций («Статизоль», «Лифузоль», «Гастрозоль»). Метод может иметь самостоятельное значение только при кровотечении незначительной интенсивности. При профузном кровотечении полимерная пленка не успевает фиксироваться на ЯД [3,20]. Вместе с тем, использование медицинских клеев, в частности цианакрилатов, может приводить к их быстрой полимеризации и поломке оборудования [41]. Введение цианакрилата в биологические ткани приводит к формированию инфильтрата, что создает технические трудности при выполнении необходимого оперативного вмешательства [38].

Для достижения временного ЭГ некоторые исследователи предлагают использовать жидкие масляные препараты (майодил или аевит) или двухкомпонентные силиконовые смеси (Панкрексил-П и СКНМ-НХ). Суть метода заключается в создании временного компрессионного инфильтрата в области кровоточащего сосуда. Количество РК после его применения достигает 20% [3,19].

ЭГ возможен путем орошения источника кровотечения препаратами, вызывающими сосудистый спазм, влияющими на свертываемость крови и препятствующими лизису образовавшегося тромба. Для этого применяют адреналина гидрохлорид, феракрил, викасол, 10% раствор хлористого кальция, тромбин и другие. Основным достоинством методов орошения является возможность использования в «труднодоступных» местах. Механизм их действия основан на неспецифической коагуляции белков крови. При наличии в дне ЯД тромбированного сосуда, плотного тромба или вкраплений солянокислого гематина их применение для профилактики РК из ХГДЯ становится нецелесообразным. Количество РК после их применения достигает более 25% [3,14,24,60]. Кроме того, для ЭГ используются углекислый газ, фреон, закись азота, эфир и хлорэтил. Гемостатический эффект холодагентов малоэффективен и их применение значительно ограничено необходимостью дополнительного использования других методов (ДКГ, лазерная фотокоагуляция) и специальных условий хранения холодагентов [14,20].

Для превентивного ЭГ у больных с состоявшимся кровотечением из ХГДЯ Е.М. Липницкий и соавт. [18] используют аппликацию коллагенового препарата тромбокол. По их данным, тромбокол в сравнении с существующими кровоостанавливающими губками, обладает более высокой гемостатической активностью, нерастворим в воде и биологических жидкостях, способствует быстрому свертыванию крови и хорошо адгезируется на поверхности ЯД.

С середины 90-х годов 21 века в нашей стране и за рубежом в абдоминальной хирургии для гемостаза и склеивания тканей применяется клеевая композиция «Тахокомб» (ТК) компании Никомед (Австрия). Этот препарат хорошо адаптируется как на ровные, так и на бургистые раневые поверхности, а механическая стабильность коллагеновой пластины обеспечивает дополнительную прочность [52,53].

Одним из наиболее надежных и эффективных методов остановки кровотечения из ХГДЯ и профилактики его рецидива считают эндоклипирование путем фиксации на ЯД танталовой клипсы [16,36]. Предпочтение отдается клипсам модели НХ-600-135 для плотных и ригидных тканей. По мнению Е.Д. Федорова и соавт. [38], использование эндоклип позволило вплотную приблизить ЭГ к хирургическому гемостазу. Механизм гемостатического воздействия фиксированной клипсы расценивается как аналог хирургического шва. Однако, количество неудачных попыток наложить клипсу на кровоточащую язву достигает 7% [36].

В широкой клинической практике все чаще используется комбинированный ЭГ. Наиболее часто используется последовательное применение инъекционного метода (сосудосуживающие препараты или этанол) и

термических методов. Дополняя друг друга, методы ЭГ одновременно нивелируют свои недостатки. В целом они дают возможность осуществить более результативный, надежный и стойкий гемостаз [32,34,38].

Для повышения эффективности гемостаза В.И. Мамчин и соавт. [21] монополярную ДКГ дополняют введением в кратер ЯД пленкообразующих веществ и в подслизистый слой перидуоденальной зоны ингибиторов плазминовой системы. Этим способом первичный ЭГ достигается в 72,4% наблюдений. При струйных кровотечениях из ХГДЯ разработана методика комбинированного ЭГ путем введения с помощью эндоскопического инжектора в край ЯД 1,0 мл 0,01% раствора АГ и в проекцию сосуда 1 мл 96% этанола с последующим его клипированием [12]. Для комплексного ЭГ используют инъекционное паравазальное введение 2-3 мл 30% этанола, ДКГ и эндоклипирование. РК возник в 6,7% наблюдений [31].

А.Г. Короткевич и соавт. [15] для первичного гемостаза и профилактики РК из ХГДЯ вводят в подслизистый слой в области ЯД растворы, содержащие 2 мл 5% аскорбиновой кислоты и 10-40 мл 3,0% перекиси водорода. Инъекции повторяют каждые 8-12 часов до достижения стабильного гемостаза.

С учетом имеющихся изменений в дне ЯД по классификации J.A.N. Forrest и соавт. [49], предлагают комплексный гемостаз, при котором вводят в край ЯД гидрофильный полиакриламидный гель для создания инъекционного компрессионного инфильтрата, а в дальнейшем при F1a, F2a и F2b выполняют эндоклипирование сосуда, при F2c – ДКГ [6].

Используется метод формирования инъекционного

инфильтрационного «жгута» путем введения в перидуоденную зону 10-20% раствора глюкозы, 5% раствора аминокaproновой кислоты и 5% раствора аскорбиновой кислоты. Повторное введение препаратов выполняют в первые сутки ГП 2-4 раза в день, затем – ежедневно однократно в течение 6 суток [34]. Применяют способ ЭГ на основе комбинации орошения ЯД капрофером с последующей ДКГ и нанесением на зону коагуляции пленкообразующего препарата (лифузол). После использования такого способа количество РК снизилось в 2 раза [28].

В целях обеспечения ЭГ некоторые авторы [33] выполняют инъекцию 15-20 мл аутологичной плазмы в 3-4 точки вокруг ЯД и под язву в подслизисто-мышечный слой. После образования тромба источник кровотечения орошают 4-аминометилбензойной кислотой. При использовании такого метода РК возник в 4,3% случаев.

Таким образом, в вопросе улучшения результатов лечения больных с кровотечениями ХГДЯ наступил период, когда не поиск новых, часто крайне сложных методов ЭГ и способов прогнозирования РК может оказать практическую помощь в решении проблемы, а объективная оценка наиболее доступных и легко воспроизводимых методов с практической конкретизацией условий их применения [7,37,38,51].

При анализе литературных данных установлено отсутствие однозначного мнения о преимуществах и абсолютной надежности основных существующих способов ЭГ при осложненных кровотечениях ХГДЯ. Следовательно, остается актуальной задача разработки новых, простых и надежных способов превентивного и окончательного ЭГ у больных с кровотечениями ХГДЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберзаде А.В., Литницкий Е.М. Эндоскопический гемостаз у больных с кровоточащей пептической язвой // Хирургия. – 2004. – №6. – С.63-66.
2. Бебуришвили А.Г., Мандриков В.В., Акинчиц А.Н. Методы эндоскопического гемостаза при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.33-35.
3. Брегель А.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия в неотложной абдоминальной хирургии: Дис. ... д-ра. мед. наук. – Иркутск, 2000. – 287 с.
4. Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). – СПб.: Политехника, 2004. – 242 с.
5. Войташевская Н.В., Федоров А.Г., Давыдова С.В. и др. Сравнительная оценка методов эндоскопического гемостаза при язвенных кровотечениях // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.75-77.
6. Воронов А.В., Патапов А.О., Корнюков Г.В., Клебанов М.Ю. Комплексный эндоскопический гемостаз при гастродуоденальных кровотечениях // Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2002. – С.145.
7. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Патогенез рецидива острых гастродуоденальных язвенных кровотечений // Хирургия. – 2004. – №5. – С.46-51.
8. Ермолов А.С., Сордин Д.Г., Волков Д.Г. и др. Лечение гастродуоденальных кровотечений с применением адреналина // Материалы десятой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2004. – С.144.
9. Ефименко Н.А., Лысенко М.В., Астахов В.Л. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв: современные взгляды и перспективы лечения // Хирургия. – 2004. – №3. – С.56-60.
10. Завьялова Н.И., Парунов С.И., Серебряков В.Н. и др. Хирургическая и эндоскопическая тактика при гастродуоденальных кровотечениях язвенной этиологии // Хирургия. – 2000. – С.134-135.
11. Затевахин И.И., Щеголев А.А., Титков Б.Е. Новые технологии в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений. – М.: Медицина, 2001. – 166 с.
12. Иншаков Л.Н., Солдатов А.И., Паламарчук Г.Ф. Клинико-эндоскопическая диагностика язвы желудка и её

осложнений: Учебное пособие. – СПб., 2001. – 29 с.

13. Королев М.П., Федотов Л.Е., Волерт Т.А. и др. Пути повышения эффективности эндоскопии в диагностике и лечении кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта // Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2002. – С.147.
14. Короткевич А.Г. Оперативная эндоскопия при желудочно-кишечных кровотечениях: Методические рекомендации. – Ленинск-Кузнецкий, 1998. – 12 с.
15. Короткевич А.Г., Лобыкин Ф.И., Маринич Я.Я. и др. Эндоскопический гемостаз в хирургическом лечении желудочно-кишечных кровотечений // Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2002. – С.147.
16. Кузьмин-Крутецкий М.И., Чайченец Ф.С., Дегтярев Д.Б., Стяжкин Е.Н. Сравнительная оценка эндоскопических методов гемостаза при кровотечениях желудочно-кишечного тракта // Материалы конференции ассоциации хирургов Санкт-Петербурга. – СПб., 2000. – С.84-88.
17. Кузьмин-Крутецкий М.И., Артемов В.В., Чайченец Ф.С., Стяжкин Е.Н. Возможности эндоскопического гемостаза аргоно-плазменной коагуляцией при желудочно-кишечных кровотечениях // Материалы конференции ассоциации хирургов Санкт-Петербурга. – СПб., 2001. – С.134-138.
18. Литницкий Е.М., Кургузов О.П., Алекберзаде А.В. и др. Превентивный эндоскопический гемостаз у больных с состоявшимся кровотечением из пептических язв // Тезисы докладов VI Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. – М., 2003. – С.79-80.
19. Лубянский В.Г., Кривошеков В.Ю. Эффективность методов временного эндоскопического гемостаза в лечении больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.182-184.
20. Магомедов М.Г. Эндоскопическое лечение и профилактика гастродуоденального кровотечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 23 с.
21. Мамчин В.И., Гвоздяк Н.Н., Парацый З.З. и др. Лечение острых гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Хирургия. – 1997. – №9. – С.12-14.
22. Машкин А.М., Ефанов А.В., Хойрыш А.А. Применение эндоскопической аргоноплазменной коагуляции в лечении острых гастродуоденальных кровотечений // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.204-206.

23. Нарубанов П.Г., Завада Н.В., Соломонова Г.А. Наш опыт лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Материалы девятой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2003. – С.37.
24. Никишаев В.И., Головин С.Г., Бойко В.В., Лемко И.И. Сравнительная характеристика методов эндоскопического гемостаза при острых язвенных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.234-235.
25. Обьединникова Т.Н., Верхозин В.Д., Чесноков В.В. и др. Роль эндоскопического гемостаза в комплексе лечебных мероприятий при гастроинтестинальных кровотечениях // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.243-244.
26. Панцырев Ю.М., Федоров Е.Д., Михалев А.И. и др. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта с использованием эндоскопических вмешательств: Методические рекомендации №2001/1 // М.: Интел-Синтез. – М., 2001. – 48 с.
27. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Федоров Е.Д. и др. Эндоскопический гемостаз с использованием аргоноплазменной коагуляции при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.250-252.
28. Петров Ю.И., Лищенко А.Н., Ермаков Е.А., Дегтярев М.М. Лечебная эндоскопия у больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.259-261.
29. Прудков М.И., Нишневич Е.В., Карамацикх А.Ю., Дервянко Е.В. Эндоскопический гемостаз и мониторинг в комплексной терапии язвенных гастродуоденальных кровотечений // Эндоскопическая хирургия (приложение). – 2003. – С.126.
30. Сацукевич В.Н., Сацукевич Д.В. Факторы риска острых осложнений гастродуоденальных язв. – М.: Либерия, 1999. – 415 с.
31. Совцов С.А., Кушинренко О.Ю., Подшивалов В.Ю., Эрдман З.В. Принципы оказания хирургической помощи больным с язвенными желудочно-кишечными кровотечениями // Хирургия. – 2001. – №12. – С.63-64.
32. Сордия Д.Г., Круглов В.А. Комбинированное лечение желудочно-кишечных кровотечений эндоскопической инфльтрацией адреналина и этанола // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.359-360.
33. Султаналиев Т.А., Джумабеков А.Т., Байжанов С.Ш. и др. Эндоскопический гемостаз с применением аутоплазмы и аутокриопреципитата при язвенном гастродуоденальном кровотечении // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.377-378.
34. Тимен Л.Я., Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б. и др. Эндоскопический гемостаз в лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений, осложненных тяжелой кровопотерей и геморрагическим шоком // Материалы девятой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2003. – С.146.
35. Тимошенко В.О. Новые технологии диагностики и лечения язвенных гастродуоденальных кровотечений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – 47 с.
36. Трухан Р.Г., Журавлев С.В., Шлейер В.В. Эндоскопический гемостаз методом клипирования – эффективный, высокотехнологичный метод остановки желудочно-кишечных кровотечений // Вестник ассоциации хирургов Иркутской области. – 2004. – С.45-46.
37. Турок Е.Н., Трубченков И.В., Мохин В.В. Эффективность эндоскопического гемостаза // Материалы девятой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2003. – С.17.
38. Федоров Е.Д., Михалев А.И., Орлов С.Ю. и др. Эндоскопическая диагностика и остановка острых гастродуоденальных кровотечений и прогнозирование риска их рецидива // Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. – 2002. – №1. – С.9-18.
39. Фомин П.Д., Никишаев В.И., Головин С.Г. и др. Сравнительная характеристика методов эндоскопического гемостаза при острых неварикозных кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Материалы восьмой Российской гастроэнтерологической недели. – М., 2002. – С.152.
40. Харченко В.П., Синева Ю.В., Бакулев Н.В., Наседкин Г.К. Сравнительная оценка физических методов эндоскопического гемостаза при остановке язвенных гастродуоденальных кровотечений // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – №4. – С.32-35.
41. Ходос Г.В. Комбинированная эндоскопия в диагностике и лечении желудочных кровотечений: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1996. – 127 с.
42. Черепянец П.Д., Чернеховская Н.Е., Комова М.Ю., Вараксин М.В. Эндоскопическая остановка желудочно-кишечных кровотечений с помощью прибора «Сургитрон» // Международный конгресс «Радиоволновая хирургия на современном этапе». – М., 2004. – С.195-196.
43. Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Шапочник М.Б., Буслаев О.А. Острые гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – Т. 2. №3(17). – С.56.
44. Шапкин Ю.Г., Капралов С.В., Урядов С.Е. Лазерофотокоагуляция кровоточащей язвы желудка и двенадцатиперстной кишки // Тезисы докладов 9-го Московского международного конгресса по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С.442-444.
45. Шугуров В.А., Никифоров П.А., Шулешова А.Г., Сухинина Т.М. и др. Значение некоторых эндоскопических методов гемостаза в комплексном лечении кровотечениях из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Материалы научно-практической конференции, посвященной 400-летию Кремлевской больницы. – М., 2000. – С.102-103.
46. Aabakken L. Nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Endoscopy. – 2001. – Vol. 33. – №1. – P.16-23.
47. Bushkov P, Vinokurov M, Burnashev V, et al. The Endoscopic Procedures in Diagnostic and Treatment of the Acute Gastrointestinal Bleeding // Japan-Russia International Medical Symposium VII. – Japan, 1999. – P.81.
48. Chen J.J., Changchien C.S., Lin C.C., Chang W.C. The visible vessel on the bleeding gastric ulcer: an endoscopic-pathological study // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29. №9. – P.821-826.
49. Forrest J.A.H., Finlarson N.D.S., Sherman D.Z.C. Endoscopy in Gastrointestinal bleeding // The Lancet. – 1974. – Vol. 11. №17. – P.394-397.
50. Kapetanakis A.M., Kyprizilis E.P., Tsirikas T.S. Efficacy of repeated therapeutic endoscopy in patients with bleeding ulcer // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 44. №13. – P.288-293.
51. Laudonno O, Garrido T, Cinentes P, et al. Prediction of rebleeding after endoscopic therapy in patients with peptic ulcer hemorrhage // World Congresses of Gastroenterology. – Vienna, 1998. – Fol M 4295. – P.626-627.
52. Osada H., et al. The clinical significance of TachoComb, a fibrin adhesive in sheet form // Surgical Technology International VII. – 1998. – P.31-35.
53. Reiner A.P. Fibrin Glue Increasingly Popular for Topical Surgical Hemostasis // Labor. Medicine. – 1999. – Vol. 30. №3. – P.189-193.
54. Skok P. How efficient is endoscopic injection sclerotherapy in peptic ulcer hemorrhage // Hepato-Gastroenterology. – 1997. – Vol. 44. №15. – P.861-865.
55. Terdiman J, Ostrof J. Risk of persistent or recurrent and intractable upper gastrointestinal bleeding in the era of therapeutic endoscopy // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – P.1805-1811.
56. Thomopoulos K, Nikolopoulou V, Meridis K, et al. The effect of endoscopic injection therapy on the clinical outcome of patients with peptic ulcer bleeding. An analysis of 1935 cases // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. №8. – P.65-66.
57. Thon K.P. Operative Blutstillung bei Rezidivblutung nach endoskopischer Blutstillung-indikation und Ergebnisse // Bilgebung. – 1995. – Bd. 62. (Suppl. 2.). – S.22-28.
58. Tomov I, Atanassov L, Gelov G. Treatment of acute upper gastrointestinal bleeding. Our experience with endoscopic sclerotherapy // 38-th World Congress of Surgery. – Vienna, 1999. – P.244.
59. Vasilevski V, Krstevski M, Coleski R, et al. Massive arterial bleeding of gastroduodenum and two stage sclerotherapy-pur experience // Endoscopy. – 1996. – Vol. 28. №8. – P.64.
60. Wu D.C., Lu C.Y., Lu C.H., et al. Endoscopic Hydrogen Peroxide Spray May Facilitate Localization of the Bleeding Site in Acute Upper Gastrointestinal Bleeding // Endoscopy. – 1999. – Vol. 31. №3. – P.237-241.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Белобородов Владимир Анатольевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Антонов Вячеслав Николаевич – врач-эндоскопист; Павлов Леонид Юрьевич – ассистент; Генич Евгений Вячеславович – хирург.

© САВЧЕНКОВ М.Ф., РУКАВИШНИКОВ В.С., ЕФИМОВА Н.В. – 2010

РТУТЬ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ БАЙКАЛЬСКОГО РЕГИОНА)

М.Ф. Савченков¹, В.С.Рукавишников², Н.В.Ефимова²

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей гигиены, зав. – д.м.н., акад. РАМН, проф. М.Ф. Савченков; ²Ангарский филиал ВСНЦ экологии человека СО РАМН НИИ медицины труда и экологии человека, директор – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. В.С. Рукавишников)

Резюме. Обобщена литература по циркуляции ртути в окружающей среде природного и техногенного происхождения. На примере Байкальского региона показаны эколого-гигиенические последствия загрязнения ртутью и опасность для здоровья населения.

Ключевые слова: ртуть, природное содержание, техногенное загрязнение, здоровье населения.

ENVIRONMENTAL MERCURY AND ITS INFLUENCE ON POPULATION HEALTH (ON EXAMPLE OF BAIKAL REGION)

M.F. Savchenkov¹, V.S. Rukavishnikov², N.V. Efimova²

¹Irkutsk State Medical University, ²Institute of Occupational Health and Human Ecology – Branch of Establishment of the Russian Academy of Medical Sciences, East-Siberian Scientific Center of Human Ecology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Angarsk)

Summary. The present study is designed to generalize the literature on mercury circulation in the environment of the natural and technogenic origin. The ecological-hygienic consequences of the mercury pollution as well as the danger for the population health have been shown on an example of the Baikal region.

Key words: mercury, natural content, technogenic pollution, population health.

Ртуть, как известно, относится к супертоксикантам, это жидкий металл светло-серебристого цвета с плотностью – 13,546, температурой плавления – 38,9°C, температурой кипения – 356,7°C. В воде растворимы соли серной, азотной и соляной кислот ртути. В России ПДК для ртути в питьевых водах приняты на уровне 0,5 мкг/дм³ (1 класс опасности), а для рыбохозяйственных водоёмов – 0,01 мкг/дм³ при отсутствии ионов метилртути. Металлическая ртуть или её соли применяются в различных отраслях промышленности, сельском хозяйстве, фармацевтике, медицине, военно-технических областях, как микроэлемент содержится в окружающей среде. В промышленных сточных водах соединения ртути находятся во взвешенном состоянии, но выпадают в осадок в очистных сооружениях и на дне водоёмов.

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что первоисточником ртути в природной среде является глубинная мантия. Содержание ртути в различных породах практически не различаются между собой и находятся в пределах 0,031-0,039 мг/кг, но в углеродистых образованиях (каменный уголь, сланцы) содержание ртути повышается до 0,5 мг/кг в связи с барьерными функциями органических веществ. По данным Я.Э. Юдовича и Т.П. Кетрис, в золе после сжигания каменного угля содержание ртути достигает 0,88 мг/кг [13]. В почвенном покрове различных континентов уровень содержания ртути различается между собой на несколько порядков при средних значениях 0,02-0,4 мг/кг, но в загрязнённых районах он достигает 40 мг/кг [8].

Содержание ртути в воде и других компонентах окружающей среды зависит от целого ряда факторов (климатических, гидрологических, геохимических и др.). Биогеохимические циклы ртути зависят от многих процессов, происходящих в атмосфере, воде, почве и живых организмах. Обращает на себя внимание важная особенность ртути: её испарение происходит даже при температуре ниже точки её замерзания (-390°C), создаётся так называемая «ртутная атмосфера» с последующим рассеиванием атомов ртути в биосфере [цит. по

1]. По А.А. Саукову, содержание ртути в «ртутной атмосфере» определяется на уровне 0,02 мкг/дм³ воздуха, поэтому кларки ртути в различных природных объектах близки между собой [12]. Сопоставимо содержание ртути в поверхностных и подземных водах.

Ртуть способна накапливаться и мигрировать по пищевым цепям водных и наземных экосистем. Опасные накопления ртути происходят в цепи: вода – донные отложения – биота (бентос, финто-, зоопланктон) – рыбы и птицы, питающиеся рыбой – человек [9,10]. Возможны процессы метилирования ртути с образованием наиболее токсичных ртутных соединений. Известно, что водная и почвенная микрофлора легко превращают металлическую ртуть и её неорганические соединения в метилртуть, наиболее устойчивую в воде и воздухе и наиболее токсичную органическую форму ртути.

Ртуть может попадать в организм различными путями и, обладая кумулятивными свойствами, постепенно накапливаться в основном в органах, богатых липидами (нервной системе, печени, почках, эндокринных железах, мембранах альвеол), способна трансплацентарному переносу. В почках ртуть часто обнаруживается в виде неорганических соединений, а в головном мозге – метилированных форм. Выводится ртуть из организма через желудочно-кишечный тракт и почки.

До 80% метилртути попадает в организм человека при употреблении в пищу водных организмов, что имеет большое медико-гигиеническое значение. Ярким негативным примером ртутного загрязнения природных вод может служить промышленный сброс ртутьсодержащих сточных вод заводом по производству поливинилхлорида в заливе Минамата (Япония) в 50-х годах прошлого столетия. Вода содержала 1,6-3 мкг/дм³ общей ртути, которая аккумулировалась в рыбах и беспозвоночных и через них попадала в организм человека [16]. У детей, рождённых в указанном районе, были отмечены симптомы церебрального паралича и нарушения психического развития.

Ртуть обычно характеризуется как ярко выраженный тиоловый яд. Связывается с сульфгидрильными

группами ферментов крови и тканей, ионы ртути блокируют активность тиоловых ферментов и цитохрома, синтез белка и ДНК в клетках, в результате чего возникают дистрофические и некробиологические процессы. Описаны острые и хронические отравления ртутью. Картина острого отравления зависит в первую очередь от пути поступления ртути в организм и, конечно, его количества. При ингаляционной форме на первый план выходят симптомы поражения верхних дыхательных путей и бронхо-лёгочной системы.

При поступлении значительного количества ртути или её соединений внутрь развиваются желудочно-кишечные расстройства, поражение почек с протеинурией, гематурией, олигурией, вплоть до полной анурии и уремии. Отравление вследствие всасывания через кожные покровы характеризуется токсическим дерматитом с последующими характерными симптомами ртутной интоксикации. Следует отметить, что острые отравления встречаются не часто, более актуальны в настоящее время хронические ртутные отравления. Клиническая картина зависит от способности различных тканей к накоплению ртути. Как правило, отмечается значительный полиформизм симптомов, в основе которых лежит полиорганность хронических отравлений ртутью. При сформировавшейся форме хронической интоксикации в непродуцированных условиях клиническое состояние описывают как акродинию («больные конечности») и болезнь Минамата.

Эколого-гигиеническая оценка экспозиции ртутью складывается из оценок уровней естественного, природного содержания и техногенного загрязнения ртутью окружающей среды. По данным Иркутского научного центра СО РАИ, фоновые природные концентрации ртути в Байкальском регионе соответствуют средним мировым значениям (кларкам) [1,9]. В основных компонентах экосистем озера Байкал и Иркутского водохранилища, регистрируют уровни ртути, близкие к природному содержанию, и оценивают как естественный, природный фон (0,002-0,004 мкг/дм).

Если рассматривать всю территорию Сибири в связи с техногенным загрязнением окружающей среды ртутью, то территорию Байкальского региона нельзя назвать свободной от такого воздействия. Ведущими загрязнителями являются предприятия, использовавшие в технологии ртуть или её соединения: «Саянскимпром», «Усольхимпром». Следует отметить, что на указанных предприятиях ртутный электролиз прекращён в 2007 и 1998 годах, соответственно. Как источники ртутного загрязнения имеют некоторое значение топливно-энергетические предприятия, использование пестицидов, золотодобыча, и другие процессы [11].

Суммарные многолетние потери ртути на предприятиях Иркутской области, использующих технологический процесс ртутного электролиза, составили около 2000 тонн, причём в экосистему Братского водохранилища поступило около 5% от всех потерь [4,9]. Анализ сложившейся в конце прошлого века медико-экологической ситуации в зоне влияния сточных вод предприятий свидетельствовал, что при продолжении контаминации Братского водохранилища возможно расширение очага вторичного загрязнения и рост содержания ртути и её соединений в донных осадках и водных слоях. Ожидалось, что это будет способствовать дальнейшему увеличению концентрации ртути в рыбе и доли загрязнённых ртутью особей. Предполагалось, что увеличится не только распространённость меркуриализма среди жителей поселков, прилегающих к Братскому водохранилищу, но и выраженность патологического процесса у пострадавших [5].

Прекращение ртутного электролиза на предприятии «Усольхимпром» привело к суммарному снижению поступления ртути в Братское водохранилище и значительному оздоровлению окружающей среды. Однако, следует иметь в виду, что накопленные на промплощадках и в донных отложениях Братского водохранилища

запасы ртути по-прежнему представляют экологическую опасность. В зоне риска техногенного ртутного воздействия проживало около 17 тысяч сельского населения. Наиболее экспонированными являлись Усольский, Зиминский, Балаганский районы [5].

Индикатором экологического состояния водных экосистем является загрязнение гидробионтов. Соединения ртути и, в частности, метилртуть в этом случае может попадать в пищевые цепи населения. Одним из конечных звеньев пищевой цепи считается рыба, и она используется как интегральный показатель при оценке опасности загрязнения водоёмов. Исходя из этого, Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН совместно с Иркутским научным центром СО РАМН в предыдущие годы провёл большую работу по анализу содержания ртути в рыбе Братского водохранилища. Было установлено, что среднее содержание ртути в рыбе Братского водохранилища на порядок превышало концентрации ртути в рыбе из озера Байкал и Иркутского водохранилища. Накопление ртути в мышцах рыб убывало в ряду: сом – щука – окунь – (плотва, карась) – лещ – хариус. Среди исследуемых видов рыб окунь отличается повышенным содержанием ртути, которое изменялось от 0,25 до 1,6 мкг/кг [4]. Особенно высокие концентрации ртути установлены в крупных экземплярах рыб. Анкетированием населения из районов, прилегающих к водохранилищу, установлено, что до 60% населения постоянно или периодически употребляли в пищу местные виды рыб.

В связи с возможностью накопления ртути в пищевых цепочках проанализировано её содержание в продуктах питания местного производства. В растительных продуктах (картофель, пшеничная мука) концентрации ртути не превышала гигиенических нормативов (0,2-0,4 ПДК). В то же время продукты животного происхождения содержали ртуть в более высоких количествах, в селах, расположенных на берегу Братского водохранилища, содержание ртути в пробах составляло от 0,4 до 1,1 ПДК. Содержание ртути по различным органам животных ранжируется в следующей последовательности: мышцы – 0,0057, сердце – 0,0055, шкура – 0,0034, почка – 0,0028, сало – 0,0018, печень – 0,0017 мкг/кг. В отечественных нормативных документах за нормальное, а по мировым, предельно допустимое содержание в молоке цельном принято величины – 0,2 и 50 мкг/кг [23]. На экспонированной территории в молоке коров концентрация ртути изменялась более чем на порядок от 0,001 до 0,06 мкг/л (среднее содержание – 0,026±0,001 мкг/л).

При расчете коэффициента опасности для здоровья сельского населения экспонированной территории рассмотрен только пероральный путь поступления ртути в организм с продуктами питания, которые содержат этот металл и постоянно употребляются в пищу. Установлено, что потенциальная опасность во всех группах превышала 1 (приемлемый уровень). Величина риска (HQ) для детей 6 месяцев составила 2,2; для дошкольников – 8,0, для взрослого населения – 6,3. Следовательно, группой риска, в первую очередь, следует считать детей младшего дошкольного возраста.

Для подтверждения воздействия ртути определяли содержание общей ртути в биосубстратах. Среди населения, проживающего вблизи очагов вторичного загрязнения и подвергающегося алиментарному воздействию ртути, выявлено, что экскреция ртути превышает фоновые уровни [7]. Среди экспонированного населения Балаганского района лишь у 69,8% обследованных экскреция ртути не превышала фоновый уровень, в Усольском районе – у 42,8%. У 10,5% жителей концентрация ртути в моче выше допустимого, а у 2,3% – нейротоксического предела. Выведение ртути с мочой у жителей Балаганского и Усольского районов выше, чем во многих промышленных регионах мира. Так в Германии содержание ртути у рыбаков: в моче – 0,84 мкг/дм³, в крови – 3,53 мкг/дм³, в волосах – 1,41 мкг/кг; у контрольной группы: 0,93; 0,9 и 0,61, соответственно. У детей ФРГ,

проживающих в городах, концентрация ртути в моче – 0,6-0,65 мкг/дм³, в сельских районах – 0,25-0,4 мкг/дм³ [14]. Анализ содержания ртути в крови экспонированной группы показал, что средняя концентрация составила 1,38±0,52 мкг/л, максимальная – 22,1 мкг/л, что в 2 раза превышает допустимый и в 5,5 раз – фоновый уровни. В то же время следует отметить, что на момент обследования в крови у 69,2% ртуть не обнаружена.

Многие исследователи подчеркивают, что группой риска для воздействия ртути являются плод и новорожденные, среднее содержание ртути в волосах родильниц Усольского и Балаганского районов, составляли 1,06±0,23 мкг/кг (максимальное – 5,78 мкг/кг), что соответствовало фоновому уровню. Однако следует отметить, что у 30% обследованных женщин концентрация ртути в моче была выше допустимого. Содержание ртути в грудном молоке родильниц на 3-и сутки после родов составила в среднем 1,74±0,32 мкг/кг. У 43% обследованных родильниц в молоке обнаружена ртуть, у таких женщин естественное вскармливание ребенка может представлять для него опасность.

В настоящее время отсутствует единое мнение о возможности развития хронической интоксикации тяжелыми металлами и в том числе ртутью при воздействии малых доз и особенностях формирования заболевания в зависимости от путей поступления токсиканта в организм. В то же время в ряде работ показано, что даже при низкой экспозиции происходят нарушения, в первую очередь, психологического статуса, эндокринной, иммунологической систем [14,15,16]. При медицинском обследовании жителей прибрежных населенных пунктов Балаганского и Усольского районов (рассматриваемых как экспонированная группа) выявлены некоторые признаки, входящие в симптомокомплекс отравления метилртутью у 18,2% обследованных, выраженные

признаки вегетативной дисфункции у 65% населения [2,3,6].

Недостаточность в мировой практике опыта реабилитации лиц, подвергающихся воздействию ртути вне производства, делает необходимым разработку целенаправленной программы, включающей гигиенический мониторинг за загрязнением ртутью объектов окружающей среды и здоровьем и принципы реабилитации лиц группы высокого риска. В основу концепции реабилитации детей, подвергшихся воздействию ртути, положен принцип дифференцированного подхода с учетом состояния здоровья детей, комплексного применения медицинских, психологических, педагогических и социальных методов реабилитации, непрерывного этапного оздоровления (для детей с выраженными клиническими признаками болезни и наличием маркеров воздействия).

Пути решения ртутной проблемы заложены в принятой федеральной целевой программе по подготовке проекта работ по прекращению загрязнения Братского водохранилища с промышленных площадок и металлонакопителей ООО «Усольхимпром» и ООО «Саянскхимпласт», утвержденного Государственной Думой РФ в 2007 году. Однако указанная программа не включила некоторые важные, по нашему мнению, аспекты. В указанной программе не выделены средства на обследование лиц группы риска, на лечение больных с экологически обусловленным заболеванием в специализированных медицинских учреждениях (центрах профессиональной патологии, токсикологических центрах), на разработку и внедрение мер реабилитации для лиц с преморбидными нарушениями и циркулирующей токсиканта в организме, на активизацию работы по подготовке и повышению квалификации кадров медицинских и медико-социальных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребеницкова В.И., Лустенберг Э.Е., Китаев Н.А., Ломоносов И.С. Геохимия окружающей среды Прибайкалья. – Новосибирск: ГЕО, 2008. – 232 с.
2. Дьякович М.П., Ефимова Н.В. Некоторые психологические особенности лиц, подвергающихся воздействию малых уровней металлической ртути // Гигиена и санитария. – 2007. – №2. – С.66-68.
3. Ефимова Н.В., Колесов В.Г., Дьякович М.П. и др. Опыт выявления у населения токсических эффектов ртутного загрязнения окружающей среды // Современные проблемы профпатологии в Восточной Сибири. Сб.мат. – Ангарск, 2001. – С.22-26.
4. Ефимова Н.В., Маторова Н.И., Коваль П.В. и др. Опасность ртутного загрязнения и принципы здорового безопасного питания на территориях с повышенной ртутной нагрузкой (Приангарье). – Иркутск-Ангарск, 2004. – 47 с.
5. Ефимова Н.В., Рукавишников В.С. Медико-экологическая оценка ртутной опасности для населения Иркутской области // Гигиена и санитария. – 2001. – №3. – С.19-21.
6. Ефимова Н.В., Фрадкина О.И., Бичева Г.Г., Лизарев А.В. К вопросу о гормональном и вегетативном статусе детского населения, проживающего в зоне влияния техногенной ртути // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты: Мат. Всерос.конф. – Новосибирск, 2002. – С.193-194.
7. Ефимова Н.В., Лисецкая Л.Г. Содержание ртути в биосубстратах населения Иркутской области // Токсикологический вестник. – 2007. – №3. – С.11-15.

8. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях. – Мир, 1989. – 439 с.
9. Коваль П.В., Калмычков Г.В., Лавров С.М. Антропогенная компонента и баланс ртути в экосистеме Братского водохранилища // Доклады Академии наук РАН. – 2003. – Т. 388. – С.1-3.
10. Пастухов М.В., Гребеницкова В.И., Шевелёва Н.Г. Оценка накопления ртути разными группами планктона Братского водохранилища // Проблемы геохимии эндогенных процессов в окружающей среде. – Иркутск: Изд-во Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН. – 2007. – Т. 1. – С.214-218.
11. Рукавишников В.С., Ефимова Н.В., Коваль П.В. и др. Медико-биологические проблемы ртутного загрязнения территории Иркутской области // Бюл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 1998. – №2(8). – С.17-18.
12. Сауков А.А. Геохимия. – М.: Наука, 1966. – 487 с.
13. Юдович Я.Э., Кетрис М.П. Проблема ртути в углях // Вестник института геологии Коми НЦ УРО РАН. – 2004. – Т. 118. №10. – С.6-13.
14. Kakita A., Wakabayashi K., Su M., et al. Intrauterine methyl mercury intoxication Consequence of the inherent brain lesions and cognitive dysfunction in maturity // Brain Res. – 2000. – Vol. 877. – P.322-330.
15. Takeushi T., Eto K., Tokunaga H. Human brain disturbance by methylmercury poisoning, focusing on the long-term effect on brain weight // Neurotoxicology. – 1996. – Vol. 17. №1. – P.187-190.
16. Ilardi D. Danger: mercury is hazardous to our health // School Nurse News. 2003. – Vol. 20. №4. – P.24-26.

Информация об авторах: 665827, Ангарск-27, а/я 1170, тел. (3955) 554085, e-mail: medecolab@inbox.ru,
Савченков Михаил Федосович – заведующий кафедрой, академик РАМН, профессор, д.м.н.;
Ефимова Наталья Васильевна – заведующая лабораторией, д.м.н.;
Рукавишников Виктор Степанович – директор, член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПИЩЕВОДА БАРРЕТТА

Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина, Е.Ю. Лудупова

(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, г.Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

Резюме. В статье представлен обзор современной литературы по медикаментозной терапии пищевода Барретта, направленной на улучшение качества жизни больных, профилактику развития аденокарциномы пищевода. В лечении рекомендуется использовать ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, антациды и прокинетики. Анализируются показания к применению этих препаратов и их преимущества.

Ключевые слова: пищевод Барретта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аденокарцинома, рак пищевода.

ТHERAPY OF ESOPHAGUS BARETTE

G.F. Zhigayev, E.V. Krivigina, E.Y. Ludupova
(Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude)

Summary. The review of modern literature of diagnosis and therapy of Barette esophagus, improvement of life quality of patients has been presented in the paper.

Key words: esophagus, reflux, adenocarcinoma, cancer of esophagus.

В последние годы замечена тенденция все большего распространения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), одним из осложнений которой является пищевод Барретта, в свою очередь, представляющий собой один из существенных факторов, «лежащих» в основе развития аденокарциномы пищевода [23,30]. Как утверждают авторы одной из публикаций [27], пищевод Барретта повышает риск развития рака пищевода примерно в 10 раз и аденокарциномы примерно в 30 раз по сравнению с общей популяцией населения; однако риск рака пищевода у больных с рефлюксом при отсутствии пищевода Барретта повышен незначительно. В отличие от авторов других публикаций, эти исследования не поддерживают гипотезу о том, что ГЭРБ предрасполагает к развитию рака, не снижают необходимости своевременного и эффективного лечения больных с пищеводом Барретта, независимо от того, связан ли пищевод Барретта с ГЭРБ или нет.

Ежегодный риск развития дисплазии высокой степени или аденокарциномы у больных с длинным сегментом пищевода Барретта (по результатам 12-летнего наблюдения) составляет 0,83% [21]; смертность от аденокарциномы пищевода, однако является редкой, даже в когорте больных с длинным сегментом пищевода Барретта. Иногда утверждается, что период от образования пищевода Барретта до развития аденокарциномы у некоторых больных составляет около 20 лет. Тем не менее, отмечается тенденция к увеличению частоты развития аденокарциномы пищевода, особенно в экономически развитых странах.

Основные методы диагностики ГЭРБ и пищевода Барретта соответствуют рекомендациям, разработанным вторым и третьим московскими соглашениями [12,13], посвященными диагностике и терапии кислото-зависимых заболеваний, в том числе и ассоциируемых с *Helicobacter pylori* (HP).

Известно, что пищевод Барретта не имеет какой-либо специфической клинической симптоматики [2,3,4]. Более или менее периодически возникающие и/или усиливающиеся клинические симптомы обусловлены не пищеводом Барретта, а рецидивированием ГЭРБ. До настоящего времени своевременная диагностика пищевода Барретта вследствие различных причин нередко представляет значительные трудности, связанные как непосредственно с проведением частых (в динамике) эндоскопических исследований, так и с отсутствием возможности в широкой практике проводить морфологическое исследование биоптатов желудка и пищевода опытными патоморфологами [2,3,4].

По нашим наблюдениям, многие врачи-эндоскописты недостаточно знакомы с патологически-

ми изменениями, возникающими в слизистой оболочке пищевода при пищеводе Барретта. Очевидно, поэтому только у небольшого количества больных (3,9%) пищевод Барретта диагностируется до выявления у них рака пищевода [15].

Эрадикация язвенной болезни, ассоциируемой с HP, способствует улучшению состояния больных, приводит к удлинению ремиссии заболевания, однако у больных ГЭРБ, сочетающейся с хроническим гастритом, эрадикация HP у части больных приводит к прогрессированию ГЭРБ (в частности, к появлению или усилению выраженности эзофагита), если не проводится длительная антисекреторная терапия.

Еще в 1998-2001 гг. (впервые в России) была предложена гипотеза [10], согласно которой, было установлено, что с уменьшением частоты обсемененности HP слизистой оболочки желудка увеличивается частота появления более выраженных патологических изменений слизистой оболочки пищевода, т.е. отмечается увеличение частоты более тяжелого течения ГЭРБ [24,20,28].

Эрадикация HP может индуцировать или усиливать интенсивность и частоту желудочно-пищеводного рефлюкса, влияя на уровень кислотообразования в желудке и антисекреторное действие ингибиторов протонного насоса, а также увеличивает вероятность развития эзофагита. HP повышает базальный уровень гастрина, базальную и максимальную кислотную продукцию, стимулированную приемом пищи, а также 24-часовую внутрижелудочную кислотность. Ингибиторы протонного насоса влияют на уровень кислотообразования в париетальных клетках слизистой оболочки желудка [7,8,26].

Авторы [5,6,29] утверждают, что эрадикация HP не приводит «к обострению» симптомов ГЭРБ, не влияет на частоту рецидивов у больных [25].

Эрадикация HP не приводит к изменению симптоматики ГЭРБ, т.е. не оказывает положительного действия на устранение клинических симптомов, но устраняет или уменьшает интенсивность воспаления слизистой оболочки желудка и стимулирует регрессию атрофии желез тела желудка. У больных с оставшейся инфекцией HP отмечено увеличение выраженности воспаления слизистой оболочки желудка. Вероятно, поэтому авторы [22,25] предложили проведение эрадикации HP больным ГЭРБ, которым предстоит длительная кислотосупрессивная терапия.

Здесь речь идет о сочетании использования в лечении больных ГЭРБ, сочетающейся с хроническим хеликобактерным гастритом, эрадикационной и длительной антисекреторной терапии. Именно поэтому следует отмечать этот факт, а не вводить в заблуждение врачей,

акцентируя их внимание лишь на эрадикационной терапии.

В настоящее время известно следующее: 1) колонизация СаgА-позитивными штаммами *НР* может выполнять протективную роль по отношению к формированию короткого и длинного сегментов пищевода Барретта и к их злокачественному перерождению [29]; 2) дисплазия Барретта высокой степени и аденокарцинома гораздо чаще встречаются у больных, у которых отсутствует инфекция *НР* [28]; 3) больные, инфицированные *НР*, подвержены меньшему риску развития новообразований пищевода, при этом протективный эффект *НР* наиболее выражен для аденокарциномы пищевода [26].

В последние годы установлен и такой факт – увеличение заболеваемости аденокарциномой пищевода совпадает со снижением распространенности инфекции *НР*. Отсутствие инфекции *НР* (независимо от курения сигарет и индекса массы тела) связано с повышенным риском появления аденокарциномы пищевода. Эта связь менее выражена у больных в возрасте моложе 50 лет, при этом индекс массы тела и курение рассматриваются в качестве независимых факторов риска развития аденокарциномы пищевода [17].

Медикаментозное лечение больных ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта. Повышение качества жизни – один из важнейших критериев успешного лечения больных ГЭРБ, в том числе и осложненной пищеводом Барретта. Независимо от стадии ГЭРБ лечение больных целесообразно начинать одним из ингибиторов протонного насоса (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол или эзомепразол) в терапевтических дозировках 1-2 раза в сутки. Выбор дозировки препарата в подобных случаях зависит от конкретных факторов, в частности, от выраженности основных проявлений ГЭРБ и/или степени выраженности эзофагита, наличия/отсутствия эрозий, пептических язв и/или стриктуры пищевода. Например, рабепразол чаще всего по 20 мг утром 1 раз в день, эзомепразол по 20 мг 2 раза в день или по 40 мг 1 раз в день.

При наличии выраженных, часто возникающих симптомов ГЭРБ, ассоциированных с нарушениями моторики, а также при наличии выраженных атипичных симптомов, целесообразно дополнительное лечение больных прокинетиками (домперидон или метоклопрамид) по 10 мг 3-4 раза в день.

Продолжительность медикаментозного лечения – 4-8 недель, при необходимости лечение больных должно быть продолжено. Основные критерии окончания сроков лечения больных ГЭРБ, в том числе и сочетающийся с пищеводом Барретта – сроки исчезновения симптомов и эндоскопических признаков эзофагита (в том числе с заживлением эрозий и пептических язв пищевода).

Варианты ведения больных ГЭРБ, после стойкого устранения симптомов и эзофагита: 1) динамическое наблюдение; 2) «поддерживающая» терапия – омепразол по 20 мг, лансопразол по 15 мг, рабепразол по 10 мг или эзомепразол по 20 мг, соответственно один раз в день в течение двух месяцев; 3) терапия «по требованию»: при редких случаях появления изжоги – один из антацидных препаратов, при более частом (более 2 раз в неделю) появлении изжоги (жжения) и/или боли за грудиной/в эпигастральной области – омепразол по 20-40 мг, лансопразол по 15-30 мг, пантопразол по 40 мг, рабепразол по 10-20 мг или эзомепразол по 20-40 мг; 4) периодическая курсовая терапия одним из ингибиторов протонного насоса в терапевтических дозировках, продолжительность которой зависит от наличия/отсутствия симптомов ГЭРБ и эзофагита; 5) постоянная терапия одним из ингибиторов протонного насоса в терапевтических дозировках (замена одного из них на другой в случаях недостаточной эффективности в течение 24 недель, а также в случаях первичной резистентности или вторичной резистентности (снижение эффективности становится

заметным при длительном приеме препарата); дифференцированный отбор среди больных, нуждающихся в проведении постоянной медикаментозной терапии, для проведения эндоскопической или «открытой» фундопликации по Ниссену.

Проведение антисекреторной терапии ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта, оправдано, прежде всего, тем, что такая терапия позволяет устранить клинические симптомы ГЭРБ; в определенной степени задержать прогрессирование заболелания и улучшить качество жизни больных [19].

При выборе варианта лечения больных ГЭРБ, в том числе и осложненной пищеводом Барретта, необходимо помнить, что повышение дозировок ингибиторов протонного насоса или антагонистов H_2 -рецепторов не приводит к 100%, ингибированию кислоты в желудке (отмечается лишь некоторое уменьшение выделения кислоты), но увеличивается вероятность появления побочных эффектов.

Известно, что гастроэзофагеальный рефлюкс тесно связан с риском развития аденокарциномы пищевода и, в меньшей степени, с риском развития кардиального рака [30]. Для повышения эффективности лечения больных ГЭРБ, сочетающейся с пищеводом Барретта, наряду с ингибиторами протонного насоса, в лечении больных целесообразно дополнительно использовать и прокинетики (домперидон или метоклопрамид, соответственно, по 10 мг 3 раза в день за 15-20 минут до приема пищи), прежде всего, для более быстрого устранения изжоги и/или боли за грудиной, и/или в эпигастральной области, а также симптома быстрого насыщения. Среди прокинетиков домперидон имеет определенные преимущества перед метоклопрамидом, прежде всего, в связи с меньшей вероятностью появления побочных эффектов, что особенно заметно при длительном применении прокинетиков.

При наличии у больных симптомов, ассоциируемых с повышенной чувствительностью желудка к растяжению (появлений тяжести, переполнения и вздутия в эпигастральной области, возникающих во время или непосредственно после приема пищи), целесообразно в лечении больных дополнительно использовать и ферментные препараты, не содержащие жёлчных кислот (панкреатин, пензитал, мезим форте, креон и др.) по 1-2 таблетке (капсуле) 3 раза в день во время или сразу после еды. Применение этих препаратов в лечении больных улучшает переваривание и усвоение пищи, а также компенсирует внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы.

Ингибирование кислотообразования в желудке приводит не только к уменьшению в нем общего объема кислоты, но и к уменьшению закисления содержимого двенадцатиперстной кишки, что, в свою очередь, способствует торможению выделения протеаз, прежде всего трипсина. Однако остается патологическое воздействие жёлчных кислот (солей) на слизистую оболочку желудка и пищевода. Длительное ингибирование кислотообразования в желудке, возникающее на фоне лечения ингибиторами протонного насоса, приводит к постоянному уменьшению общего объема содержимого желудка за счет сокращения выделения кислоты, и, соответственно, большей концентрации жёлчных кислот (за счет уменьшения «разбавления» их соляной кислотой). В этот период жёлчные кислоты (соли) приобретают основное значение в повреждении слизистой оболочки пищевода и, вероятно, в развитии аденокарциномы пищевода.

В лечении больных целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту, которая уменьшает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны, тем самым оказывает положительное действие и на «устранение» клинических проявлений билиарного рефлюкс-гастрита и билиарного рефлюкс-эзофагита (по одной капсуле перед сном в течение двух недель). Урсодезоксихолевая кислота почти полностью

резорбируется из желудочно-кишечного тракта, в печени соединяется с аминокислотами и выделяется через желчные пути в кишечник, после чего выделяется с фекалиями. Нецелесообразно при лечении больных использовать урсодексихолевую кислоту в сочетании с антацидными препаратами и холестирамином, снижающими способность урсодексихолевой кислоты к всасыванию.

«Антирефлюксная» терапия не оказывает влияния на более или менее значительную протяженность участков метаплазированного цилиндрического эпителия в пищеводе, а, следовательно, не уменьшает и риск возникновения аденокарциномы пищевода, однако задерживает прогрессирование пищевода Барретта.

«Устойчивый» кислотный желудочно-пищеводный рефлюкс – частое явление у больных ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта, нередко выявляемый, по данным суточной рН-метрии, на фоне лечения больных ингибиторами протонного насоса. В подобных ситуациях в лечении больных целесообразно использовать ингибиторы протонного насоса в стандартных дозировках за 30-50 мин до завтрака и обеда и дополнительно вечером – ранитидин по 150-300 мг или фамотидин по 20-40 мг. Устранение ночных болей и/или изжоги – показатель улучшения состояния больных.

Несмотря на то, что ночной рефлюкс (прорыв, заброс) кислоты встречается чаще [14], тенденция к со-

хранению симптоматики отмечена у больных с патологическим дневным рефлюксом. Устранение клинических симптомов не гарантирует устранение кислотного рефлюкса даже в тех случаях, когда ингибиторы протонного насоса в стандартных дозировках назначаются 3 раза в сутки. Поэтому в лечении таких больных целесообразно использовать и прокинетики.

Таким образом, при выборе больным медикаментозных препаратов необходимо учитывать наличие показаний и противопоказаний к их использованию в лечении больных, в том числе и в тех случаях, когда эти препараты предполагается применять в комплексном лечении больных [12,13]. Продолжительность лечения больных ГЭРБ (применительно к ингибиторам протонного насоса) после первичного выявления пищевода Барретта проводится не менее одного года (в зависимости от состояния больных возможно и более длительное медикаментозное лечение больных).

Исчезновение клинических симптомов и эндоскопических признаков эзофагита, видимых при эндоскопическом исследовании, не является сигналом к прекращению лечения больных ГЭРБ, осложненной пищеводом Барретта.

После контрольного обследования больных необходимость в продолжении лечения таких больных определяется врачом, проводящим динамическое наблюдение за больными ГЭРБ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Координат в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – Т. III. №3. – С.23-26.
2. Васильев Ю.В. Эндоскопическая диагностика пищевода Барретта // Актуальные вопросы диагностической и лечебной эндоскопии: Сб. научных трудов. – Тверь, 2001. – С.34-40.
3. Васильев Ю.В. Пищевод Барретта // Болезни органов пищеварения. Блокаторы H₂-рецепторов гистамина. – М., 2002. – С.36-40.
4. Васильев Ю.В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных // Трудный пациент. – 2006. – Т. 4. №7. – С.29-36.
5. Васильев Ю.В., Ли И.А. Оценка эффективности терапии ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита, сочетающегося с хроническим хеликобактерным гастритом с учетом стоимости лечения больных // Клинич. и эксперим. гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С.148-149.
6. Васильев Ю.В., Ли И.А., Зелевикин С.А., Чукунова Б.З. Нужна ли эрадикация *Helicobacter pylori* у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью? // Экспер. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – №5. – С.129-130.
7. Васильев Ю.В., Никольская К.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, сочетающаяся с рефлюкс-эзофагитом // Клинич. и эксперим. гастроэнтерология. – 2004. – №1. – С.118.
8. Васильев Ю.В., Никольская К.А. Результаты терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциируемой с *Helicobacter pylori* и сочетающейся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Клинич. и эксперим. гастроэнтерология. – 2005. – №6. – С.61-64.
9. Васильев Ю.В., Носкова К.К. Рефлюкс-эзофагит (принципы консервативного лечения) // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 4. №5. – С.3-4.
10. Васильев Ю.В., Носкова К.К. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* // Гастроэнтерология. – 2001. – №2-3. – С.21.
11. Васильев Ю.В., Носкова К.К. Пептическая язва пищевода. Пищевод Барретта и лечение больных // Клинич. геронтология. – 2001. – №8. – С.26.
12. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*. Проект программы. Второе Московское соглашение, 6 фев. 2004 г. // Экспер. и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – №5. – С.5-12.
13. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты. Диагностика и терапия кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциируемых с *Helicobacter pylori*. (Третье Московское со-

4. приглашение, 4 февр. 2005 г.) // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2005. – №3. – С.1-4.
14. Basu K.K., Bale R.M., West K.R., et al. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's esophagus on proton pump inhibitor therapy // Eur. Gastroenterol. Hepatol. – 1992. – Vol. 14. – P.1187-1192.
15. Corter D.A., Levin T.R., Habel L.A., et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinoma: A population-based study // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P.633-640.
16. Corley D.A., Levin T.R., Habel L.A., et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: A population-based study // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – P.633-640.
17. De Mattel C., Liosa A.E., Fan S.M., et al. Helicobacter pylori infection and the risk development of esophageal adenocarcinoma // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P.761-767.
18. Gillen D., Wirz A.A., Ardil J.F., et al. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid secretion and Helicobacter pylori status // Gastroenterology. – 1999. – Vol. 116. – P.239-247.
19. El-Serag H.B., Aguire T., Kuebel M., et al. The length of newly diagnosed Barrett's esophagus and prior use of acid suppressive therapy // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19. – P.1255-1260.
20. Fallone C.A., Barkun A.N., Friedman G., et al. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? // A.J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P.914-920.
21. Hage M., Siensem P.D., van Dekke H., et al. Esophageal cancer incidence and mortality in patients with long-segment Barrett's esophagus after mean follow-up of 12 years // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P.1175-1179.
22. Kuipers E.J., Nelis G.F., Klinkenberg-Knol E.C., et al. 2004 Cure of Helicobacter pylori in patients with reflux esophagitis treat with long-term omeprazole reverses gastritis with exacerbation of reflux disease Results of a randomized controlled trial // Gut. – 2004. – Vol. 53. – P.12-20.
23. Lagergren J., Bergstrom R., Lindgren A., Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P.825-831.
24. Loffeld R., van der Hulst R. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: Assacuation and clinical populations. To treat not treat with anti-H. pylori therapy? // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37 (supl. 236). – P.15-28.
25. Moayedi P., Bardhan C., Young L., et al. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121. – P.1120-1126.
26. Siman J.H., Forsgren A., Berglund G., Floren C.-H. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing esophageal neoplasms // Helicobacter. – 2001. – Vol.

6. – P310-316.

27. *Solayrmani-Dodaran M., Logan R.F.A. West J., et al.* Risk of esophageal cancer in Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P.1070-1074.

28. *Weston A.P., Badr A.S., Topalovski M., et al.* Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma // *Am. J. Gastroenterol.* –

2000. – Vol. 95. – P.387-394.

29. *Vaezi M.F., Falk G.W., Peek R.M., et al.* CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95. – P.2206-2211.

30. *Ye W., Chow W.H., Lagergren J., et al.* Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 121. – P.1286-1291.

Информация об авторах: 670047, Улан-Удэ, ул. Павлова 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, тел. (3012) 23-36-24, Лудупова Евгения Юрьевна – главный врач, к.м.н.; Жигаев Геннадий Федорович – профессор, д.м.н.; Кривигина Елена Владимировна – врач-эндоскопист.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© РАЗУМОВ А.Н., БОБРОВНИЦКИЙ И.П., КЛЕМЕНКОВ С.В., КАСПАРОВ Э.В., КУБУШКО И.В., САВЯК О.Б., НОР О.В., КАРАЧИНЦЕВА Н.В., ЧАЩИН Н.Ф., КУЗНЕЦОВ С.Р., ХАБАРОВА О.И., КЛЕМЕНКОВ А.С., ГОРБУНОВА С.С. – 2010

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ХЛОРИДНЫХ НАТРИЕВЫХ ВАНН НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АРИТМИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Н. Разумов¹, И.П. Бобровницкий¹, С.В. Клеменков², Э.В. Каспаров³, И.В. Кубушко², О.Б. Савяк², О.В. Нор², Н.В. Карачинцева², Н.Ф. Чащин², С.Р. Кузнецов², О.И. Хабарова², А.С. Клеменков², С.С. Горбунова²

(¹Российский научный центр восстановительной медицины и курортологии, Москва, директор – акад. РАМН, проф. А.Н. Разумов; ²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра восстановительной медицины и курортологии, зав. – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. С.В. Клеменков; ³НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член корр. РАМН, д.м.н., проф. В.Т. Манчук)

Резюме. Проведено обследование 104 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией 2 функционального класса (ФК) с желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией в домашних условиях. Больные получали курс общих искусственных хлоридных натриевых ванн в сочетании с лечебной гимнастикой на фоне медикаментозной терапии. Состояние физической работоспособности оценивалось с помощью спироэргометрии, велоэргометрии; влияние физических факторов на нарушение ритма и ишемию миокарда – мониторинг ЭКГ по Холтеру. Доказано, что общие хлоридные натриевые ванны с увеличением количества курсов лечения до 2-х в год продолжительностью 1 месяц у больных ИБС оказывают значимо более выраженное тренирующее и антиаритмическое воздействие, чем назначение их 1 курсом продолжительностью 1 месяц в год.

Ключевые слова: хлоридные натриевые ванны, физическая работоспособность, нарушение ритма, стабильная стенокардия.

THE INFLUENCE OF SODIUM CHLORIDE BATH USE ON EXERCISE PERFORMANCE AND ARRHYTHMIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA

A.N. Razumov¹, I.P. Bobrovnicki¹, S.V. Klemenkov², E.V. Kasparov³, I.V. Kubushko², O.B. Savyak², O.V. Nor², N.V. Karachinceva², A.S. Klemenkov², S.S. Gorbunova²

(¹The Russian Scientific Center of Restorative Medicine and Balneology, Moscow; ²Krasnoyarsk State Medical University; ³The Institute of the Medical Problems of the North)

Summary. Examinations of 104 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina II functional class with ventricular and supraventricular premature beats were done in home conditions. Patients had sodium chloride bath treatment in combination with therapeutic physical training. Exercise performance state was estimated with the help of spiroergometry, veloergometry; the influence of physical factors on rhythm disturbance and myocardial ischemia – electrocardiographic Holter monitoring. There has been demonstrated, that sodium chloride bath during 1 month two time per year has more expressed effect in comparison with these physical factors during 1 month one time per year.

Key words: sodium chloride baths, physical working capacity, arrhythmia, a stable angina pectoris.

Немедикаментозные методы приобретают все большее значение в реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [1-10].

Недостаточно исследованы возможности применения бальнеотерапии, преформированных физических факторов, комбинированной физиотерапии у больных ИБС с нарушениями сердечного ритма [1-10]. Настоящая работа является частью многоцентровых исследований по проблеме применения бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и физических тренировок в вос-

становительном лечении у больных ИБС с нарушениями ритма [1-10]. Эти исследования позволили выявить некоторые особенности влияния различных бальнеофакторов на ИБС и определить дифференцированные подходы к их назначению.

Вместе с тем, до сих пор остаются мало исследованными вопросы применения бальнеотерапии у больных ИБС с нарушениями ритма в домашних условиях.

Цель работы: изучение влияния общих искусственных хлоридных натриевых ванн в сочетании с лечебной

гимнастикой (ЛГ) при назначении их 1 или 2-мя курсами продолжительностью по 1 месяцу в год на физическую работоспособность и нарушения ритма больных ИБС со стабильной стенокардией 2 функционального класса (ФК) в домашних условиях.

Материалы и методы

Обследовано 104 больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК по Канадской классификации с нарушениями ритма. Средний возраст больных 51 ± 1 год. Больные были разделены на 3 равноценные группы, сопоставимые по основным клиническим показателям. Первая группа – 37 больных ИБС, получавших курс общих искусственных хлоридных натриевых ванн в сочетании с ЛГ в домашних условиях в течение 1 месяца (2 ванны в неделю, через день). Вторая – 35 больных ИБС, получавших курс общих хлоридных натриевых ванн в сочетании с ЛГ в домашних условиях: 2 курса продолжительностью по 1 месяцу (2 ванны в неделю, через день), интервал между курсами лечения 6 месяцев. Третья – 32 больных ИБС, получавших курс общих пресных ванн и ЛГ в домашних условиях в течение 1 месяца (2 ванны в неделю, через день).

До и после лечения больным ИБС 1-3 групп проводили спирометрическое исследование (аппараты «ВЭ-02», «Мингограф-34», «Спиrolит-2»). На высоте физической нагрузки определяли потребление кислорода на 1 кг массы тела, частное отдыха, двойное произведение (пульс \times давление). Амбулаторное мониторирование ЭКГ осуществлялось с помощью комплекса «Хьюлетт-Паккард». До и после лечения записывали ЭКГ на магнитную ленту в отведениях V2 и V5 в течение 24 часов. Определяли за 24 часа следующие показатели: среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну (1971); среднее число наджелудочковых экстрасистол; среднее число эпизодов болевой (БИМ) и «немой» ишемии миокарда (НИМ); общую длительность БИМ, НИМ (мин.); среднюю длительность 1 эпизода БИМ, НИМ (мин.). Исследование рандомизированное, контролируемое. Медикаментозное лечение в группах больных ИБС осуществлялось б-блокаторами, антагонистами кальция, и-АПФ, БРА-II, дезагрегантами, нитратами, статинами. Группы больных были сопоставимы по фармакопрепаратам и их дозам.

Основным лечебным фактором у больных ИБС были общие искусственные хлоридные натриевые ванны. Концентрация солей в ванне была 20 г/л. Температура воды 35-36°C, продолжительность 10 минут, к концу курса лечения 12 минут. Назначались ванны 2 раза в неделю, через день, через 1,5-2 часа после приема пищи. После приема ванны больные отдыхали 1,5-2 часа. Больные 3 группы принимали общие пресные ванны тех же характеристик. Кроме общих хлоридных натриевых ванн в комплекс лечения больных ИБС 1-3 групп входило назначение следующих групп лекарственных препаратов: б-блокаторы, антагонисты кальция, и-АПФ, БРА-II, дезагреганты, нитраты, статины; прогулки на открытом воздухе; занятия лечебной гимнастикой. Лечение всех больных проводилось в домашних условиях под контролем врача или среднего медицинского работника.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась на персональном компьютере «Intel Pentium II». Значимость различий анализировали с помощью *u*-критерия Манна-Уитни. Для оценки связи признаков применяли коэффициент корреляции Спирмена (*r*). Значимость коэффициентов корреляции и их различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группах больных ИБС до лечения значимой разницы в величине показателей физической работоспособности (мощность пороговой нагрузки, частное от-

дыха, двойное произведение, потребление кислорода на 1 кг массы тела) не отмечалось. Следовательно, уровень физической работоспособности и коронарного резерва сердца у больных ИБС 1-3 групп существенно не различался. После курса лечения показатели физической работоспособности у больных ИБС 1-3 групп возросли: значительно увеличилась мощность пороговой нагрузки, частное отдыха, потребление кислорода на 1 кг массы тела, двойное произведение, причем у больных ИБС 2 группы больше, чем в 1 и 3 группах.

По данным амбулаторного мониторирования ЭКГ, до лечения у больных ИБС 1-3 групп среднее число желудочковых и наджелудочковых аритмий значительно не различалось. После курса лечения в 1 группе больных ИБС среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну значительно уменьшилось на 50,8%, наджелудочковых экстрасистол – на 58,6%. Во 2 группе больных ИБС после курса лечения значительно уменьшилось среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну на 58,0%, наджелудочковых экстрасистол – на 66,0%. В 3 группе больных ИБС после курса лечения среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну уменьшилось недостоверно на 15,6%, наджелудочковых экстрасистол – на 9,6%. Уменьшение среднего числа желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну, наджелудочковых экстрасистол после курса лечения во 2 группе больных ИБС было значительно большим, чем в 1 и 3 группах.

Следовательно, курсовое (2 курса продолжительностью по 1 месяцу в год) лечение общими хлоридными натриевыми ваннами и ЛГ в домашних условиях больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с нарушениями ритма оказывает более выраженное тренирующее и антиаритмическое воздействие, чем применение хлоридных натриевых ванн 1 курсом в год продолжительностью 1 месяц.

В 1-3 группах больных ИБС до лечения значимых различий показателей, характеризующих БИМ и НИМ, не отмечалось. После курса лечения у больных ИБС 1 группы значительно уменьшились: среднее количество эпизодов БИМ на 49,6%, средняя длительность 1 эпизода БИМ – на 33,3%, общая длительность БИМ – на 44,3%; среднее количество эпизодов НИМ – на 54,9%, средняя длительность 1 эпизода НИМ – на 30,0%, общая длительность НИМ – на 50,0%. Во 2 группе больных ИБС после курса лечения значительно уменьшилось среднее число эпизодов БИМ на 58,7%, средняя длительность 1 эпизода БИМ – на 50,0%, общая длительность БИМ – на 56,5%; среднее количество эпизодов НИМ – на 59,8%, средняя длительность 1 эпизода НИМ – на 46,3%, общая длительность НИМ – на 57,6%. В 3 группе больных ИБС после курса лечения показатели, характеризующие БИМ и НИМ, уменьшились недостоверно на 6,9-12,6%. Во 2 группе больных ИБС уменьшение показателей БИМ и НИМ после курса лечения было большим, чем в 1 и 3 группах.

Следовательно, курсовое (2 курса продолжительностью по 1 месяцу в год) лечение общими хлоридными натриевыми ваннами и ЛГ в домашних условиях больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с нарушениями ритма оказывает более выраженное влияние на БИМ и НИМ (50,0-59,8%), чем применение хлоридных натриевых ванн 1 курсом в год продолжительностью 1 месяц (30,0-54,9%).

Установлено, что у больных ИБС 1и 2 групп антиаритмическое влияние коррелировало с уменьшением ишемии миокарда. Так, коэффициент корреляции (*r*) между средним количеством эпизодов БИМ и средним количеством желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну за 24 часа составил в 1 группе (+0,68), во 2 группе (+0,71); между средним количеством эпизодов НИМ и средним количеством желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну за 24 часа составил (+0,70) и (+0,69) соответственно. Можно полагать, что антиаритмическое влияние хлоридных натриевых ванн и ЛГ у больных

ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с нарушениями ритма во многом обусловлено уменьшением ишемии миокарда.

Оценывая результаты лечения больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с желудочковыми аритмиями 1-3 класса по Б. Лауну, наджелудочковой экстрасистолией следует сказать, что применение хлоридных натриевых ванн и ЛГ в домашних условиях существенно улучшает клиническое течение заболевания. При этом отмечается исчезновение или урежение приступов стенокардии, ощущений перебоев в работе сердца в покое и при физических нагрузках. Переносимость лечения была хорошей, приступы стенокардии во время процедур и после них не отмечались.

У 33 (89,2%) больных ИБС 1 группы, у 32 (91,4%) больных ИБС 2 группы после курса лечения отмечалось повышение физической работоспособности и коронарного резерва сердца. У 4 (10,8%) больных ИБС 1 группы и у 3 (8,6%) больных ИБС 2 группы после курса лечения показатели физической работоспособности снизились, т.е. уровень их физической работоспособности и коронарного резерва сердца падал.

Установлено, что больные ИБС 1 и 2 групп со сниженным уровнем физической работоспособности нарушали режим лечения: нерегулярно принимали лекарственные препараты. Этим, по-видимому, и объясняется снижение у них уровня физической работоспособности

ЛИТЕРАТУРА

1. Каспаров Э.В., Клеменков А.С., Кубушко И.В. и др. Магнитотерапия в комплексном восстановительном лечении больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма. – Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. – 172 с.
2. Клеменков С.В., Левицкий Е.Ф., Давыдова О.Б. Физиотерапия больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма. – Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. – 336 с.
3. Клеменков С.В., Чащин Н.Ф., Разумов А.Н., Левицкий Е.Ф. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма преформированными физическими факторами и физическими тренировками. – Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. – 239 с.
4. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Давыдова О.Б. и др. Бальнеотерапия и физические тренировки в восстановительном лечении больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости. – Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. – 296 с.
5. Клеменков С.В., Явися А.М., Разумов А.Н. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости длительным комбинированным применением бальнеотерапии и физических тренировок. – Красноярск-М.: Сибирь, 2002. – 125 с.
6. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Разумов А.Н. и др.

и коронарного резерва сердца после курса лечения.

Таким образом, применение общих хлоридных натриевых ванн и ЛГ одним или двумя курсами продолжительностью по 1 месяцу в течение года в домашних условиях у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК оказывает существенное антиаритмическое воздействие. Антиаритмическое влияние хлоридных натриевых ванн при назначении их одним или двумя курсами продолжительностью по 1 месяцу в течение года и ЛГ коррелирует у больных ИБС с уменьшением проявлений болевой и «немой» ишемии миокарда в домашних условиях. Применение общих хлоридных натриевых ванн и ЛГ одним или двумя курсами продолжительностью по 1 месяцу в течение года у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с желудочковыми аритмиями 1-3 класса по Б. Лауну, наджелудочковой экстрасистолией дает существенный тренирующий эффект, который проявляется повышением уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца. Назначение общих хлоридных натриевых ванн двумя курсами продолжительностью по 1 месяцу в течение года дает более выраженное повышение уровня физической работоспособности и антиаритмическое воздействие у больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК с нарушениями ритма, чем назначение 1 курса хлоридных натриевых ванн продолжительностью по 1 месяцу в течение года в домашних условиях.

Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов. Т.1. – Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. – 332 с.

7. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Левицкий Е.Ф., Клеменков А.С. Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма с помощью физических факторов. Т.2. – Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. – 276 с.

8. Кубушко И.В., Каспаров Э.В., Клеменков С.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением бальнеотерапии с электротерапией или физическими тренировками. – Красноярск-М.: Сибирь, 2003. – 151 с.

9. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Петрова М.М. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением электросна с психотерапией или углекислыми ваннами. – Красноярск: Кларетианум, 2004. – 144 с.

10. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Каспаров Э.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма длительным применением бальнеотерапии в амбулаторных условиях. – Красноярск-М.: Кларетианум, 2004. – 120 с.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка 1. КрасГМУ, кафедра восстановительной медицины и курортологии; тел. (391)-2-505-275. e-mail: klem55@mail.ru; Разумов Александр Николаевич – директор, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.; Бобровницкий Игорь Петрович – заместитель директора по научной работе, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф.; Клеменков Сергей Вениаминович – заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки и заслуженный врач РФ, д.м.н., проф.; Каспаров Эдуард Вильямович – заместитель директора по научной и лечебной работе, заслуженный врач РФ, д.м.н., проф.; Кубушко Ирина Владимировна – д.м.н., проф. кафедры; Савяк Олег Богданович – к.м.н., ассистент; Нор Ольга Владимировна – к.м.н., доцент; Карачинцева Наталья Владимировна – к.м.н., ассистент; Чащин Николай Федорович – д.м.н., доцент; Кузнецов Сергей Робертович – к.м.н., доцент; Клеменков Александр Сергеевич – к.м.н., доцент; Хабарова Ольга Ивановна – к.м.н., ассистент; Горбунова Светлана Сергеевна – клинический ординатор.

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА КАТЕХОЛАМИНОВ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ АСПЕРГЕРА

А.С. Горина¹, Л.С. Колесниченко², В.И. Кулинский², В.И. Михнович³

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave., Toronto, ON M5G 1X8, ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Кулинский, ³НЦ проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, директор – д.м.н., проф. член-корр. РАМН Л.И. Колесникова)

Резюме. У детей с синдромом Аспергера при ухудшении состояния обнаружено снижение экскреции норадреналина и повышение экскреции гомованилиновой кислоты параллельно со снижением норадреналина и повышением гомованилиновой кислоты в сыворотке крови, а увеличение экскреции адреналина и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля сочеталось с неизменным уровнем их в сыворотке крови. Обнаружен дисбаланс дофаминэргической и норадренэргической систем. В стабильном состоянии наиболее информативным является комбинированный анализ уровней катехоламинов и их метаболитов.

Ключевые слова: синдром Аспергера, ранний детский аутизм, катехоламины, дофамин, норадреналин, тирозин.

METABOLISM OF CATECHOLAMINES IN CHILDREN WITH ASPERGER SYNDROME

A.S. Gorina¹, L.S. Kolesnichenko², V.I. Kulinsky², V.I. Michnovich³

(¹Sick Children Hospital, Research Institute 555 University Ave., Toronto, ON M5G 1X8, ²Irkutsk State Medical University, ³Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences)

Summary. In children with Asperger syndrome in aggravated state, we have found a decrease of excretion of norepinephrine and an increase in excretion of homovanilic acid in parallel with a decrease in norepinephrine whereas an increase in homovanilic acid in serum and an increase in excretion of epinephrine and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol occurred in parallel with no change in their levels in serum. Imbalance of dopaminergic and norepinephrine systems has been observed. In a stable state, a combined analysis of the levels of catecholamines and their metabolites is the most informative.

Key words: Asperger syndrome, early childhood autism, catecholamines, dopamine, norepinephrine, tyrosine.

По данным мировой статистики с начала 1980-х годов наблюдается 10-кратное увеличение заболеваемости аутизмом. Синдром Аспергера неясной нозологической обоснованности характеризуется таким же типом качественных аномалий социального воздействия, что и аутизм, наряду с ограниченным, стереотипным, навязчивым и повторяющимся репертуаром интересов и деятельности. От аутизма отличается, прежде всего, отсутствием общей задержки или замедления языка или когнитивного развития. Большинство индивидов имеют не только нормальный уровень интеллекта, но и ведут себя как «маленькие профессора», однако часто характеризуются заметной неуклюжестью. Литературные данные по обмену катехоламинов при аутизме противоречивы, трудно согласуемы друг с другом и требуют более четкого подхода к подбору обследуемых групп [5-8].

Целью данной работы было изучение концентрации тирозина, дофамина, гомованилиновой кислоты, норадреналина, адреналина, норметанефрина, метанефрина, ванилилминдальной кислоты и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля в сыворотке крови и моче при ухудшении состояния и в стабильном состоянии.

Материалы и методы

Было обследовано 26 детей с синдромом Аспергера в возрасте от трех до семи лет из детского областного реабилитационного центра и клиники нервных болезней института педиатрии и репродукции человека ВСНЦ СО РАМН и клиники медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф, Германия). Диагноз раннего детского аутизма (РДА) в исследуемой группе определялся с использованием критериев международной классификации психических заболеваний МКБ-10 для диагностики аутичного расстройства у детей. Группу контроля составили 150 детей. Проводился перекрестный анализ проб крови и мочи, отобранных в России и Германии, с применением двойного слепого метода, в целях повышения качества анализов и воспроизводимости результатов исследований. Пробы,

отобранные у пациентов в России, отправлялись замороженные при низкой температуре в Германию и анализировались в клинике медицинского факультета университета Генриха Гейне (Дюссельдорф). Пробы, отобранные у пациентов в Германии, аналогичным образом, отправлялись для анализа в Россию. Исследования проводились в течение 5 лет и были завершены в конце 2002 г. Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол исследований был одобрен на заседаниях комитетов по биоэтике Восточно-Сибирского научного центра РАМН и медицинского факультета университета Генриха Гейне Дюссельдорф, Германия.

Для получения плазмы венозная кровь собиралась утром натощак, в 10-мл ЭДТА пробирки. Пробы крови центрифугировались (не позже, чем через 30 минут после взятия крови) при 1500g в течение 10 минут при температуре 4°C. Полученная плазма отделялась и смешивалась с 50 мкл 5 мМ метабисульфита натрия (для предотвращения окисления катехоламинов). Моча собиралась в течение суток в стерильные контейнеры из темного стекла, содержащие 6 М HCl, 0,5 мл на каждый час сбора мочи (pH = 2-3, для предотвращения окисления свободных катехоламинов). Аликвоты объемом 1 мл смешивались с 10мкл 5 мМ метабисульфита натрия. Образцы всех биожидкостей немедленно после взятия замораживались при -20°C в пластиковых пробирках и хранились при -70°C. Экстракция катехоламинов (адреналина, норадреналина, дофамина) и их метаболитов (МГФГ, ванилилминдальной кислоты и гомованилиновой кислоты) проводилась сходным образом.

Образцы биожидкостей (плазмы, мочи) центрифугировались, и супернатант подвергался депротеинизации трихлоруксусной кислотой. После повторного центрифугирования и добавления внутреннего стандарта проводилась адсорбция аналитов в экстракционных картриджах Waters Oasis HLB (Milford, USA) с после-

дующей промывкой, элюированием метанолом и центрифугированием. Элюат удалялся испарением в потоке азота, и сухой остаток растворялся в подвижной фазе. Растворы хранились при температуре 4°C до проведения хроматографии.

Высокопроизводительная жидкостная хроматография. Использовалась система высокопроизводительной жидкостной хроматографии с переключением колонок (HPLC-725 CAI; Tosoh Corp, Japan) и селективной флуорометрической детекцией (флуорометр Шимадзу RF-10AXL). Использовались колонки обратной фазы Nucleosil C-18, 250 - 4.6 мм (Macherey Nagel AG). Хроматография катехоламинов проводилась в подвижной фазе на основе цитрат-фосфатного буфера (pH = 3,0), содержащего 2 мМ Na₂ЭДТА и 1,5 мМ гептансульфоната натрия как ион-парного реагента. Хроматография метанефринов (метанефрина и норметанефрина) проводилась в подвижной фазе на основе 160 мМ монохлоруксусной кислоты, 2 мМ ЭДТА, 0,24 мМ Na октилсульфата и 33 мл/л ацетонитрила (pH = 2,8). МГФГ, гомованилиновая и ванилилминдальная кислоты анализировались с помощью колонки Ultrasphere IP 150 мм x 4,6 мм (Beckman) в подвижной фазе, состоявшей из смеси метанола и водного раствора 5 мМ лимонной кислоты, 20 мг/л октансульфоновой кислоты и 20 мг/л ЭДТА (pH = 2,9). Температура элюента во всех случаях была 35°C, скорость потока элюента 1 мл/мин, объем нанесенных образцов 70 мкл. Использовались реактивы и контрольные материалы фирм Beckman и Sigma.

Данные представлены как среднее ± стандартная ошибка, статистическая значимость отличий средних определялась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови детей с синдромом Аспергера при ухудшении состояния наблюдается снижение содержания тирозина на 17%, норадrenalина (НА) – на 35%, норметанефрина (НМН) – на 20% и повышение дофа-

мина на 26% и гомованилиновой кислоты (ГВК) – главного конечного метаболита дофамина (ДА) – на 52%. Концентрация адреналина и других метаболитов норадренергической/адренергической систем: метанефрина (МН), 3-метокси-4-гидрокси-фенилгликоля (МГФГ), ванилилминдальной кислоты (ВМК) не изменяется (табл. 1). В моче детей при ухудшении состояния обнаружено увеличение экскреции ГВК на 23%, адреналина – на 46% и МГФГ – на 20% и снижение НА на 38% (табл. 2).

Снижение экскреции НА и повышение экскреции ГВК наблюдалось параллельно с повышением ГВК и сни-

Таблица 2
Изменения в уровне катехоламинов и их метаболитов в моче при раннем детском аутизме (синдром Аспергера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния (M±m)

Показатели	Моча (нмоль/л)		
	Контроль (n=150)	Стабильное состояние (n=33)	Ухудшение состояния (n=33)
Тирозин	73650±1305	72625±3920	70750±5290
Дофамин	740,27±15,25	733,94±57,66	678,43±32,32
Гомованилиновая кислота (ГВК)	16936±315	18793±1451	20881±1073***
Норадrenalин	116,17±2,57	85,65±4,08***	71,69±4,38***
Адреналин	51,66±0,85	54,01±3,81	75,25±3,65***
Норметанефрин	457,14±12,6	465,81±28,87	470,93±27,35
Метанефрин	182,26±4,58	190,37±10,19	193,43±14,88
3-метокси-4-гидроксифенилгликоль (МГФГ)	9334±235	8331±490	11237±827*
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	21077±474	19725±881	20100±925

Примечание: значимость отличий от контроля: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

жением НА в сыворотке крови, а увеличение экскреции адреналина и МГФГ сочеталось с неизменным уровнем их в сыворотке крови. В литературе описаны изменения тирозина, катехоламинов и всех метаболитов катехоламинов при аутизме самой различной направленности – как повышение, так и снижение, а также отсутствие изменений [1-3,6]. Однако изменения отдельных метаболитов менее информативны, чем комбинированный анализ уровней НА, А, ДА и их метаболитов в крови и моче [4].

При ухудшении состояния снижается отношение (НА+НМН)/(НА+НМН+МГФГ+ВМК) в сыворотке крови с 0,04 до 0,03, моче с 0,0185 до 0,0170, ДА/ГВК – с 0,0156 до 0,0130 и с 0,0437 до 0,0325, НА/ВМК – с 0,0127 до 0,0086 и с 0,0055 до 0,0036. Уменьшение отношения (НА+НМН)/(НА+НМН+МГФГ+ВМК) и НА/ВМК на фоне снижения концентрации НА в сыворотке крови свидетельствует о снижении интенсивности метаболизма НА и НМН, тогда как снижение отношения ДА/ГВК можно рассматривать как усиление метаболизма ДА.

Кроме того, повышается отношение ГВК/ВМК в сыворотке крови с 0,458 до 0,727 и в моче с 0,804 до 1,04, ГВК/МГФГ – с 1,67 до 2,40 и с 1,81 до 1,86, ГВК/(ВМК+МГФГ) – с 0,36 до 0,56 и с 0,56 до 0,67, что свидетельствует о дисбалансе дофаминергической и норадренергической систем. В стабильном состоянии у этих детей в сыворотке крови остается повышенным уровень ГВК – 17% вместо 52% и сниженной концентрация НА, кото-

Таблица 1
Изменения в уровне катехоламинов и их метаболитов в сыворотке крови при раннем детском аутизме (синдром Аспергера) в стабильном состоянии и при ухудшении состояния (M±m)

Показатели	Сыворотка (нмоль/л)		
	Контроль (n=150)	Стабильное состояние (n=33)	Ухудшение состояния (n=33)
Тирозин	80232±1451	84375±6101	66625±4387**
Дофамин	0,46±0,01	0,47±0,04	0,58±0,03***
Гомованилиновая кислота (ГВК)	29,46±0,71	34,38±1,82*	44,74±2,37***
Норадrenalин	0,82±0,02	0,49±0,03***	0,53±0,03***
Адреналин	0,39±0,01	0,37±0,02	0,36±0,01
Норметанефрин	2,87±0,06	2,75±0,15	2,30±0,16***
Метанефрин	1,16±0,03	1,15±0,05	1,15±0,07
3-метокси-4-гидроксифенилгликоль (МГФГ)	17,67±0,44	17,60±0,66	18,63±1,23
Ванилилминдальная кислота (ВМК)	64,32±5,43	57,40±3,62	61,56±7,2

Примечание: значимость отличий от контроля: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

рая не отличается от данных при ухудшении состояния. В моче сохраняется снижение экскреции только НА на 26% вместо 38%. Остальные показатели не отличаются от контроля. В стабильном состоянии остаются повышенными отношения ГВК/МГФГ в сыворотке крови 1,95, что меньше чем при ухудшении состояния – 2,40, но выше чем в контроле 1,67, в моче даже выше чем при ухудшении состояния 2,26 вместо 1,86, ГВК/ВМК 0,599 меньше чем при ухудшении состояния 0,727, но выше чем в контроле 0,458, сниженными остаются отношения ДА/ГВК 0,0137 в сыворотке крови и 0,039 в моче, а так-

же отношение НА/ВМК 0,0085 и 0,0043.

Таким образом, в стабильном состоянии у больных с синдромом Аспергера главным показателем является снижение НА с незначительным увеличением ГВК. Однако уже в стабильном состоянии четко видны изменения в дисбалансе норадренергической и дофаминергической системах в сторону усиления метаболизма дофамина. Поэтому для изучения патогенеза и диагностики наиболее полезным является комбинированный анализ сдвигов катехоламинов и их метаболитов в крови и моче.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barthelemy C., Bruneau N., Cottet-Eymard J., et al. Urinary free and conjugated catecholamines and metabolites in autistic children // J. Autism Dev. Disord. – 1988. – Vol. 18. №4. – P.583-591.
2. Cook E.H. Autism: review of neurochemical investigation // Sinapse. – 1990. – Vol. 6. №3. – P.292-308.
3. Croonenberghs J., Delmeire L., Verkerk R., et al. Peripheral Markers of Serotonergic and Noradrenergic Function in Post-Pubertal, Caucasian Males with Autistic Disorder // Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 136. №4. – P.275-283.
4. Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine Metabolism: A Contemporary View with Implications for Physiology and Medicine // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 38.

– P.331-349.

5. Martineau J., Barthelemy C., Jouve J., et al. Monoamines (serotonin and catecholamines) and their derivatives in infantile autism: age-related changes and drug effects // Dev. Med. Child. Neurol. – 1992. – Vol. 21. №5-6. – P.511-518

6. Minderaa R.B., Anderson G.M., Volkmar F.R., et al. Noradrenergic and adrenergic functioning in autism // Biol. Psychiatry. – 1994. – Vol. 36. №4. – P.237-241.

7. Nagy O., Kelemen O., Benedek G., et al. Dopaminergic contribution to cognitive sequence learning // J. Neural. Transm. – 2007. – Vol. 114. №5. – P.607-612.

8. Previc F.H. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism // Med. Hypotheses. – 2007. – Vol. 68. №1. – P.46-60.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 24-42-61, e-mail: kolesnichenkols@mail.ru; Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, профессор, д.б.н.; Кулинский Владимир Ильич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Горина Анна Сергеевна – сотрудник детского госпиталя, Торонто; Михнович Ванда Иосифовна – сотрудник НИЦ проблем семьи и репродукции человека СО РАМН.

© СОКОЛОВА Н.А., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., ГОВОРИН А.В., БОЙКО Е.В. – 2010

РОЛЬ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

Н.А. Соколова, Ю.А. Витковский, А.В. Говорин, Е.В. Бойко

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. У больных с острым отравлением уксусной кислотой (ОУК) в 1-2 сутки заболевания достаточно часто (в 50,8%) регистрируются сердечные аритмии. У этих больных отмечено снижение общей вариабельности ритма сердца и угнетение вагусных влияний, наряду с активацией симпатической нервной системы. Выявлено повышение СЖК и продуктов липопероксидации в сыворотке крови, наиболее выраженное у больных с острым отравлением уксусной кислотой с сердечными аритмиями.

Ключевые слова: острое отравление уксусной кислотой, вариабельность ритма сердца, симпатикотония, свободные жирные кислоты, глицерол, продукты ПОЛ.

ROLE OF SOME METABOLIC DISTURBANCES IN DEVELOPMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH ACUTE POISONING WITH ACETIC ACID

N.A. Sokolova, A.V. Govorin, Yu.A. Vitkovsky, E.V. Bojko

(Chita State Medical Academy)

Summary. In the patients with acute poisoning with acetic acid in 1-2 days of disease cases of cardiac arrhythmias (50,8%) are often registered. Depression of the general variability of a heart rhythm and oppression of vagal influences along with activation of sympathetic nervous system become perceptible. Substantial increase of FFA and products of the lipid peroxidation in blood serum of the given category of patients is the most expressed in group of patients with cardiac arrhythmias.

Key words: an acute poisoning with acetic acid, variability of cardiac rhythm, a sympathicotonia, free fat acids, glycerol, products of lipid peroxidation.

В последние десятилетия в России неуклонно растет число суицидов, особенно среди жителей сельской местности. В Читинской области показатель самоубийств на селе в 2007 году достиг своеобразного рекорда, составив 105,4 на 100 тыс. населения [4].

Одним из ведущих мест в структуре суицидов занимают отравления концентрированной уксусной кислотой, что связано с ее широкой доступностью и постоянным использованием в домашнем хозяйстве. Острые

отравления уксусной кислотой относятся к наиболее тяжелым. В результате массивной плазмопотери и выраженного болевого синдрома происходит уменьшение объема циркулирующей крови, снижение сердечного выброса, ударного и минутного объема сердца, центрального венозного давления и скорости кровотока, что формирует развитие острой недостаточности кровообращения, которая классифицируется как экзотоксический шок по гиповолемическому типу [7,15].

Летальность при данном виде шока составляет более 65 % [6]. Кроме того, течение заболевания осложняет сочетание тяжелого химического ожога с внутрисосудистым гемолизом, приводящие к существенным нарушениям гемостаза и микроциркуляции [11]. Значительные гемодинамические изменения и нарушения микроциркуляции у этих больных приводят к серьезным метаболическим сдвигам в миокарде, что может лежать в основе развития сердечных аритмий.

Острое отравление уксусной кислотой можно рассматривать как проявление тяжелого стресса [6], сопровождающееся выраженной симпатикотонией с активацией сывороточных липаз, выбросом свободных жирных кислот и интенсификацией процессов ПОЛ [12]. Известно, что повышенное содержание СЖК и продуктов ПОЛ в крови ассоциированы с высоким риском развития фатальных аритмий и внезапной смерти у больных с различными проявлениями ИБС [3,14,20,22], острым отравлением алкоголем [5].

Между тем, работ посвященных изучению частоты и характера сердечных аритмий и их связи с метаболическими нарушениями в крови у больных с острым отравлением уксусной кислотой, в литературе нет.

В этой связи целью настоящего исследования явилось: изучение частоты и характера развития сердечных аритмий у больных ООУК и их возможной связи с уровнем СЖК и продуктов ПОЛ в крови.

Материалы и методы

Обследование проведено на базе Краевого центра по лечению острых отравлений г. Читы. В исследование включены 72 больных с острым отравлением уксусной кислотой: 39 со средней степенью тяжести и 33 с тяжелой степенью. Возраст больных составил $31,6 \pm 11,6$ года. Средняя доза принятой 70% уксусной кислоты была $42,5 \pm 5,4$ мл. В контрольную группу вошли 16 здоровых лиц. Исследования проводились в 1-2 сутки.

В плазме крови определяли общий уровень свободных жирных кислот [10], общий уровень глицерола [23], показатели ТБК-позитивного материала [1] и общую антиокислительную активность плазмы крови [9]. 57 больным в первые сутки пребывания в стационаре выполнялось трехканальное суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца за 24 часа с помощью монитора «Астрокард», (фирма «Медитек» г. Москва). При анализе вариабельности ритма сердца оценивали следующие спектральные и временные показатели: SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов R-R; pNN50% – доля соседних синусовых интервалов R-R, которые различаются более чем на 50 мс; TINN (мс) – индекс триангулярной интерполяции гистограммы R-R и спектральный показатель LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия Стьюдента и метода корреляционного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При суточном мониторировании ЭКГ у больных с острым отравлением уксусной кислотой в 1-е сутки заболевания среднесуточные показатели ЧСС составили $106,2 \pm 21,6$ уд/мин. При этом у 29 (50,8%) больных были выявлены различные нарушения ритма и проводимости. Пароксизмальные наджелудочковые нарушения ритма зарегистрированы у 12 (21%) больных, в том числе пароксизмальные тахикардии у 9 (15,7%) и пароксизмы фибрилляций предсердий – у 3 (5,2%) больных. Желудочковые нарушения ритма отмечены у 17 (29,8%) больных, из них у 11 (19,2%) – IVB-V класс по Lown (алло-ритмированные, политопные, парные, пробежки

желудочковой тахикардии). Нарушения проведения в виде AV-блокады 1 степени и AV-блокады 2 степени (Мобиц 2), СА блокады 2 степени выявлены у 14 (24,6%) больных. Комбинированные нарушения ритма и проводимости зарегистрированы у 11 (19,2%) больных. Кроме того, у 28 (49,2%) больных выявлены ишемические изменения миокарда на ЭКГ (согласно рекомендациям ВОЗ) в виде депрессии сегмента ST – у 12 (21,1%), элевации сегмента ST – у 5 (8,7%) и отрицательного зубца T – у 11 (19,2%) больных. Следует отметить, что у всех больных с ишемическими изменениями на ЭКГ были зарегистрированы те или иные нарушения ритма и проводимости.

При анализе показателей вариабельности ритма сердца выявлены следующие изменения (табл. 1). Показатель SDNN, отражающий ВРС в целом, был в 2 раза ниже; pNN50, отражающий парасимпатические влияния, в 8 раз меньше и TINN в 2,5 раза больше аналогичных параметров здоровых лиц. Спектральный показатель LF/HF, характеризующий баланс симпатической и парасимпатической ВНС, у больных с острым отравлением уксусной кислотой был в 2,5 раза выше, чем контрольной группе.

Таблица 1

Показатели ВРС у больных с острым отравлением уксусной кислотой, $M \pm SD$

Показатели ВРС	Контрольная группа (n=16)	Больные с ООУК (n=57)
SDNN, мс	$181,3 \pm 16,3$	$87,6 \pm 11,9\#$
pNN50%	$34,7 \pm 7,6$	$3,9 \pm 1,2\#$
TINN	$987,75 \pm 17,39$	$392,53 \pm 59,4\#$
LF/HF	$3,9 \pm 1,4$	$9,7 \pm 2,4\#$

Примечание: # – значимость различий по отношению к контролю $p < 0,001$.

Таким образом, наряду со снижением общей ВРС, угнетением парасимпатических влияний зарегистрирована мощная активация симпатoadренальной системы.

В 1-е сутки заболевания у больных с острым отравлением уксусной кислотой уровень СЖК в крови превышал показатели здоровых лиц более чем в 1,6 раза (табл. 2), а содержание глицерола существенно снижилось ($p < 0,001$). Известно, что потребление СЖК кардиомиоцитами в условиях гипоксии затруднено, поскольку их утилизация осуществляется только аэробным путем [8]. В этой связи чрезвычайно важно сопоставить увеличение СЖК в сыворотке крови с уровнем глицерола и информативным маркером, характеризующим степень утилизации СЖК, может служить коэффициент СЖК/глицерол [9], который у больных с ООУК превышал аналогичный показатель здоровых лиц более чем в 2,7 раза.

Таблица 2

Содержание жирных кислот, глицерола и продуктов ПОЛ в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой в 1-2 сутки, ($M \pm SD$)

Показатели	Контроль, (n=16)	Больные с ООУК (n=57)
СЖК, мкмоль/л	$452,63 \pm 32,34$	$729,02 \pm 126,27^{**}$
Глицерол, мкмоль/л	$3,14 \pm 0,37$	$1,99 \pm 0,74^{**}$
СЖК/глицерол (усл.ед)	$146,91 \pm 26,64$	$400,92 \pm 135,9\#$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	$1,86 \pm 0,07$	$2,55 \pm 0,26^*$
Общая антиокислительная активность, %	$12,58 \pm 0,33$	$10,1 \pm 0,36^*$

Примечание: * – значимость различий по отношению к контролю $p < 0,05$; ** – значимость различий по отношению к контролю $p < 0,01$; # – значимость различий по отношению к контролю $p < 0,001$.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, содержание ТБК-активных продуктов крови у больных с ООУК также увеличивалось, наряду со снижением общей антиокислительной активности ($p < 0,05$).

В дальнейшем в зависимости от наличия сердечных аритмий все больные были разделены на 2 группы: 1 – 28 больных с ООУК без нарушения сердечного ритма и 2 – 29 больных с нарушениями сердечного ритма.

При анализе ВРС в обследованных группах были выявлены значимые различия по коэффициенту LF/ HF, который отражает баланс симпатической и парасимпатической активности. В группе с ООУК и сердечными аритмиями он составил $-10,09 \pm 1,18$, а у больных с ООУК без сердечных аритмий $-7,64 \pm 2,04$ ($p < 0,001$). Другие показатели ВРС не имели значимых различий среди обследуемых групп больных.

Таблица 3

Содержание жирных кислот, глицерола, продуктов ПОЛ в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой в зависимости от наличия аритмий

Показатели	Больные с ООУК без нарушений ритма сердца (n=28)	Больные с ООУК с нарушениями ритма сердца (n=29)
СЖК, мкмоль/л	$784,1 \pm 87,3$	$995,7 \pm 113,4^*$
Глицерол, мкмоль/л	$2,76 \pm 0,29$	$1,89 \pm 0,41^\#$
СЖК/глицерол (усл.ед.)	$284,09 \pm 64,21$	$526,82 \pm 107,3^*$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мг липидов	$2,33 \pm 0,17$	$2,78 \pm 0,11^\#$
Антиокислительная активность, %	$10,0 \pm 0,16$	$9,98 \pm 0,37$

Примечание: * – значимость различий между группами больных с нарушениями ритма и без таковых ($p < 0,001$); # – значимость различий между группами больных с нарушениями ритма и без таковых ($p < 0,01$).

Как видно из представленных данных (табл. 3), выявлены различия по показателям СЖК и глицерола среди больных с ООУК с сердечными аритмиями и без таковых. Наиболее выраженные изменения были отмечены по коэффициенту СЖК/глицерол, который в группе больных с ООУК с нарушениями ритма почти в 1,8 раза превышал таковой больных без сердечных аритмий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лабораторное дело. – 1998. – №1. – С.19-19.
2. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Мазинг М.Ю. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Российский медицинский журнал. – 2000. – №2. – С.47-50.
3. Говорин А.В. Нестабильная стенокардия: вопросы патогенеза и фармакотерапии с учетом психопатологических нарушений: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 43 с.
4. Говорин А.В., Сахаров А.В. Суицидальное поведение: типология и факторная обусловленность. – М., 2008 – 178 с.
5. Горбунов В.В. Острое алкогольное поражение сердца: механизмы развития и принципы патогенетического лечения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Чита, 2006. – 45 с.
6. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. – М.: Медицина, 2000. – 434 с.
7. Малышев В.Д., Веденина И.В., Омаров Х.Т. Интенсивная терапия. – М., 2002. – 581 с.
8. Неверов И.В., Говорин А.В., Иванов В.Н. Лабораторная диагностика инфаркта миокарда. – М.-Чита, 1990. – 114 с.
9. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопросы медицинской химии. – 1990. – №4. – С.90-92.
10. Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот // Лабораторное дело. – 1977. – №9. – С.535-536.

Содержание в крови ТБК-активных продуктов у больных с сердечными аритмиями также было выше, чем в группе больных с ООУК без аритмий. Во время как по показателям общей антиокислительной активности значимых различий среди изучаемых групп не выявлено.

Итак, у больных с ООУК в 1-2 сутки поражения достаточно часто (в 50,8% случаев) регистрируются сложные нарушения ритма сердца. При этом у всех этих больных выявлены ишемические изменения на ЭКГ. При анализе variability ритма сердца установлено снижение общей variability ритма сердца за счет угнетения парасимпатических влияний и мощная активация симпатoadrenalовой системы, наиболее выраженная в группе больных с ООУК с сердечными аритмиями. Известно, что катехоламины усиливают липолиз, способствуя повышению уровня СЖК сыворотки крови и интенсификации процессов липопероксидации [16], а в условиях имеющихся гипоксии, стресса и электролитных изменений происходит нарушение утилизации СЖК миокардом и реализуется их возможное детергентное действие на мембраны кардиомиоцитов [2]. Кроме того, токсическое воздействие СЖК, продуктов липопероксидации крови, симпатотония приводят к снижению порога возбуждения кардиомиоцитов и накоплению ионов кальция, которые играют ведущую роль в регуляции расслабления и сокращения миокарда [17]. Известно, что при перегрузке клетки кальцием происходит разобщение между клетками и поддерживается механизм «*ge-entry*», который участвует в патогенезе сердечных аритмий [13]. Высокое содержание в крови СЖК и продуктов ПОЛ также приводит к модулированию АТФ-зависимых K^+ каналов и активации АТФ-независимых K^+ каналов, что способствует накоплению K^+ в межклеточном пространстве и укорочению длительности потенциала действия [18]. И, наконец, может происходить непосредственная стимуляция симпатической автономной кардиальной нервной системы, вызывающая электрическую нестабильность миокарда [19,21]. Указанные механизмы возможно и лежат в основе развития сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой.

11. Сергеева Е.П., Щербина А.А., Демина Л.М. и др. Экстракорпоральное очищение крови в лечении тяжелых отравлений уксусной кислотой // Клиническая медицина. – 2001. – №9. – С.53-57.
12. Шашкова О.Н., Изатулин В.Г., Провадо А.И., Зобнин Ю.В. Стресс и отравление прижигающими ядами / Под ред. С.И. Колесникова. – Иркутск: РИО НЦ ВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.
13. Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэтерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Артериальная гипертензия. – 2010. – №1. – С.93-103.
14. Чабан С.Н. Прогностическое значение изменений сывороточных липидов, процессов перекисного окисления липидов и результатов холтеровского мониторирования ЭКГ у больных неустойчивой стенокардией на стационарном этапе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 22 с.
15. Шаповалова Н.В., Струк Ю.В., Свиридова Т.Н. и др. Функции печени при лечении тяжелого экзотоксического шока // Общая реаниматология – 2005. – №1(4). – С.11-14.
16. Шляхта Е.В., Новикова И.В. Нарушения ритма у больных с сердечной недостаточностью, ассоциированной с ишемической болезнью сердца: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения // Вестн. аритм. – 2001. – №23. – С.5-9.
17. Huang J.M., Xian H., Bacaner M. Long chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. №14. – P.6452-6456.
18. Kim D., Duff R.A. Regulation of K^+ channels in cardiac myocytes by free fatty acids // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67. №4. –

P.1040-1046.

19. *Manzella D., Barbieri M., Rizzo M.R., et al.* Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. №6. – P.2769-2774.

20. *Oliver M.F.* Sudden cardiac death: the lost fatty acids hypothesis // *QJM.* – 2006. – Vol. 99. №10. – P.701-709.

21. *Paolisso G., Manzella D., Rizzo M.R., et al.* Elevated free

fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 54. – P.2460-2470.

22. *Tansey M.J., Opie L.H.* Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve of acute myocardial infarction // *Lancet.* – 1983. – Vol. 2. №8347. – P.419-422.

23. *Tietz N.W.* *Textbook of Clinical Chemistry.* – 3rd ed. – Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1987. – P.809-861.

Информация об авторах: 672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39А. Тел. (3022) 391785, факс: (3022) 323058, e-mail: natalasocolova@mail.ru; Соколова Наталья Анатольевна – ассистент, к.м.н.; Витковский Юрий Антонович – зав. кафедрой, профессор, д.м.н.; Говорин Анатолий Васильевич – ректор, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ.

© МОРОЗОВ С.В., ДОЛГИХ В.Т., РЕЙС А.Б., ТРОПИНА И.В. – 2010

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА В РАЗВИТИИ НАГНОЕНИЯ НЕСФОРМИРОВАННЫХ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Морозов¹, В.Т. Долгих², А.Б. Рейс¹, И.В. Тропина¹

(¹Клинический медико-хирургический центр, гл. врач – В.Г. Бережной; ²Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Обследовано 75 больных панкреонекрозом. Установлено, что наиболее надежными маркерами тяжести эндотоксемии в асептическую и септическую фазу панкреонекроза и особенно при нагноении псевдокист поджелудочной железы являются содержание олигопептидов и веществ низкой и средней молекулярной массы на эритроцитах, в плазме крови и моче, а также величина лейкоцитарного индекса интоксикации.

Ключевые слова: панкреонекроз, псевдокисты поджелудочной железы, маркеры эндотоксикоза.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF MARKERS OF ENDOTOXICOSIS IN DEVELOPMENT OF SUPPURATION OF NOT FORMED PSEUDOCYSTS OF PANCREAS

S.V. Morozov¹, V.T. Dolgikh², A.B. Reis¹, I.V. Tropina¹

(Clinical Medical Surgical Center, Omsk State Medical Academy)

Summary. There have been examined 75 patients with acute necrotic pancreatitis. It has been determined that most reliable markers of severity of endotoxemia in septic and aseptic phase of pancreonecrosis, and especially in suppuration of pseudocysts of pancreas, are content of oligopeptides and substances of low and average molecular mass on red blood cells, in blood plasma and urine, as well as value of leukocytic index of intoxication.

Key words: acute necrotic pancreatitis, pseudocysts of pancreas, markers of endotoxiosis.

При деструктивных формах панкреатита частота образования кист достигает 50% [5,6,7]. Неудовлетворительные результаты лечения и высокий уровень летальности при постнекротических осложнениях острого панкреатита во многом определяются сложным и недостаточно изученным патогенезом [8,9]. Неоднозначной является оценка роли маркеров эндотоксикоза в прогрессировании панкреонекроза, переходе из асептической фазы в септическую, формировании постнекротических псевдокист поджелудочной железы и их нагноений [11]. Целью исследования явилось изучение роли маркеров эндотоксикоза у больных в асептическую и септическую фазы панкреонекроза в развитии гнойных осложнений псевдокист поджелудочной железы.

Материалы и методы

Среди больных панкреонекрозом 30 больных (средний возраст 54,2±14,3 лет) было обследовано в асептическую и септическую фазу заболевания [7], 30 больных (средний возраст 43,6±13,2 лет) с несформированными псевдокистами поджелудочной железы и 15 больных (51,8±15,4 лет) – с нагноившимися псевдокистами поджелудочной железы. Контролем служили 20 здоровых лиц того же возраста.

У больных с панкреонекрозом и постнекротическими псевдокистами поджелудочной железы для биохимических исследований забирали венозную кровь в 1-, 3-, 5-, 7-, 10- и 14-е сутки заболевания, у больных в септическую фазу панкреонекроза – при наличии жид-

костных образований в области сальниковой сумки и поджелудочной железы. В плазме крови и на эритроцитах исследовали содержание олигопептидов [10] и веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [4]. В моче определяли содержание олигопептидов [10]. Рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [3]. Полученные результаты обработаны статистически [2]. Поскольку изучаемые показатели имели нормальное или близкое к нормальному распределению, то использовали параметрические методы статистического анализа, определяя средние значения (M), квадратичное отклонение (σ) и t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В асептическую фазу панкреонекроза исходное содержание олигопептидов и ВНСММ на эритроцитах и в плазме более чем в 3-5 раз превышало контрольные значения (табл. 1). Через 5 суток отмечалось снижение их концентрации, что может свидетельствовать об активации естественных механизмов детоксикации. На 7-е и 10-е сутки заболевания содержание олигопептидов и ВНСММ достигало максимального уровня вследствие вымывания токсинов из тканей в кровеносное русло при реперфузии. Наибольшая концентрация олигопептидов на эритроцитах свидетельствует о возрастании количества метаболитов, сорбированных на их гликокаликсе.

В моче уровень олигопептидов исходно почти в 6 раз превышал контроль с последующим снижением на 3-и сутки, что можно объяснить токсическим поражением

Динамика показателей интоксикации у больных в асептическую и септическую фазы панкреонекроза (M±σ)

Группы обследуемых и сроки наблюдения	Исследуемые показатели			
	ВНСММ, усл.ед./мл	Олигопептиды эритроцитов, мг/мл	Олигопептиды плазмы, мг/мл	Олигопептиды мочи, мг/л
Контроль (n=20)	0,24±0,02	0,55±0,14	1,05±0,03	0,61±0,11
Асептическая фаза панкреонекроза (n=30)				
Исходные данные	0,57±0,16*	3,32±0,30*	3,78±0,11*	3,65±0,24*
3 сут.	0,56±0,13*	3,25±0,20*	3,43±0,37*	2,67±0,19*^
5 сут.	0,47±0,04*	3,23±0,22*	3,08±0,14*	3,85±0,33*^
7 сут.	0,71±0,22*	3,27±0,30*	4,43±0,60*	8,11±0,93*^
10 сут.	0,36±0,02*	3,91±0,58*	3,88±0,51*	8,85±1,24*^
14 сут.	0,36±0,04*	2,73±0,19*	3,34±0,24*^	9,73±0,98*^
Септическая фаза (n=30)	0,78±0,10*^	3,47±0,20*	5,12±0,46*^	12,33±1,02*^

Примечание: * - p<0,05 – по отношению к контролю, ^ - p<0,05 – по отношению к исходным значениям.

почек [5]. С пятых суток отмечалось значительное возрастание олигопептидов в моче, уровень которых через неделю в 10 раз и более превышал контрольные значения (табл. 1), что свидетельствовало о превышении скорости элиминации токсинов над их продукцией. Сохранение экскреторной функции почек обеспечивало в интервале с 7-х по 10-е сутки значительное снижение содержания в крови маркеров эндотоксикоза. В септическую фазу в плазме крови отмечалось увеличение содержания ВНСММ на 116,7% по отношению к асептической фазе заболевания. Особенности механизма образования ВНСММ и избыточного их накопления до сих пор недостаточно выяснены [4]. Фазный характер развития эндогенной интоксикации нашел свое отражение в нарастании уровня ВНСММ как в плазме, так и на эритроцитах. Отмечался прогрессирующий рост концентрации олигопептидов на эритроцитах и в плазме крови на 27,1% и 53,9% по отношению к асептической фазе панкреонекроза (табл. 1).

Прогрессирующий рост содержания олигопептидов в моче на 26,7% по сравнению с асептической фазой болезни наряду с высоким уровнем их на эритроцитах и в плазме крови свидетельствовал о дальнейшем накоплении токсических продуктов, поступающих из очага

Показатели эндогенной интоксикации у больных с постнекротическими кистами поджелудочной железы (M±σ)

Показатель	Контроль (n=20)	Несформированная псевдокиста (n=30)	Нагноение псевдокисты (n=15)
Олигопептиды эритроцитов, мг/л	0,55±0,14	2,92±1,54***	2,53±0,53***
Олигопептиды плазмы, мг/л	1,05±0,03	3,96±2,18*	4,06±0,56***
Олигопептиды мочи, мг/л	0,62±0,11	4,17±1,98***	12,72±1,15***^^^
ВНСММ плазмы, усл. ед.	0,24±0,02	0,56±0,09***	0,60±0,05***
ЛИИ, ед.	0,95±0,07	2,06±0,42***	4,62±0,38***^^^

Примечание: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001 – по отношению к контролю, ^^ - к группе «Несформированная псевдокиста».

агрессии, значительном изменении свойств мембран эритроцитов, что является признаком прогрессирования эндогенной интоксикации. Повышение маркеров протеолиза является следствием разрушения биологических мембран и выхода лизосомальных ферментов

в кровь с последующей денатурацией белков. Токсичность мочи характеризует интенсивность поступления токсических продуктов из очага деструкции в кровь и интенсивность их выведения из организма, что позволяет прогнозировать исход в случае недостаточности функции почек [1].

Важным показателем эндогенной интоксикации является концентрация олигопептидов в биологических жидкостях у больных с псевдокистами поджелудочной железы. Уровень олигопептидов на эритроцитах при несформированных псевдокистах в 5,3 раза превышал контрольные параметры. Особенно высоких значений он достигал при нагноении псевдокисты (табл. 2). В плазме крови больных обеих групп содержание олигопептидов оказалось значительно выше контроля, особенно в группе больных с нагноившимися псевдокистами.

Содержание ВНСММ при несформированных псевдокистах на 233% превышало контроль, а при развитии

Таблица 3
Уровень олигопептидов и ВНСММ в содержимом постнекротических кист поджелудочной железы (M±σ)

Показатель	Контроль (n=20)	Несформированная киста, (n=15)
Олигопептиды, мг/л	0,55±0,14	2,07±0,61***
ВНСММ, ед.	0,24±0,02	0,35±0,02***

Примечание: *** - p<0,001 – значимость различий между группами.

нагноения кисты – на 250% (табл. 2). Лейкоцитарный индекс интоксикации при несформированных псевдокистах и их нагноении превышал исходные показатели на 217% и 486%, соответственно. По показателям лейкоцитарного индекса интоксикации можно судить о наступлении осложнений или прогрессировании процесса, а также прогнозировать течение послеоперационного периода.

Содержание таких маркеров эндогенной интоксикации в содержимом несформированных псевдокист, как ВНСММ и олигопептиды, превышало контрольный уровень на 46% и 376% соответственно (табл. 3). Высокие значения этих показателей в содержимом несформированной кисты коррелировали с их уровнем в плазме и на эритроцитах.

Таким образом, высокие значения маркеров эндотоксикоза в плазме, на эритроцитах и в содержимом несформированной кисты свидетельствует о незавершенности деструктивного процесса в поджелудочной железе и являются прогностически неблагоприятным фоном для развития гнойных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еськов А.П., Каюмов Р.И., Соколов А.Е. Мониторинг течения послеоперационных осложнений // Эфферентная терапия. – 2003. – Т. 9. №1. – С.82-83.
2. Зайцев В.М. и др. Прикладная медицинская статистика – СПб., 2003. – 432 с.
3. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение // Врачебное дело. – 1941. – №1. – С.31-40.
4. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6. №4. – С.3-14.
5. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлусов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. – М.: Бино-пресс, 2004. – 304 с.
6. Парфенов И.П., Карначев А.А., Францев С.П. и др. Эндоскопические вмешательства при псевдокистах подже-

лудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. №1. – С.27-33.

7. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бруневич С.З. Инфицированный панкреонекроз // Инфекции в хирургии. – 2003. – №2. – С.34-39.

8. Carroll J.K., Herrick B., Gipson T., Lee S.P. Acute pancreatitis diagnosis? Prognosis and treatment // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 75. – P.1513-1520.

9. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms // Ann Surg. – 2006. – Vol. 243. №2. – P.154-168.

10. Lowry O.N., et al. Protein measurement with the Folin reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. №1. – P.265-275.

11. Sakorafas G.H., Tsiotou A.G. Etiology and Pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts // J Clin Gastroenterol. – 2000. – Vol. 30. – P.343-356.

Информация об авторах: 644007, Омск-07, ул. Булатова, 105. БУЗОО «Клинический медико-хирургический центр Минздрава Омской области», раб. тел.: 8 (3812) 25-62-29; e-mail: prof_dolgih@mail.ru, albertreys@rambler.ru; Морозов Сергей Валентинович – д.м.н., зав. отделением хирургии №2; Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Рейс Альберт Борисович – врач-хирург; Тропина Ирина Викторовна – врач-хирург, к.м.н.

© АЛЕКСЕЕВА О.А. – 2010

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЦА ПРИ ДИФFUЗНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ЗОБЕ

О.А. Алексеева

(Ордена Трудового Красного Знамени Городская Клиническая больница №1 г. Челябинска, гл. врач – д.м.н. Н.А. Алексеев; Челябинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН И.И. Долгушин, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. И.И. Шапошник, кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Привалов)

Резюме. Целью данной работы явилось изучение структурно-функционального состояния сердца методом эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после длительной терапии тиамазолом. Уточняли роль артериальной гипертензии в развитии тиреотоксических изменений миокарда, а также степень их обратного развития. Обследовали 62 больных с ДТЗ после завершения тиреостатической терапии. Результаты сопоставили с данными (ЭхоКГ) этих больных в первый год после выявления ДТЗ. Выявили тенденции к гипертрофии миокарда и у больных с АГ, и без неё. Восстановления размеров полостей и уменьшения толщины стенок миокарда в процессе лечения не выявили. У больных с АГ наблюдали более значительный рост ИММЛЖ, увеличение полостей левого желудочка и левого предсердия.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, тиреостатическая терапия, артериальная гипертензия, тиреотоксическая кардиопатия.

ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CARDIAC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH THYROTOXICOSIS

О.А. Alekseeva

(Chelyabinsk City Hospital №1, Chelyabinsk State Medical Academy)

Summary. The aim of this study was the state of heart in patients with thyrotoxicosis after long-term therapy with thiamazol. We evaluated the role of arterial hypertension in cardiac abnormalities and degree of their reverse after thyreostatic treatment. Methods. 62 patients with thyrotoxicosis have been investigated. We compared the results of echocardiography in the beginning of disease (the first year after revealing) and the same data after long-term treatment. Results. There was revealed a tendency to LV hypertrophy in patients with arterial hypertension and without it. Restoration of size of cavities and decrease of thickness of myocardial were not revealed in the process of treatment. Patients with thyrotoxicosis and arterial hypertension had more significant increase of LV mass index, LV and LA sizes.

Key words: thyrotoxicosis, thyreostatic treatment, arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее частых проявлений тиреотоксикоза. Её развитие связывают с повышением сердечного выброса из-за прямого воздействия избытка тиреоидных гормонов (ТГ) на миокард, рефлекторной реакцией на повышенные метаболические требования, активацией ренин-ангиотензиновой системы и увеличением объема циркулирующей крови [1]. Считается, что ликвидация тиреотоксикоза способствует устранению этого симптома заболевания. Однако, исследования отдаленных результатов лечения диффузного токсического зоба (ДТЗ) выявили превышение риска смерти от АГ у этих больных в 1,2 раза [4], от тяжелых аритмий – в 1,5 раз, от инфарктов и инсультов, соответственно – в 1,1 и 1,4

раза [2,4,5,6].

Цель работы: изучение роли АГ в возникновении тиреотоксических изменений в сердце и их обратного развития на фоне длительной медикаментозной терапии по данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ).

Материалы и методы

Обследовано 62 больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) после длительной тиреостатической терапии, все дали информированное согласие на участие в работе. Диагноз ДТЗ верифицировали по соответствию клинических данных изменению уровня ТГ (ТТГ, Т4св,

ТЗсв), данным ультразвукового исследования щитовидной железы. Всем больным по разным причинам не провели радикальное лечение в установленные сроки (12-18 мес.), а продолжили консервативную терапию препаратом тиамазол свыше 2х лет. В группе обследованных было 53 (85,5%) женщины и 9 (14,5%) мужчин. Средний возраст обследованных составил $39,9 \pm 1,3$ лет (от 19 до 55 лет). Всем больным проводили ЭхоКГ – обследование на аппарате SONLINE 950 в первый год после выявления заболевания и после завершения медикаментозной терапии по стандартному протоколу (в среднем через $3,2 \pm 0,2$ года). Показатели, по которым получили значимые различия ($p < 0,05$), представлены в таблицах: ММЛЖ (масса миокарда левого желудочка), ИММЛЖ (индекс массы миокарда левого желудочка), КДРЛЖ (конечно-диастолический размер левого желудочка), КДОЛЖ (конечно-диастолический объем левого желудочка), СДЛА (среднее давление в легочной артерии), ИЛП (индекс левого предсердия), РЛПmax и min (размеры левого предсердия минимальный и максимальный), ТМЖП и ЭксМЖП (толщина межжелудочковой перегородки и её экскурсия), УО (ударный объем), ТЗСЛЖ (толщина задней стенки левого желудочка), ДЗЛК (давление заклинивания легочных капилляров), MV и GR (максимальные скорости и градиенты давления) на MC, TC, VTL, AC, LA (митральном, трикуспидальном, аортальном клапанах, выносящем тракте левого желудочка и легочной артерии). На момент обследования все больные имели лабораторно подтвержденный эутиреоз. Сопоставление данных проводили по группам с учетом наличия или отсутствия АГ.

Рассчитывали средние показатели (M) и стандартное отклонение (m). Статистическую обработку данных проводили по методу Манна-Уитни. Для оценки динамики показателей использовали парный тест Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всех больных разделили на 4 группы по признаку наличия или отсутствия АГ в начале болезни и после лечения. Получили следующий результат: 1 группа – АГ не было в дебюте и нет после лечения – 24 больных; 2 группа – АГ не было в дебюте, но выявили после лечения – 17 больных; 3 группа – АГ выявили в дебюте и она сохранилась после лечения – 20 больных; 4 группа – АГ наблюдали в дебюте, но после лечения не выявили – 1 больной. О периодическом повышении АД до дебюта ДТЗ сообщили 6 больных (9,6%).

В группах с АГ и нормальным АД получили значимые различия по возрасту, соответственно $45,7 \pm 1,05$ и $32,4 \pm 1,62$ лет ($p = 0,006$). Далее оценили основные показатели ЭхоКГ в дебюте болезни у больных с АГ и с нормальным АД (1 и 3 группы), учитывая, что в первый

Таблица 1

Показатели эхокардиографии у больных с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением в дебюте болезни

Показатели	У больных с АГ (n=20)	У больных с нормальным АД (n=24)	p
ТМЖП, см	$0,93 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,03$	0,01
ТЗСЛЖ, см	$0,93 \pm 0,03$	$0,84 \pm 0,03$	0,02
РЛПmin, см	$2,43 \pm 0,11$	$1,89 \pm 0,12$	0,03
ИММЛЖ, г/см ²	$103 \pm 7,31$	$80,0 \pm 7,21$	0,02
ДЗЛК, мм рт.ст.	$10,6 \pm 0,64$	$8,92 \pm 0,58$	0,05
MV TC, м/с	$63,4 \pm 2,91$	$71,3 \pm 2,58$	0,05
СДЛА, мм рт.ст.	$24,8 \pm 1,70$	$14,8 \pm 1,35$	0,01

Таблица 2

Показатели эхокардиографии после лечения тиреотоксикоза у больных, имевших артериальную гипертензию в начале болезни, и больных с нормальным артериальным давлением

Показатели	У больных с АГ (n=20)	У больных с нормальным АД (n=24)	p
ТМЖП, см	$0,96 \pm 0,34$	$0,87 \pm 0,02$	0,05
КДРЛЖ, см	$5,03 \pm 0,13$	$4,71 \pm 0,07$	0,02
ПКА, см	$3,20 \pm 0,07$	$2,94 \pm 0,08$	0,02
КДОЛЖ, мл	$123 \pm 8,04$	$103 \pm 4,38$	0,03
ММЛЖ, г	$203 \pm 13,8$	$157 \pm 8,88$	0,01
ИММЛЖ, г/м ²	$110 \pm 5,30$	$93,2 \pm 4,32$	0,01
ДЗЛК, мм рт.ст.	$10,9 \pm 0,71$	$9,24 \pm 0,47$	0,02
MV TC, м/с	$66,0 \pm 1,84$	$72,6 \pm 1,93$	0,03
СДЛА, мм рт.ст.	$26,3 \pm 1,40$	$20,4 \pm 0,92$	0,002

год болезни на сердце больного до начала терапии воздействовал манифестный тиреотоксикоз. Результаты, по которым получили значимые различия, представлены в таблице 1.

По данным таблицы 1 можно заключить, что уже в дебюте ДТЗ у больных с АГ появились тенденции к гипертрофии миокарда. В следующей таблице 2 представлены результаты обследования этих же пациентов после лечения.

Как видно из таблицы 2, тенденции к гипертрофии миокарда у больных с АГ стали более значимыми, ИММЛЖ даже в средних значениях приблизился к верхней границе нормы. Кроме того, появились различия и по размерам полости левого желудочка. Далее провели оценку динамики показателей в группах 1 и 3. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Результаты сравнения показателей эхокардиографии в начале болезни и после лечения у больных с нормальным артериальным давлением

Показатели	В начале болезни (n=24)	После лечения (n=24)	p
ЭксМЖП, см	$1,12 \pm 1,43$	$0,76 \pm 0,14$	0,01
ИММЛЖ, г/см ²	$80,0 \pm 30,6$	$93,7 \pm 23,6$	0,05
GR AV, мм рт.ст.	$6,36 \pm 2,93$	$7,68 \pm 3,60$	0,01
MV VTL, м/с	$86,6 \pm 13,5$	$93,6 \pm 19,4$	0,03
GRVTL, мм рт.ст.	$3,08 \pm 1,12$	$3,65 \pm 1,62$	0,04
СДЛА, мм рт.ст.	$14,8 \pm 3,03$	$19,1 \pm 3,36$	0,04

Выявлена тенденция к увеличению ИММЛЖ. ЭксМЖП снизилась в пределах нормальных значений.

Обращает на себя внимание увеличение левого предсердия и КДОЛЖ. Сравнение ЭхоКГ-параметров в дебюте болезни 1 и 2 групп выявило значимые различия по ТЗСЛЖ, ИММЛЖ и СДЛА. После лечения выявили значимые различия в этих группах по ПКА, ММЛЖ, ДЗЛК, MV TC, СДЛА. Все эти показатели были выше у больных с АГ.

Сопоставив данные, можно сделать вывод, что артериальная гипертензия и тиреотоксикоз оказывали на миокард сходное влияние, но у больных с АГ происходило, кроме изменения скоростей потоков и их градиентов, еще и увеличение КДОЛЖ, просвета корня аорты, размеров левого предсердия. Снижение ЭксМЖП в пределах нормальных значений выявили только у больных с нормальным АД. По классификации Л.С. Левиной снижение ЭксЗСЛЖ и ЭксМЖП в сочетании с признаками гипертрофии миокарда являются признаками второй, нормокинетической стадии «тиреотоксического сердца» [1,2]. В данном случае, умеренное снижение ЭксМЖП без признаков выраженной гипертрофии и снижения ЭксЗСЛЖ, ве-

Таблица 4

Результаты сравнения показателей эхокардиографии в начале болезни и после лечения у больных с повышенным артериальным давлением

Показатели	В начале болезни	После лечения	p
РЛПмах, см	3,44±0,50	3,70±0,63	0,01
ПКА, см	3,07±0,41	3,20±0,37	0,05
ИЛП	1,97±0,30	2,07±0,29	0,05
КДОЛЖ, мл	116±34,7	123±38,6	0,05
ММЛЖ, г	158±44,1	203±66,4	0,01
MV TC, м/с	63,4±8,71	66,0±9,04	0,03
GR TC, мм рт.ст	1,65±0,46	1,76±0,48	0,05
MV LA, м/с	86,6±10,5	85,8±22,6	0,04
GR LA, мм рт.ст	3,01±0,65	3,31±1,23	0,02

роятно, следует считать следствием ликвидации гиперфункции миокарда на фоне тиреотоксикоза. Увеличение ММЛЖ выявили и у больных с АГ, и с нормальным давлением, но более значительным оно было у больных

с АГ. Признаки гипертрофии миокарда выявляли у больных уже в первый год болезни. Следует обратить внимание, что тенденций к восстановлению размеров полостей и толщины стенок миокарда у больных при длительном лечении тиреотоксикоза не наблюдалось, что противоречит концепции о полной обратимости тиреотоксического воздействия на сердце при ликвидации избытка тиреоидных гормонов. У больных с АГ выявлено значительное повышение СДЛА, что при тиреотоксикозе может являться предиктором сердечной недостаточности [6].

Таким образом, при длительном тиреостатическом лечении ДТЗ не происходило обратного развития гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца. Тенденции к увеличению ММЛЖ наблюдались у всех больных при непрерывной тиреостатической терапии. В развитии тиреотоксических изменений миокарда важную роль играли нарушения, произошедшие до начала лечения, а также сопутствующая АГ. АГ при тиреотоксикозе должна активно выявляться и корректироваться на протяжении всего периода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петунина Н.А. Сердечно-сосудистая система при заболеваниях щитовидной железы // Сердце. – М., 2003. – Т. 6. №2 – С.272-280.
2. Шульгина В.Ю., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Факторы риска тиреотоксической кардиомиопатии // Проблемы эндокринологии. – М., 2007. – Т. 53. №4. – С.12-18.
3. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. №7. – P.501-509.
4. Merce J, Ferras S, Oltra C., et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism a prospective Doppler echocardiographic

study // The American Journal of Medicine. – New York, Feb 2005. – Vol. 118. №2. – P.126-131.

5. Muller B., Tsakiris D.A., Roth C.B., et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31. №2. – P.131-137.

6. Osman F, Franklyn J.A., Holder R. L., et al. Cardiovascular Manifestations of Hyperthyroidism Before and After Antithyroid Therapy // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – Vol. 49. №1. – P.71-81.

Информация об авторах: 454048, г.Челябинск, ул. Доватора, 24Б-46. E-mail: alexeev.evgnij@yandex.ru, Алексеева Ольга Александровна – врач-эндокринолог.

© ИНЖУТОВА А.И., ЛАРИОНОВ А.А., САЛМИНА А.Б., ПЕТРОВА М.М. – 2010

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА (СООБЩЕНИЕ 2)

А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, А.Б. Салмина, М.М. Петрова

(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; НИИ Молекулярной медицины и патобиохимии, руководитель – д.м.н., проф. А.Б. Салмина; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины ИПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова)

Резюме. В статье (сообщение 1, 2) представлены данные исследования молекулярно-клеточных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных, страдающих гипертонической болезнью, рефрактерной гипертонией, ишемической болезнью сердца и нейроциркуляторной дистонией. Выявлены различия в патогенезе формирования дисфункции эндотелия в изучаемых группах больных. В сообщении 2 освещены данные об участии мембран-высвобожденных микрочастиц клеточного генеза в развитии эндотелиальной дисфункции, проведен корреляционный анализ изучаемых параметров, представлена сводная таблица параметров патогенеза эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, эндотелиальная дисфункция, мембран-высвобожденные микрочастицы, блеббинг.

MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DIFFERENT PATHOLOGY (REPORT 2)

A.I. Inzhutova, A.A. Larionov, A.B. Salmina, M.M. Petrova
(Krasnoyarsk State Medical University)

Summary. In the paper (report 1 and report 2) is presented a study of molecular and cell markers of endothelial dysfunction in patients with cardio-vascular pathology. The report 2 shows a data of involvement of membrane-derived microparticles in the development of endothelial dysfunction with correlative analysis of the studied parameters.

Key words: cardiovascular pathology, endothelial dysfunction, membrane-derived microparticles, blebbing.

Несмотря на существующие работы, описывающие корреляционные отношения между прогрессированием эндотелиальной дисфункции и содержанием мембран-

высвобожденных микрочастиц различной природы, до сих пор остается не изученным патогенез участия мембранных микрочастиц в реализации этого фено-

мена [1]. Данная экспериментально-клиническая работа была ориентирована на проверку рабочей гипотезы о том, что высвобождение мембранных микрочастиц из CD38-экспрессирующих клеток происходит за счет клеточной активации при непосредственном участии CD38, при этом мембранные микрочастицы, несущие на своей поверхности CD38, могут вызывать измененное функционирование эндотелиоцитов за счет CD38-CD31 взаимодействия, которое сопровождается активацией специфических сигнальных механизмов в CD31-экспрессирующих клетках (клетки эндотелия) [2,4].

Вместе с тем, мембран-высвобожденные микрочастицы из клеток крови могут проникать в субинтиму сосудов, вызывая локальное воспаление, и являться переносчиками липопротеидов низкой плотности [3]. Исследование роли мембран-высвобожденных микрочастиц в развитии эндотелиальной дисфункции рассматривается в качестве новой концепции патогенеза дисфункции эндотелия.

Целью проведенного исследования явилась идентификация различий в патогенезе эндотелиальной дисфункции при различной кардиоваскулярной патологии.

Материалы и методы

В исследовании с информированного согласия приняли участие 110 больных обоего пола в возрасте 30-65 лет, находящиеся на амбулаторном лечении в МУЗ ГП №14, страдающие: 1) Гипертонической болезнью II стадии, риск 3 (30 больных, женщин – 18, мужчин – 12, средний возраст 46 лет); 2) ИБС: стенокардия напряжения II ф.к., ХСН I (NYHA2) (20 больных, женщин – 7, мужчин – 13, средний возраст 39 лет); 3) Рефрактерной гипертонической болезнью (15 больных, женщин – 13, мужчин – 2, средний возраст 40 лет); 3) Нейроциркуляторной дистонией (НЦД) смешанного типа (15 больных, женщин – 9, мужчин – 6, средний возраст 32 года); 5) Контрольная группа: практически здоровые люди обоего пола соответствующего возрастного и полового состава (30 человек).

Все больные исследуемых групп обратились за медицинской помощью впервые или не получали регулярного терапевтического лечения по указанному заболеванию в течение не менее 3 лет. Больные с сочетанной кардиоваскулярной патологией не были включены в проводимое научное исследование.

Критерии исключения: острые и хронические инфекционные заболевания, ранее перенесенные сердечно-сосудистые катастрофы, сахарный диабет, заболевания почек и соединительной ткани, иммунологические расстройства, онкологические заболевания.

У больных исследовалась иммуноцитохимия (оценка экспрессии и особенностей локализации CD38 и CD31 на лимфоцитах, тромбоцитах, мембран-высвобожденных микрочастицах; установление природы мембран-высвобожденных микрочастиц путем определения их связывания со специфическими антителами и корреляционным анализом). Выполнялась фазово-контрастная микроскопия (оценка феномена бляббинга лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови).

Статистические методы исследования с использованием для непараметрических показателей критерий W Уилкоксона, критерий Т Манна-Уитни, Wilcoxon Matched Pairs test; Levene and Brown-Forsythe tests; для исследования взаимосвязи коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание CD38-позитивных микрочастиц преобладало в группе больных с гипертонической болезнью (28,3%) и ИБС (32,6%). В то время, как низкий уровень отмечен в группах с рефрактерной гипертонией (15,4%)

и нейроциркуляторной дистонии (НЦД) (12,2%). В то же время, приблизительно на равном уровне во всех группах больных было содержание CD31-позитивных микрочастиц, в группе НЦД – наиболее низкий (18,1%). Статистически незначимо ($p>0,05$) преобладало содержание CD31-позитивных микрочастиц над CD38-позитивными в группе больных с рефрактерной гипертонией. Микрочастицы обладают мизерными размерами, что обеспечивает их проникновение в мельчайшие сосуды, следовательно, CD38-позитивные микрочастицы могут обеспечивать формирование локальной дисфункции эндотелия в коронарных сосудах (или усугублять ее). Относительно гипертонической болезни – следует предполагать воздействие на сосудистую сеть почек, так же, как и микроканальцев, что обеспечивает почечный компонент повышения артериального давления. Не исключено, что CD38-позитивные микрочастицы могут проникать через гемато-энцефалический барьер. Таким образом, формирование осложнений и колебания АД, в том числе, могут быть связаны с образованием активных мембран-высвобожденных микрочастиц. При рефрактерной гипертонии микрочастицы вносят значимый вклад в формирование устойчивости к лекарственным препаратам, так как содержание CD38 и CD31-позитивных микрочастиц значимо высокое, что может приводить к блокированию рецепторов. Эта гипотеза требует дальнейшего изучения и раскрытия темы.

Наибольшее количество слущенных эндотелиоцитов определялось в группах рефрактерной гипертонии (количественный показатель равен 1,5, $p<0,05$) и ИБС (количественный показатель равен 2, $p<0,05$), как показатель выраженности эндотелиальной дисфункции, значимо наименьший в группе НЦД (0,5).

Положительные высокой силы ($r=0,8$, $p<0,001$) корреляционные отношения обнаружены в группе больных ИБС и НЦД (экспрессия CD31), вместе с тем между НЦД и рефрактерной гипертонией по этому параметру корреляционные отношения отрицательные высокой силы ($r=-0,85$, $p<0,05$).

Экспрессия CD38 лимфоцитами имела положительные высокой силы корреляционные отношения между гипертонической болезнью и НЦД ($r=0,8$, $p<0,05$), а так же между НЦД и ИБС ($r=0,07$, $p<0,01$). В то время как, между гипертонической болезнью и рефрактерной гипертонией по этому параметру отмечались положительные корреляционные отношения средней силы ($r=0,6$; $p=0,051$).

Интерес к исследованию корреляционных отношений между изучаемыми параметрами CD38 и CD31-позитивных лимфоцитов был обусловлен гипотезой разных превалирующих механизмов формирования дисфункции эндотелия в случае артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. При рефрактерной гипертонии имеется тенденция к совместному увеличению CD31 и CD38-позитивных лимфоцитов. При этом если при гипертонической болезни будет возрастать количество CD38-позитивных лимфоцитов, то при рефрактерной гипертонии наибольший вклад в патологическое состояние внесут CD31-позитивные лимфоциты.

Характерно, что наблюдаются положительные корреляционные отношения между CD38-позитивными лимфоцитами при рефрактерной гипертонии и CD31-позитивными лимфоцитами при НЦД ($r=0,6$, $p<0,05$). В то время как те же ИБС с гипертонической болезнью и НЦД находятся в отрицательной корреляционной связи ($r=-0,7$, $p<0,05$). Отрицательные корреляционные связи отмечены между CD38-позитивными и CD31-позитивными лимфоцитами при ИБС и НЦД. Таким образом, несмотря на то, что патологии НЦД и ИБС, казалось бы, абсолютно находящиеся на разных полюсах патологического состояния, отмечается особенность формирования дисфункции эндотелия при этих заболеваниях. В целом же, характеристики лимфоцитарного

звена при НЦД приближены к рефрактерной гипертонии. Видимо, НЦД, являясь неким полипотентным патологическим состоянием, в зависимости от дальнейшего развития патологического процесса по одной из схем формирования дисфункции эндотелия, может приводить к развитию гипертонической болезни или ИБС, что, предположительно, генетически обусловлено.

формирование и прогрессирование дисфункции эндотелия при изучаемых патологиях имеет ряд существенных различий. Так, при гипертонической болезни, CD38-позитивные лимфоциты и микрочастицы вызывают апоптоз эндотелиальных клеток, что ведет к формированию сосудистого дефекта и снижению эластичности сосудистой стенки. Кроме того, активные мембран-

Таблица 1

Исследованные параметры, оказывающие наибольший вклад в формирование и прогрессирование изучаемых патологий

	ГБ	АГ	ИБС	НЦД
лимфоциты	CD38	CD38	CD31	CD31
блеббинг	↑	↓	↑	↓
Тромбоциты преобладают	38	31	31	31
Тромбоциты другого типа	31	38 ↓	38	38 ↑
Микрочастицы CD38	↑	+	↑	+
Микрочастицы CD31	+	+	+	+
Слученные эндотелиоциты	↑	↓	↑	↓↓
Значимые корреляционные связи	CD38+/НЦД CD31-/АГ	CD31-/НЦД	CD31л+/НЦД CD38+/НЦД	CD31л+/ИБС CD38+/ИБС CD38л+/ГБ
Наибольший вклад в патологию	CD38л, CD38т, CD38м ↓	CD38л, CD31м, ↓ CD38т	CD31л, CD31т, CD38м ↓ CD38т	CD31л, CD38м, CD31м, CD31т, ↓ CD38л ↓
Природа микрочастиц	CD38л ↓	CD38л ↑ CD31т ↑	CD38л ↓	CD31т ↑

Примечание: стрелками указана сила приложения действующего параметра: ГБ – гипертоническая болезнь, АГ – рефрактерная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НЦД – нейроциркуляторная дистония; л – лимфоциты, т – тромбоциты, м – микрочастицы.

Отрицательные корреляционные связи между содержанием CD38 и CD31-позитивных тромбоцитов ($r=-0,5$; $p<0,05$) при гипертонической болезни также указывают на весомый вклад CD38-позитивных тромбоцитов. Что характерно, при увеличении CD38-позитивных тромбоцитов уменьшается содержание CD31-позитивных микрочастиц при данной патологии. Такая же картина наблюдается при рефрактерной гипертонии. Интересно, что при рефрактерной гипертонии увеличение числа CD31-позитивных тромбоцитов приводит к росту процентного содержания CD31-позитивных микрочастиц, которые помимо блокады рецепторов могут вызывать асептическое воспаление сосудистой стенки и формирование атеросклероза. Природа происхождения мембранных микрочастиц при изучаемых патологиях требует дальнейшего исследования. При НЦД возможен рост содержания CD38 и CD31-позитивных тромбоцитов.

Положительные корреляционные отношения высокой силы между CD38-позитивными микрочастицами при гипертонической болезни и рефрактерной гипертонии указывают на сходство формирования дисфункции эндотелия при этих двух патологиях. Так же отмечена высокая корреляция между CD38 и CD31-позитивными микрочастицами при НЦД ($r=0,8$, $p<0,01$). В то же время, из корреляционных отношений следует, что наибольшую роль при ишемической болезни сердца в прогрессировании дисфункции эндотелия играют микрочастицы, в то время как при гипертонической болезни – тромбоциты.

Подводя итог проведенного исследования, сложилась следующая принципиальная таблица наиболее значимо воздействующих изученных параметров в формировании дисфункции эндотелия (табл. 1).

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что

высвобожденные микрочастицы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и в почечную систему, соответственно вызывая реакции повышения артериального давления. При рефрактерной гипертонии вместе с тем, что CD38-позитивные лимфоциты оказывают патогенное воздействие на эндотелий сосудов, отмечено, что продуцируется повышенное количество микрочастиц, которые, видимо, блокируют клеточные рецепторы, снижая тем самым афинность к лекарственным препаратам (либо же обладают конкурирующим с лекарственными препаратами воздействием на рецепторы). Кроме того, при рефрактерной гипертонии, вследствие воздействия постоянно высокого артериального давления повышается порог возбудимости рецепторов, о чем свидетельствует низкий процент блеббингующих лимфоцитов при этой патологии.

При ИБС наибольший вклад в патогенез эндотелиальной дисфункции вносят CD31-позитивные тромбоциты и лимфоциты, за счет которых и происходит формирование асептического воспаления, атеросклероза и тромбоза. Вместе с тем, значимую роль играют CD38-позитивные микрочастицы (природа которых в значительной степени обусловлена CD38-позитивными лимфоцитами). CD38-позитивные микрочастицы могут проникать в мельчайшие сосуды и субэндотелиальный слой, благодаря своему размеру. Всё это способствует формированию атеросклероза и раневому дефекту коронарного сосуда, что приводит к развитию ишемической болезни сердца.

При НЦД формирование и прогрессирование эндотелиальной дисфункции носит полипотентный характер (так как прослеживается участие всех изучаемых факторов). В связи с тем, что патологический процесс не имеет выраженного характера, клинико-биохимические изменения также мало выражены.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boulanger C.M. New marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia: an index relating endothelial injury to repair capacity // *Future Lipidology*. – 2007. – Vol. 2. №2. – P.3-5.
2. Pirro M., Schillaci G., Paltriccia R. Increased Ratio of CD31+/CD42- microparticles to endothelial progenitors as a novel marker of atherosclerosis in hypercholesterolemia //

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2006. – № 26. – P.25-30.

3. Pirro M., Schillaci G., Bagaglia F. Microparticles derived from endothelial progenitor cells in patients at different cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197. №2. – P.57-67.

4. VanWijk M.J., VanBavelet E. Microparticles in cardiovascular diseases // *Cardiovascular Research*. – 2003. – №2 (59). – P.77-87.

Работа выполнена при поддержке внутривузовского гранта КрасГМУ (2008г) и гранта ККФПН и НТД (2009г), Красноярск.

Информация об авторах: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, кафедра биохимии, alyonainzhutova@gmail.com; Инжутова Алёна Ивановна – научный сотрудник, старший преподаватель, к.м.н.; Ларионов Алексей Анатольевич – студент 6 курса лечебного факультета; Салмина Алла Борисовна – проректор по международной деятельности, заведующая кафедрой, руководитель НИИ, д.м.н., профессор; Петрова Марина Михайловна – проректор по научной работе, заведующая кафедрой, д.м.н., профессор.

© САРАП П.В., ВИННИК Ю.С., ОСТАНИН А.А. – 2010

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

П.В. Сарап¹, Ю.С. Винник², А.А. Останин³

¹МУЗ «Городская клиническая больница №6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск, гл. врач – А.Б. Коган;

²Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; ³НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск, директор – д.м.н., акад. РАМН В.А. Козлов)

Резюме. Перспективным направлением в изучении иммунопатологических механизмов у пациентов с ургентной хирургической абдоминальной патологией является исследование факторов, определяющих формирование иммунного ответа. Факторный анализ позволяет выделить и рассчитать значения главных компонент (ГК) – факторов, определяющих вариации значений изучаемых данных. Каждая из ГК характеризует различные механизмы, формирования иммунного ответа. ГК тесно связаны с показателями интоксикации, вегетативной регуляции, продукцией цитокинов, числом осложнений и тяжестью состояния пациентов. Исследования по изучению факторов организации функционирования иммунной системы открывают перспективы в разработке новых интегральных методов оценки тяжести состояния пациентов, прогноза течения и исхода заболеваний, а также выбора наиболее эффективной тактики комплексного лечения.

Ключевые слова: ургентная хирургия, иммунитет, главные компоненты, факторный анализ.

THE FACTORIAL ANALYSIS OF IMMUNE STATUS INDICATORS IN PATIENTS WITH URGENT SURGICAL PATHOLOGY

P.V. Sarap¹, Y.S. Vinnik², A.A. Ostanin³

¹N.S. Karpovich City Clinical Hospital №6, Krasnoyarsk; ²V.F. Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University;

³Institute of Clinical Immunology RAMS SB, Russian Federation, Novosibirsk)

Summary. A perspective direction in studying immunopathological mechanisms in patients with urgent surgical abdominal pathology is research of the factors defining the immune response organization. The factorial analysis allows to designate and calculate values of the main components (MC) – the factors, defining variations of studied data values. Each of MC characterizes various mechanisms formations of the immune response. MC defining a condition of immune system are closely connected with indicators of an intoxication, vegetative regulation, cytokine levels, probability of complications and patients' state severity. Researches on studying factors defining the immune response organization open prospects in working out of new integrated methods of an estimation of patients state severity, forecasting of course and outcome of diseases, and also a choice of the most effective tactics of complex treatment.

Key words: urgent surgery, immunity, main components, factorial analysis.

Нарушение функций иммунной системы у пациентов с ургентными состояниями хирургического профиля во многом определяют течение послеоперационного периода, вероятность развития осложнений и в целом определяют успешность лечебных мероприятий и исход заболевания.

Иммунная система как одна из наиболее чувствительных к действию внешних и внутренних факторов функциональных систем вовлечена во все патологические процессы, происходящие в организме.

Формирование иммунного ответа находится под влиянием множества внешних и внутренних факторов: состояния нервной и эндокринной регуляции, выраженности воспалительного процесса, травматичности оперативного вмешательства, комплекса лечебных мероприятий. Оценка влияния факторов, определяющих особенности организации иммунного ответа, пред-

ставляется интересной с целью определения ключевых показателей для лечебных воздействий и мониторинга их эффективности. Перспективным направлением в изучении механизмов развития иммунопатологии является исследование факторов, определяющих организацию иммунного ответа. Факторный анализ позволяет выделить и рассчитать значения главных компонент (ГК) – факторов, определяющих вариации значений изучаемых данных. Корреляционные связи ГК с показателями состояния пациента показывают скрытые закономерности функционирования и сопряжения элементов иммунной системы в процессе формирования иммунного ответа.

Цель работы: исследовать факторы, определяющие особенности организации иммунного ответа и оценить их связь с клиническими характеристиками у пациентов с ургентной хирургической патологией.

Материалы и методы

Обследованы 442 пациента с патологией органов брюшной полости, требовавшей экстренного оперативного лечения. Среди них – 162 (36,6%) пациента с перфоративными язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), 73 (16,5%) – с проникающими ранениями с повреждениями органов брюшной полости, 45 (10,2%) – с панкреонекрозами, 70 (15,8%) – с острой спаечной кишечной непроходимостью, 31 (7%) – с деструктивными формами аппендицита, у 104 (23,5 %) пациентов, включая и вышеперечисленных, наблюдались другие острые воспалительные процессы. Перитонит и абдоминальный сепсис наблюдался у 292 (66,1%) пациентов. В то же время клинико-лабораторные проявления синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) отмечены на момент исследования только у 54 (12,2%) пациентов. Госпитальная пневмония развилась у 11 (2,5%), полиорганная недостаточность – у 59 (13,3%) пациентов. Из 442 обследованных пациентов 381 (86,2%) выздоровели, в 61 (13,8%) случае заболевание закончилось летальным исходом.

Пациенты обследованы в течение первых двух суток с момента операции и на 5-7, 10-12 сутки послеоперационного периода. В исследование включены 953 результата обследований. Все пациенты были оперированы в течение первых суток с момента госпитализации. Оперативное лечение включало лапаротомию, ревизию органов брюшной полости, устранение последней травмы или ранения, ликвидацию (по возможности) очага инфекции. При невозможности одномоментного устранения гнойного процесса в брюшной полости проводились программированные релапаротомии. Все пациенты получали инфузионную, детоксикационную и антибактериальную терапию в объеме, адекватном тяжести состояния.

Учитывали показатели периферической крови: количество лейкоцитов (L), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ). Исследовали показатели, характеризующие вегетативную регуляцию: число признаков напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави и соавт. (ЧПН-Гаркави) [3]; индекс Kerdö (ИК), показатель минутного объема кровотока (МОК), уровень экспрессии на лейкоцитах катехоламин- (СА-R) и серотонин-рецепторных комплексов (ST-R) [1,6]. Кроме традиционных биохимических показателей определяли уровень общего холестерина, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), холинэстеразы (ХЭ) и концентрацию среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке крови пациентов. Интегральная оценка тяжести состояния пациентов проводилась в динамике с помощью шкал APACHE II, SAPS II, SOFA и MODS. Интенсивность воспалительного процесса в брюшной полости оценивали по шкале Мангеймского индекса перитонита (МИП).

Определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов, экспрессирующих CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD38 и CD95 антигены, а также количество CD16-позитивных нейтрофилов (CD16n). Оценивали также индексы отношения числа клеток: CD4+/CD8+ и CD25+/CD95+. Фагоцитарный индекс (ФИ) и число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) определяли с помощью латекс-теста. Определяли концентрацию основных классов иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови.

Факторный анализ позволяет описывать и объяснять наблюдаемые данные с помощью небольшого числа скрытых («латентных») факторов. Процедура выделения главных компонент (ГК) заключается в поиске в многомерном пространстве осей факторов, описывающих значения дисперсии изучаемых переменных. Каждый последующий фактор описывает значения остаточной дисперсии; его значимость для описания организации массива данных снижается по сравнению с предыдущим фактором. Рассматривали факторы с уче-

том критерия значимости, предложенного Н.Ф. Kaiser [7], с собственными значениями, большими 1,0. Для повышения интерпретируемости факторов использовали метод вращения VARIMAX, отличающийся характеристиками координатных осей и позволяющий получить более контрастные факторные нагрузки.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0». Для факторного анализа были использованы 15 показателей гемоиммунограммы: абсолютные количества лейкоцитов (L), CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD16+n, CD20+, CD25+, CD38+, CD95+, ЧФН, концентрации основных классов иммуноглобулинов, ЦИК. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Многомерный анализ корреляционных взаимосвязей 15 показателей гемоиммунограммы 442 пациентов с ургентной хирургической патологией позволил извлечь и ранжировать «латентные» факторы (главные компоненты, ГК 1-15) по степени их воздействия на процессы, протекающие в иммунной системе (табл. 1). После проведения начального анализа выделены ГК с собственными числами выше 1,0. Факторный анализ с использованием вращения VARIMAX выполнен с учетом результатов начального анализа и использованием для описания дисперсии массива данных ГК-1-4 (табл. 1). Собственное число первых четырех ГК превышало 1,0, а их суммарный вклад в общую дисперсию составил 77,5%, что указывает на то, что эти факторы детерминируют основную часть иммунных процессов у обследованных больных.

Проведена оценка взаимосвязи между наиболее информативными ГК-1-4, определяющими особенности функциональной организации иммунной системы больных с ургентной хирургической патологией, и клиническими характеристиками пациентов.

Каждая из первых четырех главных компонент имеет индивидуальные аспекты влияния на организацию иммунного ответа и связь с клиническими характеристиками.

Факторный анализ позволяет вычислить значения ГК для каждого рассмотренного случая, используя показатели иммунного статуса, вошедшие в исследование, при условии определения каждого из них. Значения ГК являются показателями, описывающими состояние пациентов наряду с клиническими и лабораторными данными, и могут быть использованы в клинической практике.

Согласно полученным данным, ГК-1 наиболее тесно связана с показателями: abs CD3+ ($r_s=0,94$; $p<0,001$), abs CD4+ ($r_s=0,93$; $p<0,001$), abs CD8+ ($r_s=0,93$; $p<0,001$), abs CD16+ ($r_s=0,92$; $p<0,001$). Значения ГК-1 обратно коррелируют с ИК, МОК ($p<0,001$), положительно связаны с ИС ($r_s=0,67$; $p<0,001$). Выявлена взаимосвязь ГК-1 с продукцией ИЛ-4 ($r_s=-0,38$; $p<0,001$). Значения ГК-1 отражают наиболее выраженные изменения в клеточном звене иммунной системы пациентов с ургентной хирургической патологией, реагирующего на воздействие патогенетических факторов, ассоциированных со стрессом и развитием инфекционных осложнений [10,12]. Влияния на иммунную систему, численно описываемые ГК-1, ассоциированы с активацией клеточного звена иммунной системы, увеличением продукции провоспалительного цитокина ИЛ-4 и снижением симпатикотонических влияний.

Наиболее прочные корреляционные связи ГК-2 зарегистрированы с показателями, отражающими неспецифические иммунные реакции: abs CD16+n ($r_s=0,88$; $p<0,001$), ЧФН ($r_s=0,91$; $p<0,001$), L ($r_s=0,94$; $p<0,001$).

Факторный анализ показателей гемоиммунограммы пациентов с ургентной хирургической патологией (n=442)

Компонента	Начальный анализ		Вращение VARIMAX	
	Собственное число (λ)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)	Собственное число (λ)	Суммарная доля в общей дисперсии (%)
ГК-1	6,728	44,854	6,658	44,388
ГК-2	2,614	62,280	2,598	61,708
ГК-3	1,256	70,656	1,252	70,052
ГК-4	1,029	77,518	1,120	77,518
ГК-5	0,817	82,963		
ГК-6	0,737	87,877		
ГК-7	0,589	91,804		
ГК-8	0,315	93,906		
ГК-9	0,271	95,711		
ГК-10	0,208	97,100		
ГК-11	0,166	98,207		
ГК-12	0,098	98,862		
ГК-13	0,069	99,321		
ГК-14	0,065	99,758		
ГК-15	0,036	100,000		

Значения ГК-2 противоположным образом, по сравнению с ГК-1, связаны ($p < 0,001$) с показателями вегетативной регуляции: ИК, МОК, ИС и показателем ST-R ($r_s = -0,60$; $p < 0,001$). Также значения ГК-2 коррелируют с уровнем напряженности адаптационных реакций по Л.Х. Гаркави (для ЧПН $r_s = 0,37$; $p < 0,001$). В целом, ГК-2 отражает действие стресс-ассоциированных факторов, сопровождаемых активацией неспецифических механизмов иммунной защиты [4,11].

Значения ГК-3 коррелируют с концентрациями IgG ($r_s = 0,48$; $p < 0,001$) и ЦИК ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$), с уровнями экспрессии на лейкоцитах CA-R ($r_s = -0,50$; $p < 0,001$) и ST-R ($r_s = 0,23$; $p < 0,001$). На основании анализа взаимосвязей ГК-3 с показателями состояния пациентов можно заключить, что действие отражаемых ГК-3 факторов направлено на синтез иммуноглобулинов при усилении ваготонических влияний. Это подтверждается положительной взаимосвязью значений ГК-3 – с продукцией ИЛ-1-РА ($r_s = 0,20$; $p < 0,05$). Подобные взаимоотношения усиления противовоспалительной защиты с синтезом иммуноглобулинов описаны в литературе [8].

ГК-4 положительно коррелирует с продукцией IgM ($r_s = 0,53$; $p < 0,001$) – эффектора первичного иммунного ответа. Отмечена однонаправленная взаимосвязь ГК-4 с уровнями экспрессии на лейкоцитах рецепторных комплексов антагонистических медиаторных систем: как катехоламинергической (для CA-R $r_s = 0,58$; $p < 0,001$), так и серотонинергической (для ST-R $r_s = 0,24$; $p < 0,001$). Также значения ГК-4 положительно коррелируют с показателями продукции нескольких про- и противовоспалительных цитокинов: ИЛ-4 ($r_s = 0,19$; $p < 0,05$), ИЛ-8 ($r_s = 0,22$; $p < 0,01$), ИЛ-1-РА ($r_s = 0,25$; $p < 0,01$). Наиболее вероятно, что ГК-4 отражает действие факторов, ответственных за поддержание потенциала разнонаправленных механизмов иммунной защиты. Этот потенциал востребован при острых состояниях, требующих быстрой активации иммунитета [9]. Известно, что функциональные возможности иммунокомпетентных клеток зависят от количества и состава клеточных структур, а также особенностей метаболизма: насыщенности субстратами путей обмена, активности ферментов. У пациентов с ургентной хирургической патологией изменяются внутриклеточные процессы обмена в иммунокомпетентных клетках [5]. Результаты настоящего исследования показали, что влияние факторов, описываемых ГК-4, на формирование иммунного ответа у пациентов с ургентной хирургической патологией составляет 7,47% (табл. 1).

Поскольку значения каждой из ГК можно рассчитать индивидуально, значение ГК-4 может быть использовано для оценки функциональных возможностей иммунной системы пациента или целесообразности применения в комплексном лечении препаратов метаболического ряда.

Иммунный ответ во многом определяет течение заболеваний и их исход, а исследованные факторы организации иммунной системы связаны с показателями тяжести состояния пациентов. Значения ГК 1–4 коррелируют с тяжестью состояния пациентов, оцененного с помощью шкал Apache II, SOFA, SAPS II, MODS (табл. 2). Состояние воспалительного процесса в брюшной полости, оцененного по шкале МИП, также тесно связано со значениями ГК 1–4 (табл. 2). Тесная связь главных компонент с показателями тяжести состояния пациентов обуславливает и взаимосвязь с числом осложнений ГК-1 ($r_s = -0,15$; $p < 0,001$), ГК-2 ($r_s = 0,24$; $p < 0,001$), ГК-3 ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$), ГК-4 ($r_s = -0,19$; $p < 0,001$).

Таблица 2
Корреляционные связи значений ГК и показателей тяжести состояния пациентов (n=442; r_s ; p)

Показатель	ГК-1	ГК-2	ГК-3	ГК-4
Apache II	-0,39; $p < 0,001$	0,35; $p < 0,001$	0,13; $p < 0,001$	-0,15; $p < 0,001$
SOFA	-0,31; $p < 0,001$	0,31; $p < 0,001$	0,20; $p < 0,001$	-0,21; $p < 0,001$
SAPS II	-0,40; $p < 0,001$	0,34; $p < 0,001$	0,11; $p < 0,001$	-0,11; $p < 0,001$
MODS	-0,34; $p < 0,001$	0,34; $p < 0,001$	0,19; $p < 0,001$	-0,20; $p < 0,001$
МИП	-0,11; $p < 0,001$	0,15; $p < 0,001$	0,25; $p < 0,001$	-0,09; $p < 0,001$

Таким образом, главные компоненты, определяющие состояние иммунной системы, тесно связаны с показателями интоксикации, вегетативной регуляции, продукцией цитокинов, числом осложнений и тяжестью состояния пациентов. Главные компоненты отражают разнонаправленные воздействия, формирующие организацию иммунного ответа. Каждая из ГК характеризует тот или иной механизм, участвующий в иммунной защите. У пациентов с ургентной хирургической патологией наиболее значительные изменения претерпевают показатели клеточного звена иммунной системы. На фоне симпатикотонических влияний важную роль играют неспецифические механизмы иммунного ответа. Следующими по значимости в организации иммунного ответа являются факторы, ответственные за гуморальный иммунный ответ. Одними из главных в организации иммунного ответа являются факторы, ответственные за потенциальные возможности иммунной системы.

Поскольку ГК численно отражают процессы, влияющие на состояние иммунной системы и на регуляцию гомеостаза в целом, их использование информативно для разработки моделей и описания процессов, характеристики которых в силу различных причин не были исследованы у больного. Значения ГК также можно ис-

пользовать в качестве прямых характеристик тяжести состояния пациентов, а также для упрощения интерпретации показателей иммунного статуса у пациентов с ургентной хирургической патологией органов брюшной полости. Организацию и функции иммунного ответа целесообразно рассматривать с позиций фундаментальных знаний об организации сложных само-

регулирующихся систем. Исследования по изучению факторов организации функционирования иммунной системы открывают перспективы в разработке новых интегральных методов оценки тяжести состояния пациентов, прогноза течения и исхода заболеваний, а также выбора наиболее эффективной тактики комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчиков А.В. Подвижная почка, или метаболический паттерн «отмеченных» нефроптозом. – Красноярск: Поликом, 2002. – 195 с.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев Л.В. и др. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1991. – 624 с.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 222 с.
4. Bosch J.A., Berntson G.G., Cacioppo J.T., Marucha P.T. Differential mobilization of functionally distinct natural killer subsets during acute psychological stress // *Psychosom. Med.* – 2005. – №67(3). – P.366-375.
5. Fox C.J., Hammerman P.S., Thompson C.B. Fuel feeds function: energy metabolism and the T-cell response // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – №5 (11). – P.844-852.
6. Fulc B., Hillarp N.A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde // *J. Histochem. Cytochem.* – 1962. – №10. – P.348-354.
7. Kaiser H.F. The application of electronic computers to factor

- analysis // *Educational and Psychological Measurement.* – 1960. – №20. – P.141-151.
8. Rankin J.S., Glower D.D., Teichmann T.L., et al. Immuno-therapy for refractory pulmonary infection after adult cardiac surgery: immune dysregulation syndrome // *J. Heart Valve Dis.* – 2005. – №14 (6). – P.783-791.
 9. Reith H.B., Rauchschtalbe S.K., Mittelkötter U., et al. IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) positively influences the course of post-surgical intra-abdominal infections // *Eur. J. Med. Res.* – 2004. – №9 (10). – P.479-84.
 10. Russ M.A., Reith H.B. The severity of infection induces a shift in the type 1/type 2 T-helper cell balance in patients with or without peritonitis // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2003. – №4 (3). – P.247-254.
 11. Spark J.I., Scott D.J. Role of the neutrophil in the development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis following abdominal aortic surgery // *Br. J. Surg.* – 2001. – №88 (12). – P.1583-1589.
 12. Viswanathan K., Dhabhar F.S. Stress-induced enhancement of leukocyte trafficking into sites of surgery or immune activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – №102 (16). – P.5808-5813.

Информация об авторах: 660069, г.Красноярск, ул. Московская д.5а кв.6, E-mail: mssgbox@mail.ru; Сарап Павел Владимирович – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующий отделением переливания крови МУЗ «ГКБ №6 им. Н.С. Карповича» г. Красноярск; Винник Юрий Семенович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии КрасГМУ; Останин Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии НИИ клинической иммунологии СО РАМН.

© МИРОНОВ А.Н., БУШМЕНКОВ Д.С., ДАНИЛИНА Т.В., КОЛБАСОВ С.Е. – 2010

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ВЛИЯНИЯ НА СИСТЕМЫ И ОРГАНЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРЕПАРАТА «СЫВОРОТКА ПРОТИВ ЯДА ГАДЮКИ ОБЫКНОВЕННОЙ»

А.Н. Миронов¹, Д.С. Бушменков¹, Т.В. Данилина¹, С.Е. Колбасов²

(¹ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, и.о. генерального директора – Л.В. Григорьев, Управление регистрации и медицинских исследований, начальник – д.м.н. А.Н. Миронов, отдел доклинических исследований, начальник – Д.С. Бушменков; ²ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, директор – С.П. Нечипоренко)

Резюме. Исследование посвящено изучению острой летальности и острой токсичности препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной», производства ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (филиал Предприятия в г. Ставрополь «Аллерген»). Доклиническое исследование проведено в ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (г. Санкт-Петербург) в соответствии с требованиями нормативных документов. Для экспериментов использовались лабораторные животные – беспородные белые крысы и мыши. В результате исследования показана хорошая переносимость и безопасность препарата. По результатам лабораторно-экспериментального изучения можно рекомендовать препарат «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» для проведения клинических исследований в отношении острого панкреатита.

Ключевые слова: сыворотка против яда гадюки обыкновенной, летальность, острая токсичность.

STUDY OF ACUTE TOXICITY AND INFLUENCE ON THE SYSTEMS AND ORGANS OF LABORATORY ANIMALS OF PREPARATION «SERUM AGAINST POISON OF VIPER USUAL»

A.N. Mironov¹, D.S. Bushmenkov¹, T.V. Danilina¹, S.E. Kolbasov²

(¹MICROGEN Federal State Scientific-Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of Russia (MICROGEN Federal State Company, ²Federal State Scientific-Industrial "Institute of Toxicology" of Federal Medical Biological Agency of Russia (Saint Petersburg))

Summary. The research has been devoted to the study of acute toxicity of preparation "Serum against viper usual", production of MICROGEN Federal State Scientific-Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of Russia, (branch of Enterprise in Stavropol "Allergen"). Preclinical research has been conducted in Federal State Scientific-Industrial "Institute of Toxicology" of Federal Medical Biological Agency of Russia (Saint Petersburg) in accordance with the requirements of normative documents. In the experiments the laboratory animals - outbred white rats and mice have been used. As a result of research good tolerance and safety of preparation have been shown. On the results of laboratory-experimental study it is possible to recommend preparation "Serum against poison of viper usual" for conduction of clinical researches associated with acute pancreatitis.

Key words: Serum against poison of viper usual, lethality, acute toxicity.

Гадюка обыкновенная – это наиболее распространенный вид ядовитых змей в средней полосе России. Их численность составляет около 10 млн. экземпляров. Действующими компонентами яда гадюки являются высокомолекулярные протеазы геморрагического, гемокоагулирующего и некротизирующего действия, которые определяют основные патогенетические механизмы отравления змеиным ядом – геморрагические отек, некроз и геморрагическое пропитывание тканей в зоне введения яда. Клинически это проявляется развитием шока, внутрисосудистого свертывания крови, острой анемией. В тяжелых случаях возможно развитие дистрофических изменений в печени и почках. Несмотря на то, что укус гадюки редко заканчивается смертельным исходом, в случае неправильного и несвоевременного лечения возможно развитие серьезных осложнений, вплоть до хронической почечной недостаточности. Единственным эффективным способом лечения является применение специфической противозмеиной сыворотки.

Препарат «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной лошадиная очищенная концентрированная жидкая», раствор для инъекций, представляет собой содержащую специфические иммуноглобулины белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных ядом гадюки обыкновенной, очищенную и концентрированную методом пептического переваривания и солевого фракционирования. Препарат выпускается ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ (филиал Предприятия в г. Ставрополь «Аллерген»), зарегистрирован на территории РФ и успешно применяется для лечения людей, укушенных гадюкой обыкновенной. Одна лечебная доза составляет 150 антитоксических единиц (АЕ). Объем содержимого в ампуле зависит от специфической активности сыворотки (не более 3,0 мл).

Еще в прошлом столетии [Rocha e Silva; B.N. Ghosh, D.K. Chowdhury] было отмечено, что компоненты яда некоторых змей (в частности, протеолитические ферменты) имеют сходство с трипсином. Трипсин – протеолитический фермент класса гидролаз, основная биологическая роль которого заключается в гидролизе белков и пептидов. Трипсин синтезируется в неактивной форме (в виде трипсиногена) поджелудочной железой. При остром панкреатите трипсин играет основную патогенетическую роль. Именно активация трипсина и ряда других ферментов приводит к геморрагическим нарушениям, самоперевариванию поджелудочной железы, выработке биологически активных веществ, активации калликреин-кининовой системы, ведущих к расстройству микроциркуляции, геморрагическим нарушениям, полиорганной недостаточности и шоку.

При отравлении ядом змеи (семейство гадюковых) также имеют место геморрагические нарушения, активация калликреин-кининовой системы, выработка биологически активных веществ.

Таким образом, патогенез отравления ядом змеи (гемокоагулирующего действия) во многом сходен с патогенезом острого панкреатита.

В литературе описаны случаи возникновения острого панкреатита после укуса змеи [11,12].

Эти факты дают основание для более широкого изучения фармакологических свойств препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной», в том числе изучения специфической активности препарата в отношении острого панкреатита.

В настоящем исследовании представлены данные по изучению острой токсичности препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» на системы и органы лабораторных животных.

Цель работы: изучение острой токсичности и влияние на системы и органы лабораторных животных препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» (далее – Сыворотка).

Материалы и методы

Исследование проводили на лабораторной базе ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России (г. Санкт-Петербург).

Сыворотка против яда гадюки обыкновенной очищенная концентрированная жидкая, раствор для инъекций, представляет собой содержащую специфические иммуноглобулины белковую фракцию сыворотки крови лошадей, гипериммунизированных ядом гадюки обыкновенной, очищенную и концентрированную методом пептического переваривания и солевого фракционирования.

При изучении острой токсичности использовали лабораторных животных – беспородных белых мышей, массой 18-20 г, возраст 8-9 недель, и крыс, массой 160-180 г, возраст 13-14 недель. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней.

Животных распределяли по группам случайным образом методом рандомизации на опытные и контрольные группы. Каждая экспериментальная группа состояла из 6 особей одного пола. Белых беспородных мышей распределяли на 4 опытные и 4 контрольные группы. Белых беспородных крыс распределяли на 6 опытных групп и 6 контрольных групп. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по массе тела ($\pm 20\%$). Животным опытных групп вводили Сыворотку внутривенно в хвостовую вену (введение осуществляли медленно: скорость инъекции составляла 1-2 мл/мин). Точность дозирования достигалась изменением вводимого объема раствора при его постоянной концентрации. Животным контрольных групп вводили эквивалентные объемы физиологического раствора натрия хлорида.

Для изучения острой летальности препарат вводили повторно с интервалом 30-60 мин на протяжении 5 ч.

Период наблюдения за животными составил 14 дней. Максимальный объем, который получали мыши, составил 6,0 мл или приблизительно 3 лечебные дозы (450 АЕ). Максимальный объем, который получали крысы, составил 12,0 мл или приблизительно 6 лечебных доз (900 АЕ).

При изучении острой летальности оценивали следующие показатели: летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, потребление корма и воды, вскрытие и макроскопическое описание животных в конце исследования (эвтаназия осуществлялась передозировкой эфира), определение массовых коэффициентов внутренних органов.

Для изучения острой токсичности использовали лабораторных крыс. Для изучения острой токсичности применяли однократную лечебную дозу препарата 150 АЕ (2 АЕ/кг). Животных распределяли на две группы – опытную и контрольную. В каждой группе было по 15 животных обоего пола. Всего использовано 30 животных. В эксперименте каждая крыса получила по 750 АЕ/кг (1 лечебная доза 150 АЕ на крысу массой 160-180 г). Контрольные животные получали аналогичный объем физиологического раствора натрия хлорида.

В рамках изучения острой токсичности оценивали следующие показатели: ректальная температура, двигательная и исследовательская активность, переносимость физических нагрузок в плавательном тесте, показатели сердечно-сосудистой системы, гематологические и биохимические показатели, данные патоморфологического и гистологического исследования.

Все исследования осуществлялись с учётом требований гуманного отношения к животным на основании заключения комиссии по биоэтике при ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России.

Таблица 2

Влияние острого введения сыворотки на массу тела мышей, г (M±m)

Время наблюдения	Группы			
	Контрольная		Опытная	
	М	F	М	F
Фон	18,4±2,9	19,8±2,9	19,6±3,0	19,9±3,9
2-й день	18,3±4,0	18,7±3,8	19,4±3,5	19,8±2,6
7-й день	22,1±3,8	22,1±2,8	20,0±3,9	20,5±3,1
14-й день	22,7±0,5	22,4±0,5	21,3±0,4	22,8±0,8

Примечание здесь и далее: значимых отличий между опытной и контрольной групп нет при уровне вероятности 95%.

животных, включая контрольные, отмечали снижение спонтанной двигательной активности (СДА). Структуру поведения животных изучали в тесте «открытое поле».

Таблица 3

Влияние острого введения сыворотки на массу тела крыс, г (M±m)

Время наблюдения	Группы			
	Контрольная		Опытная	
	М	F	М	F
Фон	161±5	154±5	152±5	158±5
2-й день	160±5	152±5	150±2	155±5
7-й день	173±5	163±5	163±4	165±5
14-й день	179±5	169±5	177±3	174±5

По сравнению с фоновыми данными отмечали удлинение латентного периода, уменьшение активности, оцениваемое по количеству вертикальных стоек, пересече-

Таблица 4

Влияние одной лечебной дозы сыворотки на ректальную температуру белых крыс (°C, M ± m)

Сроки исследования	Экспериментальная группа и пол			
	Контрольная		Опытная	
	М	F	М	F
Фон	36,4±0,2	36,2±0,1	36,7±0,1	36,2±0,1
7-й день	36,2±0,4	36,8±0,1	36,2±0,1	36,1±0,3

ний и заглядываний. Значимых отличий между опытом и контролем не отмечали при уровне вероятности 95%.

Таблица 5

Влияние сыворотки на СДА белых крыс (M±m)

Период наблюдения (мин)	День регистрации			
	М		F	
	Фон	7-й день	Фон	7-й день
Контрольная				
0-5	49,3±18,9	93,3±20,1	84,9±41,7	76,8±26,9
6-10	45,5±29,6	75,9±12,0	69,2±26,0	43,7±21,7
11-15	45,2±21,4	43,9±18,3	21,0±11,8	39,4±23,5
16-20	23,2±4,9	24,9±15,2	30,7±15,6	29,0±14,6
21-25	30,8±12,1	5,6±2,4	12,4±6,7	19,4±10,3
26-30	32,4±13,9	11,0±9,1	42,5±11,2	17,8±8,9
31-35	17,9±13,8	5,1±2,6	17,4±7,3	22,1±8,8
0-35	258,5±66,2	259,7±61,4	278,1±52,2	248,2±58,4
Опытная				
0-5	70,9±20,1	75,7±23,3	44,3±18,1	53,7±18,0
6-10	45,6±11,6	43,2±11,3	27,6±11,4	35,2±15,5
11-15	35,8±19,0	26,5±13,5	24,0±8,0	28,7±10,8
16-20	25,9±11,1	29,0±5,6	21,4±10,5	22,8±10,3
21-25	5,7±2,6	10,5±2,4	13,8±4,1	18,6±9,3
26-30	11,2±4,1	8,1±2,0	11,0±6,5	10,1±4,5
31-35	4,9±2,4	22,6±7,2	6,1±1,6	5,1±1,1
0-35	214,18±44,2	215,6±22,8	148,2±39,2	174,2±35,3

Для проведения статистической обработки полученных результатов была использована программа: Statistica. Для создания базы данных – программа MS Excel. Для статистической обработки полученных данных были использованы следующие критерии: для количественных признаков – дисперсионный анализ; для качественных признаков – критерий χ^2 ; для порядковых признаков – критерий Крускала-Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании острой летальности ни в одной из экспериментальных групп, ни у мышей, ни у крыс, гибели не отмечали. У животных, получавших препарат, как мышей, так и крыс, в течение первых суток отмечали заторможенность, вялость, снижение потребности в корме и воде, массы тела, более выраженные при более высоких дозах (большем числе введений). Однако аналогичное состояние отмечали и у животных контрольных групп. Данный факт позволяет предположить, что ухудшение общего состояния животных являлось не результатом токсического действия препарата, а связано со стрессом, вызванным многократными внутривенными введениями препарата и гиперволемиической нагрузкой. На протяжении последующего периода наблюдения общее состояние и поведение животных всех экспериментальных групп нормализовалось и соответствовало обычному. Различий по этим показателям между опытными и контрольными группами не отмечали.

Наблюдение продолжали в течение 14 суток, после чего всех животных подвергали эвтаназии. На вскрытии различий между животными контрольных и опытных групп не было. Все животные имели нормальные показатели.

Результаты исследования свидетельствуют, что по показателям острой летальности препарат «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной» практически нетоксичен.

При изучении острой токсичности применяли одну лечебную дозу препарата (150 АЕ).

Измерение ректальной температуры осуществляли с помощью электрического медицинского термометра ТПЭМ-1. Существенных различий, при 95% уровне вероятности, в показателях между опытными и контрольными группами не было.

Изучение двигательной активности осуществляли путем помещения животных в регистрационную камеру автоматического регистратора Coulburn Instruments, где за каждые 5 мин на протяжении 35 мин регистрировалось количество движений. Практически во всех экспериментальных группах

животных, включая контрольные, отмечали снижение спонтанной двигательной активности (СДА). Структуру поведения животных изучали в тесте «открытое поле».

По сравнению с фоновыми данными отмечали удлинение латентного периода, уменьшение активности, оцениваемое по количеству вертикальных стоек, пересече-

ний и заглядываний. Значимых отличий между опытом и контролем не отмечали при уровне вероятности 95%.

Значимых отличий между опытом и контролем не отмечали при уровне вероятности 95%.

Значимых отличий между опытом и контролем не отмечали при уровне вероятности 95%.

Значимых отличий между опытом и контролем не отмечали при уровне вероятности 95%.

Эти данные свидетельствуют о том, что препарат не оказывает влияния на нервную систему.

Переносимость физической нагрузки оценивали в плавательном тесте. Плавание осуществлялось с грузом (свинцовая трубка на резиновом кольце, прикрепляемая к корню хвоста), равным 10% от массы тела, при температуре воды 38-39°C. Критерием утомления и прекращения плавания считали первое «ныряние» с погружением носовых ходов в воду. Тестирование крыс проводили до введения препарата и через 7 дней после его введения.

Таблица 6
Длительность плавания крыс с грузом после введения сыворотки, мин (M±m)

Сроки исследования	Экспериментальная группа и пол			
	Контрольная		Опытная	
	M	F	M	F
Фон	18,0±4,2	17,6±4,0	17,8±4,2	17,3±3,7
7-й день	18,7±4,0	18,0±4,8	18,6±3,8	18,5±4,3

При изучении влияния препарата на сердечно-сосудистую систему оценивали ЧСС и характер ЭКГ. Ни в опытных, ни в контрольных группах не было изменения характера ЭКГ и ЧСС. Это свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния препарата на сердечно-сосудистую систему.

Гематологические исследования проводили до нача-

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейли Н. Статистические методы в биологии. – М.: Мир, 1963. – 271 с.
2. Биохимические методы исследования в клинике: Справочник. / Под ред. А.А. Покровского. – М.: Медицина, 1969. – 256 с.
3. Кигель Г. Б., Харабаджахан Я.В. Показатели биологической нормы для лабораторных животных. – Ростов-на-Дону, 1978. – 95 с.
4. Кулес В.Г., Булаев В.М., Колхир В.К. и др. Методические указания по доклиническому изучению новых препаратов, разрабатываемых из природного сырья. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Минздрав РФ, 2000. – С.346-348.
5. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (РД 64-126-91). – М.: Фармакологический комитет Минздрава России, 1992. – 45 с.
6. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекар-

ственных средств (Официальное издание). – Ч. 1, 3. – М.: Фармакологический комитет, 1975, 1981.

7. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ (временные методические рекомендации). – М.: Фармакологический комитет Минздрава СССР, 1985. – 19 с.

8. Guideline for the format and content of nonclinical pharmacology/toxicology section of the application, U.S.A., U.S. department of health and human services – U.S. government printing office, 1987. – 27 p.

9. Methods of determination of chemical substances toxicity and danger / Ed. by I.V. Sanotsky. – М.: Medicine, 1986. – 343 p.

10. Martikainen P, Nyman K, Nevalainen T.J. Toxic effects of human pancreatic and snake and bee venom phospholipases A2 on MCF-7 cells in culture // Toxicol. – 1993. – Vol. 31. №7. – P.835-843.

11. Kjellström B.T. Acute pancreatitis after snake bite // Acta Chir. Scand – 1989. – Vol. 155. – P.291-292.

12. Valenta J., Stach Z., Svitek M. // Prague Medical Report. – 2010. – Vol. 111. №1. – P.69-75.

13. Methods of determination of chemical substances toxicity and danger / Ed. by I.V. Sanotsky. – М.: Medicine, 1986. – 343 p.

14. Martikainen P, Nyman K, Nevalainen T.J. Toxic effects of human pancreatic and snake and bee venom phospholipases A2 on MCF-7 cells in culture // Toxicol. – 1993. – Vol. 31. №7. – P.835-843.

15. Kjellström B.T. Acute pancreatitis after snake bite // Acta Chir. Scand – 1989. – Vol. 155. – P.291-292.

16. Valenta J., Stach Z., Svitek M. // Prague Medical Report. – 2010. – Vol. 111. №1. – P.69-75.

Информация об авторах: 115088, г. Москва, ул. Дубровская, д.15, ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, тел – (495) 790-77-73 (доб. 21-86), E.mail: t.v.daniilina@microgen.ru; Миронов Александр Николаевич – начальник Управления регистрации и медицинских исследований «НПО «Микроген» МЗ РФ, д.м.н.; Бушменков Дмитрий Сергеевич – начальник отдела доклинических исследований Управления регистрации и медицинских исследований ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ; Данилина Татьяна Викторовна – ведущий специалист отдела доклинических исследований «НПО «Микроген» МЗ РФ; Колбасов Сергей Евгеньевич – к.м.н., старший научный сотрудник ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России

© ЖОВНЕРЧУК Е.В., КОРНИЛОВА А.А., РАЗОРЁНОВА Т.С. – 2010

К ВОПРОСУ О ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ВОЕННЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Е.В. Жовнерчук¹, А.А. Корнилова², Т.С. Разорёнова³

(¹ФГУ «Центральная больница МВД России», г. Москва, начальник – А.В. Гречко; ²Военно-инженерный технический университет, г. Санкт-Петербург, начальник – Н.И. Лудченко; ³Военно-медицинский музей, г. Санкт-Петербург, начальник – А.А. Будко)

Резюме. Статья затрагивает особенности профессиональной деятельности военных операторов, несущих боевое дежурство. В рамках обсуждаемого исследования изучены профессиональные вредности и особые условия операторской деятельности военнослужащих спецсооружений и определяющие факторы, влияющие на состояние работоспособности и здоровья военных операторов. Выявлено, что специфические условия операторской деятельности в заглубленном спецсооружении вызывают дополнительную психическую травматизацию, способствуя возникно-

вению психической дезадаптации и, в свою очередь, приводят к снижению профессиональной деятельности вследствие изменения состояния работоспособности, способствующего возникновению психического расстройства.

Ключевые слова: психопрофилактика, боевое дежурство, психическое здоровье военнослужащих, спецсооружения, командные пункты, профессионально-вредные факторы.

TO THE PROBLEM OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF MILITARY SPECIALISTS IN EXTREME CONDITIONS OF THEIR ACTIVITY

E. V. Zhovnerchuk¹, A. A. Kornilova², T. S. Razorenova³

(¹Central Hospital of MHA, Moscow, ²Military Engineering Technical University, St. Petersburg,

³Military Medical Museum, St. Petersburg)

Summary. The paper describes the features of professional activity of military operators being on fighting duty. In the frames of the present research professional harmfulness and special conditions of operator's activity of soldiers of special subdivisions and defining factors, influencing upon state of working capability and health of military operators have been studied. It has been revealed that special conditions of operator's activity in undergrounded special construction cause additional psychic trauma promoting rising psychic disadaptation and lead to decrease of professional activity owing to change in state of working capability, promoting rise of psychic disorder.

Key words: psychoprophylaxis, fighting duty, command posts, professionally harmful factors.

Операторская деятельность военнослужащих на командных пунктах является особым видом военной службы, к которой предъявляются повышенные психофизиологические требования. Военный оператор, несущий боевое дежурство, постоянно находится в психоэмоциональном напряжении и, как следствие, расходует функциональные резервы организма. В связи с этим выполнение военнослужащими задач службы во время несения боевых дежурств можно рассматривать как деятельность в экстремальных условиях (ЭУД).

Условия, в которых военные операторы несут боевое дежурство и высокое психоэмоциональное напряжение в процессе боевой деятельности приводят к значительным изменениям психофизиологического состояния. В работах ряда авторов [2,4,7,8,9] установлено, что уровень психофизиологического состояния военных специалистов, обусловленный ЭУД, определяет успешность выполнения ими боевых задач. Военнослужащие, с пограничными психическими состояниями и хроническими психосоматическими заболеваниями не могут длительно и эффективно выполнять свои функциональные обязанности и противостоять негативным стрессорным факторам в случае возникновения чрезвычайных ситуаций.

Однако в настоящее время недостаточно полно изучен вопрос оценки психофизиологического состояния специалистов в ЭУД. При этом не достаточно разработанными остаются положения обоснования мероприятий медицинского обеспечения и психофизиологического сопровождения военно-профессиональной деятельности военнослужащих в ЭУД.

Цель исследования – изучить психофизиологическое состояние военных специалистов в ЭУД и разработать рекомендации по сохранению профессионального здоровья военных операторов для повышения эффективности их деятельности, профессиональной пригодности и надежности.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели проведено комплексное психофизиологическое обследование военных специалистов Министерства обороны Российской Федерации, несущих боевое дежурство в спецсооружениях.

Для объективизации данных нами в исследовании использовались следующие методики: тест на оценку уровня личностной и реактивной (ситуативной) тревожности Ч.Д. Спилбергера-Ю. Ханина; многоуровневый личностный опросник (МЛО) «Адаптивность»; опросник для определения типологических свойств нервной системы Г.Айзенка; тест внутриличностной конфликтности А. Шипилова; опросник определения качества жизни Е. Жовнерчука, В.Борковского.

Для оценки влияния различных факторов на психофизиологическое состояние военных специалистов использован метод многофакторного анализа с использованием математических моделей статусметрии, адекватный сложности поставленной задачи и позволяющий формализовать информацию, содержащуюся в базах данных.

Обследуемые по специфике деятельности были разделены на 2 группы. В экспериментальную вошли военные специалисты (военнослужащие и гражданские лица), проходящие службу и работающие в ЭУД. Контрольная группа представлена военнослужащими и гражданскими специалистами, условия службы и работы которых не связаны со ЭУД. База данных (БД) содержала 131 запись: 71 человек – экспериментальная и 60 человек – контрольная группы, 34 поля.

На первом этапе проводили статистическое сравнение значений средних показателей по t-критерию Стьюдента для оценки значимости различий психофизических показателей состояния двух групп обследованных. Обработка массивов данных осуществлялась на ПЭВМ типа IBM PC/AT с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6 и Biostat. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты представлены в таблице.

Анализ данных таблицы показывает, что у 19 показателей из 34 имеются статистически значимые различия средних в группах. Совершенно очевидно, что не все статистически значимо отличающиеся показатели вносят одинаковый вклад в различия между группами. Какие из них вносят наиболее существенный вклад в различия, определяли методом статусметрии [5,6].

В результате построения математической модели найден список наиболее информативных показателей $(X_{17}, X_{26}, X_{27}, X_{30}, X_{31}, X_{35}, X_{39}, X_{46})$, (1) определяющих различия, построена модель (2) и рассчитаны параметры решающего правила классификации обследованных (3):

$$Z_{1,2} = -11,652 + 0,249 X_{17} - 0,502 X_{26} - 0,392 X_{27} + 0,669 X_{30} - 0,679 X_{31} + 0,750 X_{35} + 0,661 X_{39} - 0,910 X_{46}, \quad (2)$$

где: $Z_{1,2}$ – критерий межгрупповых различий; X_{17} – показатель реактивной тревожности (балл); X_{26} – показатель достоверности L (балл); X_{27} – показатель достоверности F (балл); X_{30} – показатель депрессии (балл); X_{31} – шкала депрессии (D) (балл); X_{35} – показатель психастении (балл); X_{39} – показатель лжи (балл), X_{46} – показатель уровня внутриличностной конфликтности вследствие нереализованных желаний (балл).

С использованием модели (2) для измеренного у обследованного набора показателей (1) вычисляется зна-

Статистические характеристики военнослужащих и гражданских специалистов экспериментальной и контрольной групп (M±m)

№	Название показателя	Группы обследуемых		t-критерий Стьюдента
		Экспериментальная	Контрольная	
X ₁₇	Шкала реактивной тревожности	48,08±0,49	42,80±1,22	4,03*
X ₁₈	Шкала личностной тревожности	40,46±0,89	36,48±1,17	2,71*
X ₁₉	Шкала достоверности	4,48±0,35	4,82±0,32	0,71
X ₂₀	Шкала поведенческой регуляции (ПР)	18,83±1,17	21,80±1,43	1,61
X ₂₁	Шкала коммуникативного потенциала (КП)	11,79±0,44	13,97±0,98	2,03*
X ₂₂	Шкала моральной нормативности (МН)	7,28±0,42	9,03±0,56	2,48*
X ₂₃	Шкала личностного адаптационного потенциала (ЛАП)	36,83±1,64	44,58±1,75	3,23*
X ₂₄	Группа профпригодности	2,23±0,08	2,48±0,12	1,85
X ₂₅	Шкала суицидального риска	2,21±0,26	2,13±0,30	0,20
X ₂₆	Шкала достоверности (L)	2,63±0,25	4,32±0,44	3,29*
X ₂₇	Шкала надежности (F)	3,23±0,32	9,70±0,83	7,28*
X ₂₈	Шкала надежности (F)	5,89±0,21	4,25±0,32	4,27*
X ₂₉	Шкала коррекции (K)	7,04±0,26	4,02±0,45	5,81*
X ₃₀	Шкала ипохондрии (Hs)	9,58±0,32	4,88±0,47	8,20*
X ₃₁	Шкала депрессии (D)	10,49±0,38	15,53±0,71	6,24*
X ₃₂	Шкала истерии (Hy)	9,07±0,30	8,98±0,49	0,15
X ₃₃	Шкала психопатии (Pd)	5,21±0,19	5,18±0,21	0,10
X ₃₄	Шкала паранойяльности (Pa)	7,92±0,22	8,23±0,34	0,78
X ₃₅	Шкала психастении (Pt)	16,55±0,40	10,77±0,39	10,37*
X ₃₆	Шкала шизоидности (Sc)	13,06±0,43	10,95±0,85	2,20*
X ₃₇	Шкала гипомании (Ma)	7,66±0,20	8,82±0,85	1,33
X ₃₈	Шкала социальной интроверсии (Si)	6,07±0,17	5,83±0,91	0,26
X ₃₉	Шкала лжи	5,37±0,25	3,33±0,32	5,00*
X ₄₀	Шкала экстравертированности-интровертированности	14,52±0,54	12,92±0,57	2,05
X ₄₁	Шкала нейротизма-стабильности	7,14±0,60	9,97±0,61	3,31*
X ₄₃	Шкала внутриличностной конфликтности общей	22,85±0,77	22,85±0,98	0,00
X ₄₄	Шкала внутриличностной конфликтности мотивационной	2,92±0,20	2,68±0,29	0,66
X ₄₅	Шкала внутриличностной конфликтности моральной	3,04±0,19	2,82±0,29	0,64
X ₄₆	Шкала внутриличностной конфликтности нереализованных желаний	3,86±0,17	6,02±0,30	6,23*
X ₄₇	Шкала внутриличностной конфликтности ролевой	3,96±0,16	3,42±0,30	1,61
X ₄₈	Шкала внутриличностной конфликтности неадекватной самооценки	4,45±0,22	3,38±0,25	3,18*
X ₄₉	Шкала внутриличностной конфликтности адаптационной	4,66±0,20	4,20±0,44	0,95
X ₅₀	Шкала качества жизни	39,20±0,71	34,28±1,20	3,53*

чение критерия Z1-2, по которому с помощью решающего правила (3) производится классификация, то есть отнесение данного человека к одной из сопоставляемых групп:

если $Z_{1-2} > 3,626$, то лицо принадлежит к экспериментальной группе
 если $Z_{1-2} < -0,995$, то лицо принадлежит к контрольной группе,
 при $-0,995 \leq Z_{1-2} \leq 3,626$ – неопределенное решение. (3)

Ошибка модели (2) составила 3,1%. При этом в экспериментальной группе неверно классифицируется один человек – 1,4%, в контрольной группе три – 5,0% от числа обследованных в каждой. Доверительная вероятность модели 95,0% при $p < 0,0001$. После приведения модели (2) к специальному безразмерному виду получены абсолютные величины коэффициентов при наиболее

информативных показателей, по величине которых можно судить о степени «весомости» вклада конкретного показателя в межгрупповые различия. Знак при коэффициенте указывает, в какой из групп имеют место более высокие значения средних. Таким образом, получены два ряда ранжированных по абсолютной величине коэффициентов:

положительный – показатель психастении ($b_{35} = 0,426$), показатель депрессии ($b_{30} = 0,338$), показатель реактивной тревожности ($b_{17} = 0,330$), показатель лжи ($b_{39} = 0,229$);

отрицательный – шкала депрессии (D) ($b_{31} = -0,536$), показатель уровня внутриличностной конфликтности вследствие нереализованных желаний ($b_{46} = -0,344$), показатель достоверности F ($b_{27} = -0,285$), показатель достоверности L ($b_{26} = -0,238$).

Анализ этих рядов позволил получить следующие результаты, извлеченные из БД с помощью модели (2):

– Выделены два наиболее «весомых» показателя, «отвечающих» за различия между группами: для экспериментальной, характерны существенно более высокие уровни средних показателя психастении $16,55 \pm 0,40$

против $10,77 \pm 0,39$ в контрольной, а для контрольной – показатель истерии.

– Для лиц экспериментальной группы также характерны высокие уровни показателей депрессии, реактивной тревожности и показателя лжи по опроснику Г. Айзенка.

– Численные значения средних в контрольной группе больше, чем в первой группе у следующих психофизиологических показателей: истерии, внутриличностной конфликтности вследствие нереализованных желаний, показателей значимости F и L.

– Следует отметить, что абсолютные величины коэффициентов при наиболее информативных показателях примерно одинаковы, что исключает наличие одного или двух «ведущих» показателей при сравнении всех обследуемых экспериментальной и контрольной групп.

Таким образом, в результате статистического сравнения двух групп по списку из 34 показателей построена модель (2), получен критерий межгрупповых различий $Z_{1,2}$, число неверно классифицированных объектов (3,1%) и критерий Махаланобиса – безразмерная величина, характеризующая расстояние между центрами двух сравниваемых групп в многомерном пространстве показателей – 18,91 [1].

Далее мы провели вычисление коэффициентов корреляции между психофизиологическими показателями отдельно для экспериментальной и контрольной групп. Оказалось, что уровень связей между показателями в экспериментальной группе существенно выше, чем в контрольной. Особенно выделались X_{20} – шкала поведенческой регуляции (ПР) и X_{21} – шкала коммуникативного потенциала (КП). Оба этих показателя у инженеров экспериментальной группы образуют достаточно большое количество связей с другими психофизиологическими показателями и уровень этих связей очень высокий. Например, X_{20} и X_{21} – $r = 0,83^{***}$, X_{20} и X_{23} – $r = 0,95^{***}$, X_{20} и X_{25} – $r = 0,78^{***}$, X_{20} и X_{26} – $r = -0,72^{**}$, X_{20} и X_{27} – $r = 0,75^{***}$, X_{20} и X_{28} – $r = -0,89^{***}$, X_{20} и X_{29} – $r = 0,74^{**}$, X_{20} и X_{30} – $r = 0,66^*$, X_{20} и X_{31} – $r = 0,79^{**}$, X_{20} и X_{32} – $r = 0,80^{**}$. А X_{21} связан с X_{23} – $r = 0,87^{***}$, X_{21} с X_{25} – $r = 0,75^{**}$, X_{21} с X_{28} – $r = -0,85^{***}$, X_{21} с X_{30} – $r = 0,78^{**}$, X_{21} с X_{38} – $r = -0,67^{**}$, X_{21} с X_{40} – $r = -0,62^*$, X_{21} с X_{41} – $r = 0,76^{**}$ и X_{21} с X_{42} – $r = 0,69^{**}$. В контрольной группе аналогичные связи либо отсутствовали, либо были существенно менее выражены.

ЛИТЕРАТУРА

- Андерсон Т. Введение в многомерный статистический анализ. – М.: Физматгиз, 1963. – 500 с.
- Ильин Е.П. Психофизиология состояний человека – СПб.: Питер, 2005. – 412 с.
- Ильин Е.П. Теория функциональной системы и психофизиологические состояния // Психические состояния / Сост. и общая редакция Л.В. Куликова. – СПб.: Питер, 2000. – С.73-82.
- Пономаренко В.А. Психофизиологические резервы профессионального здоровья человека // Вестник РАМН. – 1997. – №4. – С.24-28.
- Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. Автоматизированная количественная оценка и анализ состояния организма (медицинская статистика). – Л.: Препринты ЛИИАН, ч.1, 1985. – 48 с.; ч.2, 1986. – 48 с.
- Разоренова Т.С. Статистика как инструмент постро-

ения функциональных моделей классификации и анализа состояний сложных объектов // Научно-технические ведомости СПбГТУ. – СПб.: СПбГТУ, 1998. – №2-3. – С.132-137.

7. Ромашикин-Тиманов В.И. Психофизиологические особенности работы операторов в системах управления с замкнутым контуром регулирования // Материалы Всероссийской научн. конф. «Психофизиология профессиональной деятельности», посвященные 10-летию кафедры военной психофизиологии. – СПб.: ВМедА, 2007. – С.236.

8. Ушаков И.Б., Пономаренко В.А., Кукушкин Ю.А. и др. Автоматизированные системы для контроля состояния специалистов опасных профессий // Безопасность жизнедеятельности. – 2005. – №10 (прил.) – С.58.

9. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Градин Л.А., Кукушкин Ю.А. Методологические подходы к диагностике и оптимизации функционального состояния специалистов операторского профиля. – М.: Медицина, 2004. – 136 с.

Эта может свидетельствовать о том, что операторы экспериментальной группы при работе в ЭУД находятся под постоянным воздействием негативных факторов. При этом изменение одного из перечисленных показателей влечет собой изменение сильно коррелированных с ним показателей. Это, с одной стороны, свидетельствует о большей психофизиологической уязвимости операторов экспериментальной группы по сравнению с операторами контрольной группы, т.к. отклонение одного из важных показателей за пределы нормы приводит к изменению многих связанных с ним признаков. С другой стороны, применение необходимых и достаточных корректирующих воздействий на наиболее «удобный» из коррелированных показателей приводит к улучшению состояния сразу по нескольким из них.

Таким образом, для повышения эффективности военно-профессиональной деятельности, профессиональной пригодности и надежности военных специалистов, выполняющих профессиональные задачи в ЭУД требуется разработать методику, при которой будет снижаться уровень их тревожности. Поскольку показатель психастении тесно и обратно пропорционально связан с показателями поведенческой регуляции, коммуникативного потенциала, личностного адаптационного потенциала, суицидальным риском, шизоидностью, социальной интроверсией, то данная работа закладывает основы для создания научно обоснованной методики коррекции.

Информация об авторах: e-mail: spravka3@yandex.ru; ankorn7@yandex.ru; raztase@yandex.ru; Жовнерчук Евгений Владимирович – к.м.н.; Корнилова Анна Анатольевна – к.м.н., доцент; Разорёнова Татьяна Сергеевна – к.т.н.

© КАПУСТИНА Т.А., ПАРИЛОВА О.В., КИН Т.И., МАРКИНА А.Н. – 2010

АНАЛИЗ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Т.А. Капустина, О.В. Парилова, Т.И. Кин, А.Н. Маркина
(НИИ медицинских проблем Севера СОРАМН, г. Красноярск, директор – д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.Т. Манчук)

Резюме. Представлены результаты медико-социальной характеристики 104 больных с острой и хронической патологией носа и околоносовых пазух, ассоциированных и не ассоциированных с хламидийной инфекцией. Авторами было показано, что хотя основное место в структуре видов медико-социального состояния больных инфицированных и неинфицированных хламидиями принадлежало респондентам с одновременным наличием медицинского и социального риска, у лиц с подтвержденной хламидийной инфекцией наблюдались более низкий уровень состояния здоровья и более высокая совокупность негативных социальных факторов.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, воспалительные заболевания носа, состояние здоровья, социальный статус.

ANALYSIS OF MEDICAL-SOCIAL STATE IN PATIENTS WITH NOSE AND PERIRHINAL SINUSES DISEASES, ASSOCIATED WITH CHLAMYDIAE INFECTION

Т.А. Kapustina, O.V. Parilova, T.I. Kin, A.N. Markina
(State Medical Research Institute for Northern Problems, Siberian Division of RAMS, Krasnoyarsk, Russia)

Summary. The study covers the results of medical and social examination of 104 patients with acute and chronic pathology of nose and perirhinal sinuses, associated/ non-associated with chlamydiae infection. The authors show that the main place among the types of medical-social states in patients, infected/ non infected by chlamydiae belongs to the respondents with simultaneous presence of both medical and social risk. There was lower level of health state and higher totality of negative social factors in patients with confirmed chlamydiae.

Key words: chlamydiae infection, nose inflammatory diseases, health state, social status.

В общей структуре патологии ЛОР-органов острые и хронические заболевания носа и околоносовых пазух составляют от 30 до 45% [3,5,8]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных за последние десять лет, заболеваемость риносинуситом увеличилась в 2 раза, а удельный вес госпитализированных по этому поводу больных возрастает ежегодно на 1,5-2,0% [5,7]. Рост числа воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух связан со сменой спектра возбудителей, а так же с увеличением этиологической значимости мембранных и внутриклеточных инфекционных агентов, в том числе и хламидий [1,9,14,15]. Научно-медицинская информация относительно роли хламидий в этиопатогенезе заболеваний верхних отделов дыхательных путей, которая стала появляться в различных печатных изданиях в последние десятилетия, немногочисленна и во многом противоречива. В литературных источниках представлен большой диапазон разброса частоты выявления хламидий при воспалительной патологии глотки, носа и околоносовых пазух: от 7% до 74,4% в зависимости от нозологической формы заболевания [4,6,10,13].

Хламидийная инфекция несет серьезную медицинскую, социальную и демографическую опасность в связи с широким распространением, высокой восприимчивостью и склонностью вызывать воспалительные процессы со стороны многих органов и систем организма человека, влиянием на репродуктивную функцию. До сих пор проводимые исследования по респираторному хламидиозу не затрагивали медико-социальные аспекты этой проблемы. В научно-медицинской литературе имеется лишь единичные сведения, касающиеся социально-гигиенической характеристики больных с урогенитальным хламидиозом [11,12]. Поэтому цель нашего исследования состояла в изучении медико-социальной характеристики больных с острой и хронической патологией носа и околоносовых пазух, ассоциированной с хламидийной инфекцией.

Материалы и методы

Нами были обследованы 104 больных в возрасте от 15 до 65 лет, находящихся на стационарном лечении по поводу острых и хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. Для выявления структур *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* применялись 2 метода: прямой иммунофлюоресцентный метод с использованием тест-систем «Хламислайд» (Лабдиагностика) и полимеразно-цепная реакция с использованием тест-систем «ВектоХлами-ДНК-ампли» (Вектор-Бест). С целью определения специфических антител применялся иммуноферментный анализ с использованием иммуноферментных тест-систем «ХламиБест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест»). Материалом для прямой идентификации хламидийных структур являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки среднего и общего носовых ходов.

Сравнительная оценка медико-социальных характеристик проводилась между больными с верифицированными хламидиями (41 больной, основная группа) и больными, у которых лабораторные маркеры хламидийной инфекции обнаружены не были (63 больных, контрольная группа). Состояние здоровья и социальные характеристики респондентов оценивались по методике комплексной оценки медико-социального состояния семьи [1], адаптированной нами к конкретному больному.

Методика оценки медико-социального состояния респондента состояла из типизации по состоянию здо-

ровья на основе шкалы «Шкала критериев и оценки здоровья» и типизации по социальному состоянию на основе «Шкалы критериев и оценки социального состояния больного». По сумме набранных баллов по первой шкале, включающей разделы «Факторы состояния здоровья» и «Факторы риска здоровья» для каждого респондента определялась принадлежность к одной из трех категорий здоровья: I – удовлетворительное (0-5 баллов), II – состояние клинического риска (6-25 баллов) и III – неудовлетворительное (26 баллов и выше). По сумме набранных баллов по «Шкале критериев и оценки социального состояния» определялось социальное состояние интервьюированного больного: А – благополучное (0 баллов), В – состояние социального риска (1-10 баллов), С – неблагополучное (11 баллов и выше). Сочетание категорий по состоянию здоровья и по социальному состоянию давало возможность классифицировать больных по медико-социальному состоянию: I-A – больные с удовлетворительным здоровьем, благополучные в социальном отношении; I-B – больные с удовлетворительным здоровьем и с социальным риском; I-C – больные с удовлетворительным здоровьем, неблагополучные в социальном отношении; II-A – больные с клиническим риском, благополучные в социальном отношении; II-B – больные с клиническим и социальным риском; II-C – больные с клиническим риском, неблагополучные в социальном отношении; III-A – больные с неудовлетворительным здоровьем, благополучные в социальном отношении; III-B – больные с неудовлетворительным здоровьем и с социальным риском; III-C – больные с неудовлетворительным здоровьем, неблагополучные в социальном отношении.

Оценка значимости различий относительных величин частоты в независимых группах проводилась по z-критерию и точному критерию Фишера. Корреляционные взаимосвязи устанавливались с использованием гамма-статистики. Учитывая то, что распределения баллов больных в обеих группах по этим шкалам не соответствует нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка, центральные тенденции и диапазон варибельности представлены в формате медианы, а сравнение групп проводилось по критерию Манна-Уитни. За максимально приемлемую вероятность ошибки 1 рода (p) была принята величина уровня статистической значимости, равная или меньшая 0,05.

Результаты и обсуждение

Большинство интервьюированных больных в основной и в контрольной группах (90,5-92,7%) находились в активном трудоспособном возрасте (от 21 до 49 лет). Анализ распределения больных по уровню образования и по социальному положению не выявил статистически значимых различий между группами больных. Типизация больных по принадлежности к определенной категории состояния здоровья и социального статуса позволила отнести каждого опрошенного больного основной и контрольной групп к конкретному виду медико-социального состояния (табл. 1). В обеих группах не было отмечено ни одного больного, медико-социальные характеристики которых соответствовали виду I-A и виду I-C. Единичные больные обеих групп были отнесены к виду I-B и составили 2,4-3,2%.

Самая большая доля анкетированных лиц, независимо от наличия или отсутствия хламидийного инфицирования, была систематизирована как «больные с медицинским и с социальным риском» (II В). При этом удель-

ный вес этого вида медико-социального состояния был значительно выше у лиц, неинфицированных хламидиями: 63,5% против 43,9% ($p=0,05$). Второе место по величине доли в обеих группах принадлежало удельному весу больных с неудовлетворительным здоровьем и социальным риском (вид III B). В этом случае, наоборот, доля больных, отнесенных к этому типу, была почти в два раза выше у респондентов с верифицированными хламидиями: 31,7% против 17,5%.

Наличие вредного производства отметили гораздо большее число больных основной группы ($p=0,06$): 43,3% (95% ДИ 26,4-61,1) против 23,9% (95% ДИ 12,8-37,2). Также инфицированные хламидиями больные были более подвержены вредным привычкам ($p=0,01$): в 73,2% (95% ДИ 59,6-86,8) против 46% (95% ДИ 33,7-58,4). Алкогольные напитки употребляла почти половина инфицированных хламидиями больных ($p=0,02$): в 48,8% (95% ДИ 33,5-64,1) против 25,4% (95% ДИ 14,6-36,2). Хотя

Распределение больных по видам медико-социального состояния

Виды медицинского состояния больных	Типы социального состояния больных						Всего
	А. Благополучное		В. Состояние социального риска		С. Неблагополучное		
	n	%	n	%	n	%	
Больные, инфицированные хламидиями (n=41)							
I. Удовлетворительное	0	-	1	2,4	0	-	1
II. Состояние медицинского риска	1	2,4	18	43,9	4	9,8	23
III. Неудовлетворительное	1	2,4	13	31,7	3	7,3	17
Всего	2		32		7		41
Больные, неинфицированные хламидиями (n=63)							
I. Удовлетворительное	0	-	2	3,2 $p=0,8$	0	-	2
II. Состояние медицинского риска	6	9,5 $p=0,2$	40	63,5 $p=0,05$	1	1,6 $p=0,06$	47
III. Неудовлетворительное	0	-	11	17,5 $p=0,1$	3	4,8 $p=0,6$	14
Всего	6		53		4		63

Примечание: p – статистически значимые различия между показателями больных с хламидийным инфицированием и больных без хламидийного инфицирования.

Третье место как в основной, так и в контрольной группах, принадлежало респондентам с медицинским риском (вид II). Но если в группе неинфицированных хламидиями больных этот вид здоровья сочетался с категорией благополучного социального состояния (вид А), то в группе больных с идентифицированными хламидиями ему сопутствовала категория неблагоприятного социального состояния (вид С), доли которых соответственно составили 9,5% и 9,8%. Другие виды сочетаний категорий здоровья и социальных характеристик у анкетированных больных встречались менее чем в 7,3%.

У респондентов с выявленной хламидийной инфекцией средние баллы больных по «Шкале критериев и оценки состояния здоровья» и «Шкале критериев и оценки социального состояния» были значительно выше ($p=0,01$), чем в контрольной группе, и составили соответственно 23 против 17 и 5 против 3.

При анализе ответов респондентов на вопросы, касающихся отдельных факторов состояния здоровья и риска, входящих в содержание «Шкалы критериев и оценки состояния здоровья», хронические заболевания различных органов и систем организма в основной и контрольной группах встречались одинаково часто ($p=0,4$): соответственно в 92,7% (95% ДИ 82,9-98,5) и в 87,3% (95% ДИ 78,0-94,3) больных. Однако, при сопоставлении информации, касающейся числа хронических заболеваний, было обнаружено, что в группе больных с выявленными хламидиями три и более хронических заболеваний встречались гораздо чаще ($p<0,001$): у 36,8% (95% ДИ 22,4-52,6) больных против 10,9% (95% ДИ 4,1-20,4) у больных контрольной группы. Больных с нормальным физическим развитием было больше ($p=0,01$) в контрольной группе: в 93,7% (95% ДИ 86,4-98,3) против 75,6% (95% ДИ 61,5-87,4). А респонденты со сниженным физическим развитием, наоборот, чаще ($p=0,02$) выявлялись в основной группе: в 19,5% (ДИ 95% 9,0-32,9) против 4,8% (ДИ 95% 0,9-11,3).

процентный показатель к у р я щ и х больных в основной группе составил 41,5% (95% ДИ 27,0-56,7), а в контрольной – 34,9% (95% ДИ 23,7-47,0), существенных различий по этому признаку получено не было ($p=0,4$). Также не было получено значимых различий по таким факторам оценки состояния и риска здоровья как акушерский анамнез у женщин, степень занятости в труде, наличие функциональных нарушений и течение хронической патологии.

При суммировании баллов оказалось, что больных с количеством баллов, соответствующих категории «неудовлетворительное здоровье», было значительно больше ($p=0,04$) в основной группе: в 41,5% (95% ДИ 27-56,7) против 22,2% (95% ДИ 12,9-33,2), а больные с клиническим риском чаще ($p=0,05$) встречались в контрольной группе: соответственно в 74,6% (95% ДИ 63,2-84,5) против 56,1% (95% ДИ 40,9-70,8). Но, независимо от наличия или отсутствия хламидийного инфицирования значительное большинство больных классифицировались как лица с «медицинским риском».

По отдельным факторам «Шкалы критериев и оценки социального состояния больного», таким как состав и тип семьи, уровень обеспеченности, питание, значимых различий получено не было. Из пяти вариантов ответов на вопрос об уровне обеспеченности в обеих группах подавляющее большинство респондентов (63,5-70,7%) выбрали средний уровень, превышающий прожиточный минимум в 2-5 раз. Высокий и очень низкий уровни обеспеченности имели единичные больные в обеих группах. Примерно пятая часть больных (17,1-19,1%) оценили свой уровень обеспеченности как низкий (превышающий прожиточный минимум в 1-2 раза). По другим факторам оценки социального состояния больных имели место статистически значимые различия. Так, старожилы, проживающих в одном климатическом поясе более 10 лет, было больше ($p=0,04$) среди неинфицированных хламидиями лиц: в 88,9% (95% ДИ 80,0-95,4) против 73,2% (95% ДИ 58,7-88,9). Благоприятный психологический климат в семье чаще ($p=0,01$) отмечали больные контрольной группы: в 88,9% (95% ДИ 80,0-95,4) против 68,3% (95% ДИ 53,4-81,5). Это, позволяет сделать предположение, о том, что у инфицированных хламидиями больных наблюдается большее число стрессовых ситуаций.

Типизация по социальному состоянию показала, что число больных с категорией «благополучная» в обеих группах было практически одинаковым: 4,9-9,5% ($p=0,4$). Подавляющая доля больных обеих групп была систематизирована как лица с «социальным риском»: 78,1-84,1% ($p=0,4$). Хотя удельный вес лиц неблагополучных в социальном отношении почти в три раза был выше в основной группе и составил 17,1% против 6,4%, статистически значимые различия между этими показателями доказаны не были ($p=0,09$).

Проведенный корреляционный анализ показал наличие прямой и умеренной корреляционной связи (0,4-0,6) между потенциальной вероятностью колонизации хламидиями слизистой оболочки носа с такими критериями, как сниженное физическое развитие, вредное производство, присутствие вредных привычек, в том числе и употребление алкогольных напитков, социальное неблагополучие, психоэмоциональное напряжение, проживание в климатических условиях Восточной Сибири менее 10 лет. Кроме этого установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между наличием хламидийного инфицирования и присутствием 3-х и более хронических заболеваний.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что ведущее место в структуре видов медико-социального состояния больных независимо от

верификации хламидий занимали лица с одновременным наличием «медицинского риска» и «социального риска», при этом величина доли у неинфицированных хламидиями больных была в 1,5 раза выше. Доля больных с «неудовлетворительным здоровьем» и «социальным риском» занимала второе место, причем ее величина была значительно выше у лиц с верифицированными хламидиями. Третье место принадлежало больным с «медицинским риском», но если этот тип здоровья у неинфицированных хламидиями респондентов сочетался с «благополучным социальным состоянием», то у инфицированных хламидиями больных ему сопутствовал тип «неблагополучного социального состояния».

У больных с подтвержденной лабораторными методами хламидийной инфекцией слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта, по сравнению с неинфицированными хламидиями больными наблюдался более низкий уровень состояния здоровья и более высокая совокупность негативных социальных факторов. Подтверждают это заключение и результаты типизации респондентов по состоянию здоровья и социальному статусу, которые свидетельствуют о том, что среди инфицированных хламидиями больных значительно больше было лиц с категорией «неудовлетворительное здоровье», а также наличие у них большего числа критериев, определяющих социальное неблагополучие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхов И.П., Капитонов В.Ф., Модестов А.А. и др. Семейная медицина. – Новосибирск: Наука, 2005. – 263 с.
2. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия о. и вялотекущего риносинусита // Consilium medicum. – 2001. – №8. – С.358-361.
3. Лайко А.А., Бредун А.Ю. Роль хламидийно-бактериальных ассоциаций в развитии хронического верхнечелюстного синусита у детей // Рос. ринология. – 2005. – №2. – С.188.
4. Михайлов Ю.Х. Некоторые теоретические и методологические проблемы соврем. ринологии // Воен.-мед. журн. – 2006. – №6. – С.52-56.
5. Нечаева С.В., Полякова Т.С., Чувиров Г.Н. Хламидийная и микоплазматическая инфекция у больных хроническим риносинуситом // Современные проблемы оториноларингологии: тез. докл. науч. конф. – М., 2002. – С.89.
6. Овчинников А.Ю. Ринофарингит как одно из клинических проявлений острой респираторно – вирусной инфекции. Современный взгляд на проблему (лекция) // Тер. арх. – 2006. – №1. – С.57-62.
7. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Диагностика и лечение воспалительных процессов слизистой оболочки носа и околоносовых пазух – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 1991. – 181 с.
8. Поздняк А.Л., Лобзин Ю.В., Сидорчук С.Н. и др. Хламидийные поражения дыхательных путей: распро-

страненность, диагностика, клинические особенности // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – №5. – С.46-53.

9. Савенкова М.С. Клиника, диагностика и лечение респираторного хламидиоза у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – 45 с.

10. Сидоренко И.В. Место атипичной флоры в этиологии хронических синуситов и выявление ее методом ПЦР-диагностики // Рос. ринология. – 2004. – №4. – С.32-34.

11. Таха Т.В. Особенности лечения урогенитального хламидиоза у подростков // Рус. мед. журн. – 2006. – №5. – С.369-371.

12. Хрянин А.А., Шникс Т.А. Практикуемая модель сексуального поведения и выявление хламидийной и гонококковой инфекций у мужчин, обратившихся в кабинет анонимного обследования и лечения ИППП // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. – 2004. – №5. – С.62-67.

13. Falck G., Heyman L., Gnarpe J., et al. Chlamydia pneumonia and chronic pharyngitis // Scand. J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 53. №2. – P.179-182.

14. Nalepa P. Chlamydia pneumoniae as an etiologic factor in disease of the respiratory tract // Pol. Merkuriusz. Lek. – 1997. – Vol. 3. №16. – P.208-209.

15. Principi N., Esposito S. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae cause lower respiratory tract disease in pediatric patients // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15. №3. – P.295-300.

Информация об авторах: 660017, г. Красноярск, ул. Дубровинского, д. 106, кв. 193, тел. (3912) 228-06-58, e-mail: ТАК34@yandex.ru; Капустина Татьяна Анатольевна – ведущий научный сотрудник, д.м.н.; Парилова Ольга Владимировна – научный сотрудник; Кин Татьяна Ильинична – старший научный сотрудник, заведующая ЛОР отделения, к.м.н.; Маркина Анжеле Николаевна – младший научный сотрудник.

© БЕЛОУСОВА А.И., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., ЛОГУНОВ Н.А. – 2010

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА P53 КАК ФАКТОР РИСКА ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ СРЕДИ РУССКОГО НАСЕЛЕНИЯ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ

А.И. Белоусова, Ю.А. Витковский, Н.А. Логунов

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра нормальной физиологии, зав. - д.м.н., проф. Ю.А. Витковский, кафедра нормальной анатомии, зав. – д.м.н., проф. С.Л. Мельникова, кафедра глазных болезней, зав. – к.м.н., доц. С.В. Харинцева)

Резюме. Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель клеток посредством апоптоза. Целью данного исследования стало определение частоты проапоптотических аллельных вариантов кодона 72 гена p53 среди больных ПОУГ и здоровых индивидуумов в различных этнических группах Забайкальского края. Анализ ДНК был проведен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Выявлено значительное различие в распределении полиморфизмов p53 у больных ПОУГ и здоровых индивидуумов в русской этнической группе. Данное исследование позволяет предположить, что проапоптотический полиморфизм 72 кодона гена p53 (Arg72Pro) повышает риск развития ПОУГ среди русского населения Забайкальского края.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, полиморфизм, апоптоз.

POLYMORPHISM OF GENE P53 AS A RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA IN RUSSIAN POPULATION OF ZABAIKALSKY REGION

A.I. Belousova, Yu.A. Vitkovsky, N.A. Logunov
(Chita State Medical Academy)

Summary. Primary open angle glaucoma (POAG) is a neurodegenerative disease, in which cell death occurs by apoptosis. The aim of this study was to determine the pro-apoptotic allelic frequencies of p53 codon 72 in POAG patients and healthy subjects in the different ethnic groups of Transbaikalian region. The analysis of genomic DNA was conducted by polymerase chain reaction (PCR). There were significant differences in the distribution of the polymorphism p53 between the POAG patients and the healthy individuals in Russian ethnic group. This study suggests that the p53 codon 72 polymorphism (Arg72Pro) contributes to the risk of POAG in the Russian population of Transbaikalian region.

Key words: primary open angle glaucoma, polymorphism, apoptosis.

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) представляет собой мультифакторное заболевание, характеризующееся развитием оптической нейропатии, гибелью клеток ретинальных ганглиев и возникновением типичных дефектов полей зрения [1,12,14].

Одним из ключевых регуляторов апоптоза является ген p53, который может координировать процесс репарации, либо индуцировать апоптоз [1,2,4,8,9,10]. Полипептид p53 является модулятором транскрипции и специфически взаимодействует с ДНК, трансактивируя при этом такие гены, как p21, также известный как WAF1 (от англ. wild-type activated factor) или CIP1. Механизм участия p21 в репликации ДНК заключается в том, что p21 связывается с ядерным антигеном пролиферирующих клеток и таким образом может уменьшать процессивность ДНК-полимеразы, что приводит к преклонению репликативного синтеза на репаративный [1,2,7,11].

Функциональная активность гена p53 варьирует у разных индивидуумов в связи с генетическим полиморфизмом. Из известных более чем 30 полиморфизмов гена p53 функциональное значение имеют экзонный (Arg72Pro) полиморфизм, изменяющий аминокислотную последовательность белка p53. Полиморфизмы в этих последовательностях приводят к снижению эффективности экспрессии гена и, как следствие, к снижению апоптотического индекса и эффективности репарации ДНК [3,6].

По данным некоторых исследователей, полиморфизм Pro/Arg в кодоне 72 связан с возникновением первичной открытоугольной глаукомы в некоторых этнических группах [3,8,14].

По мнению M. Birch и соавт., одной из главных причин слепоты при ПОУГ у кавказского населения является изменение в 72 кодоне гена p53 [3].

Китайские авторы также демонстрируют, что пролиновый аллельный вариант кодона 72 гена p53 является существенным фактором риска в развитии ПОУГ в китайской популяции [8].

В то же время, у представителей европеоидной расы не установлено никакой связи между полиморфизмом p53, тяжестью течения и возрастом начала ПОУГ [4].

Принимая во внимание разноречивые данные относительно наличия ассоциативной связи между полиморфизмом 72 кодона p53 и первичной открытоугольной глаукомой в различных популяциях, сложно оценить ассоциативную связь между полиморфизмом гена p53 и первичной открытоугольной глаукомой, не учитывая особенности их генофонда [8,9,10,12]. Таким образом, сложившаяся ситуация ставит вопрос о необходимости изучения патогенетических механизмов апоптоза при первичной открытоугольной глаукоме и разработке новых молекулярно-генетических методов ранней диагностики этого заболевания в различных этнических группах [5,6].

Целью настоящего исследования стало изучение частоты проапоптотических аллельных вариантов кодона 72 гена p53 и оценка ассоциативной связи полиморфизма C72G p53 (Arg72Pro) и первичной открытоугольной глаукомы в различных этнических группах Забайкальского края.

Материалы и методы

Нами были обследованы 178 (90 женщин, 88 мужчин) русских больных с первичной открытоугольной глаукомой и 78 (39 женщин и 39 мужчин) больных бурятской национальности. В качестве контрольной группы обследовано 190 русских (99 женщин, 91 мужчина) и 80 резидентов бурятской национальности (42 женщины, 38 мужчин), проживающих на территории Забайкальского края. В работе с обследуемыми людьми соблюдались этические принципы, предьявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.). У всех резидентов получено добровольное согласие на забор буккального эпителия и проведение полного офтальмологического обследования.

Больные первичной открытоугольной глаукомой и здоровые индивидуумы прошли офтальмологическое обследование: биомикроскопию, периметрию, тонометрию, визометрию, гониоскопию. Все больные ПОУГ имели характерные изменения диска зрительного нерва, открытый иридокорнеальный угол и типичные дефекты полей зрения.

Для получения образцов ДНК использовался буккальный эпителий больных ПОУГ и здоровых индивидуумов. Выделение ДНК проводилось с помощью набора «Минипреп», версия с магнитными частицами («Силекс», Россия).

С целью выявления мутации C72G p53, приводящей к замене аминокислоты Pro на Arg в 72 позиции полипептида p53, проведена полимеразная цепная реакция. В работе применялись C72G-праймеры («Евроген», Россия, «Литех», Россия). Для амплификации использовалась окрашенная реакционная смесь с горячим стартом qPCRmix-NS. Для каждого исследуемого образца: 25мкл (50нг/25мкл) ДНК смешивалось с 5мкл qPCRmix-NS, 0,4 мкМ (8мкл) каждого праймера и 25 мкл стерильной воды. Амплификация проводилась в следующем режиме: предварительная денатурация – 1цикл: 95°C, 5мин; затем последовательно 35 циклов: 94°C – 30 с, 58°C – 30 с, 72°C – 30 с; заключительная инкубация 1 цикл – 72°C. Анализ продуктов амплификации произведен методом электрофореза. Для проведения электрофореза использовался 2% агарозный гель, визуализация с помощью 1% бромистого этидия в ультрафиолетовом свете.

Полученные данные обработаны методом вариаци-

ционной статистики с помощью пакетов программ BIOSTAT, STATISTICA 6,0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения частот применялись: критерий Манна-Уитни (U-тест), χ^2 (Пирсона), с определением значимости различий при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки связи между изучаемыми явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди-Вейнберга.

Результаты и обсуждение

В группе русских больных, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, распределение генотипов оказалось следующим: 82 Arg гомозиготы (46,1%), 72 Pro/Arg гетерозигот (40,4%), 24 Pro гомозиготы (13,5%) (табл. 1). Частота аллели Pro среди больных ПОУГ: $q = 0,32$, что значительно выше, чем среди здоровых резидентов, $q = 0,08$ ($p < 0,01$), в то же время Arg аллель менее распространена в группе больных глаукомой, $p = 0,68$, по сравнению с контрольной группой, $p = 0,92$ (табл. 3). Из 96 больных ПОУГ с аномальными генами мужчины составили 51 (53,1%) больных, женщины – 45 (46,7%). Интересно отметить, что из 24 Pro гомозигот мужчины составили 18 (75%) обследуемых, женщины – 6 (25%), что отличается от группы здоровых резидентов, среди которых гомозиготное состояние Pro аллели у мужчин встречается в 40% случаев ($p < 0,05$).

Таблица 1
Распределение полиморфизмов кодона 72 p53 среди резидентов русской национальности

	Группа больных, страдающих ПОУГ (n=178)	Группа контроля (n=190)
Arg/Arg	82 (46,1%)*	160 (84,2%)
Pro/Arg	72 (40,4%)*	25 (13,2%)
Pro/Pro	24 (13,5%)**	5 (2,6%)

Примечание: значимость различий между группами носителей мутаций условно здоровых и больных – (с2-тест) ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,05$.

Примечательно, что из 85 больных, имеющих поражение обоих глаз, 68 (80%) больных являются носителями патологического варианта C72G p53, из них 20 (23,5%) обследуемых – в гомозиготном состоянии. Частота встречаемости Pro аллели в группе больных с двусторонним поражением глаз составляет 0,55 ($q = 0,55$), что выше, чем в общей группе больных ПОУГ ($q = 0,32$) ($p < 0,05$).

Таким образом, что среди больных моложе 70 лет значительно преобладают лица-носители проапоптотического полиморфизма, страдающие первичной открытоугольной глаукомой, в сравнении с группой условно здоровых резидентов этого же возраста (χ^2 , $p < 0,05$).

Таблица 2
Распределение полиморфизмов кодона 72 p53 среди резидентов бурятской национальности

	Группа больных, страдающих ПОУГ (n = 78)	Группа контроля (n = 80)
Arg/Arg	16 (20,7%)*	24 (30,1%)
Pro/Arg	22 (28%)*	40 (50,3%)
Pro/Pro	40 (51,3%)*	16 (19,6%)

Примечание: значимость различий между группами носителей мутаций условно здоровых и больных – (χ^2 -тест) * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В группе больных ПОУГ корреляционная связь между наличием проапоптотической аллели C72G p53 и заболевания сильно выражена ($r = 0,85$; $0,7 < r < 0,9$, ко-

эффициент ранговой корреляции Спирмена, чувствительность $> 0,95$). Относительный риск (OR, relative risk, RR) вероятности развития первичной открытоугольной глаукомы в группе носителей патологической аллели p53 в 3,4 раза выше ($OR > 1$), чем среди лиц с нормальными аллельными вариантами. Отношение шансов (ОШ) равно 6,32.

Таблица 3
Частоты аллельных вариантов 72кодона p53 среди больных ПОУГ и здоровых индивидуумов в различных этнических группах

Частоты аллельных вариантов	Русские		Буряты	
	Больные ПОУГ (n=178)	Группа контроля (n=190)	Больные ПОУГ (n=78)	Группа контроля (n=80)
Arg	0,68*	0,92	0,45*	0,55
Pro	0,32**	0,08	0,55*	0,45

Примечание: значимость различий между группами носителей мутаций условно здоровых и больных (χ^2 -тест) - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

В группе больных первичной открытоугольной глаукомой бурятской национальности распределение генотипов имеет следующий вид: 16 Arg гомозигот (20,7%), 22 Pro/Arg гетерозиготы (28%), 40 Pro гомозигот (51,3%). Частота Pro аллели среди больных ПОУГ: $q = 0,55$, что незначительно выше, чем среди здоровых резидентов, $q = 0,45$ ($p < 0,05$), частота Arg аллели: $p = 0,45$ и $p = 0,55$ соответственно (табл. 3).

Из 62 больных ПОУГ с проапоптотическими полиморфизмами мужчины составили 36 (58,1%) больных, а женщины – 26 (41,9%). Интересно отметить, что из 40 Arg гомозигот мужчины составили 29 (80,6%) обследуемых, женщины – 11 (19,4%), что отличается от группы здоровых резидентов, среди которых гомозиготное состояние Pro аллели у мужчин встречается в 67,5% случаев.

Важно отметить, что из 41 больного, имеющего поражение обоих глаз, 33 (80,5%) больных являются носителями патологического варианта Arg72Pro p53, из них 20 (48,9%) обследуемых – в гомозиготном состоянии. Частота встречаемости Pro аллели в группе больных с двусторонним поражением глаз составляет 0,56 ($q = 0,56$), что незначительно выше, чем в общей группе больных ПОУГ ($q = 0,55$). Таким образом, можно предположить, что среди обследуемых бурятской национальности моложе 70 лет преобладают лица-носители проапоптотических аномалий, страдающие ПОУГ, в сравнении с популяцией условно здоровых резидентов этого же возраста (χ^2 , $p > 0,05$).

В группе больных ПОУГ корреляционная связь между наличием аномальной аллели C72G p53 и наличием заболевания умеренно выражена ($r = 0,5$; $0,3 < r < 0,5$, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, чувствительность $> 0,90$). Относительный риск (OR, relative risk, RR) вероятности развития первичной открытоугольной глаукомы в группе носителей патологической аллели кодона 72 p53 в 1,25 раз выше ($OR > 1$), чем среди лиц с нормальными аллельными вариантами. Отношение шансов (ОШ) равно 1,66.

Частота встречаемости проапоптотических аллельных вариантов кодона 72 p53 выше среди представителей бурятской популяции, чем среди русского населения г. Читы и Забайкальского края ($p < 0,05$). В группе больных, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, аномальные полиморфизмы также более распространены среди бурятских резидентов, что, вероятно, связано с их большей распространенностью в популяции в целом (табл. 3).

Таким образом, больные первичной открытоугольной глаукомой в обеих этнических группах являются носителями исследуемых проапоптотических полиморфизмов чаще, чем в популяции в целом. Частота встре-

чаемости неблагоприятных аллельных вариантов выше в группе больных ПОУГ бурятской национальности, что, возможно, связано с высокой распространенностью патологических аллелей в бурятской популяции в целом. В то же время пенетрантность изучаемых аномалий выше в русской популяции. Носительство неблагоприятных

аллелей C72G p53 влияет на наличие двустороннего или одностороннего поражения глаз как у русских, так и бурятских резидентов. Следовательно, наличие генетических аномалий оказывает влияние на тяжесть течения и скорость прогрессирования глаукоматозного процесса в обеих этнических группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курьшова Н.И. Лечение глаукомы: современные аспекты и различные взгляды на проблему // Глаукома. – 2004. – №3. – С.57-68.
2. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С.35-52.
3. Birch M., Keers S., Chinnery P.F. Primary open angle glaucoma is associated with a specific p53 gene haplotype // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2004. – Vol. 14. – P.761-773.
4. Dimasi D.P., Hewitt A.W., Green C.M., et al. Lack of association of p53 polymorphisms and haplotypes in high and normal tension open angle glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2006. – Vol. 15. – P.2475-2482.
5. Hewitt A.W., Dimasi D.P., Mackey D.A., et al. A Glaucoma Case-control Study of the WDR36 Gene D658G sequence variant // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2006. – Vol. 47. – P.2542-2546.
6. Kim H.S., Park C.K. Retinal ganglion cell death is delayed by activation of retinal intrinsic cell survival program // Brain Res. – 2005. – Vol. 28. – P.1057-1064.
7. Lester M., Mardin C., Budde W., et al. Discriminant analysis formulas of optic nerve head parameters measured by Confocal Scanning Laser Tomography // J. Glaucoma. – 2002. – Vol. 11. – P.97-104.

8. Lin H.J., Chen W.C., Tsai F.J., et al. Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 7. – P.767-770.
9. Lin H.J., Tsai F.J., Shi Y.R., Hsu Y., et al. Association of tumour necrosis factor alpha - 308 gene polymorphism with primary open-angle glaucoma in Chinese // Science. – 1997. – Vol. 275. – P.668-670.
10. Nickells R.W. Apoptosis of retinal ganglion cells in glaucoma: an update of the molecular pathways involved in cell death // Surv. of Ophthalmol. – 1999. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P.51-61.
11. Park B.C., Tibudan M., Samaraweera M., et al. Interaction between two glaucoma genes, optineurin and myocilin // Genes to Cells. – 2007. – Vol. 10. – P.769-789.
12. Popa D.P., Albu C.C., Popescu L.E. Genetic considerations in chronic simple glaucoma // Ophthalmology. – 1998. – Vol. 42. №1. – P.26-30.
13. Tezel G. TNF-a and TNF-a Receptor-1 in the Retina of Normal and Glaucomatous Eyes // Ophthalmol. Vis. Sci. – 2001. – Vol. 42. – P.1787-1794.
14. Thomas R., Philip G.G., Sharon M.K., et al. A polymorphism at codon 31 of gene p21 is not associated with primary open angle glaucoma in Caucasians // Exp. Eye Res. – 2005. – Vol. 22. – P.8493-8500.

Информация об авторах: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39-А, тел. (3022) 321623, e-mail: aivbel@yandex.ru, yuvitkovsky@rambler.ru; Белоусова Анастасия Ивановна – ассистент; Витковский Юрий Антонович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Логунов Николай Анатольевич – старший преподаватель, к.м.н.

© КОВАЛЬ Е.М., АХМЕДОВ В.А. – 2010

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И РИСК РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИЙ РАБОТЫ СЕРДЦА ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Е.М. Коваль, В.А. Ахмедов

(Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко)

Резюме. При обследовании пациентов с дисплазией соединительной ткани и пролапсом митрального клапана установлено, что при наличии митральной регургитации у них увеличивается риск развития дисфункций левого желудочка (аритмия, экстрасистолия, ишемические изменения миокарда) при физической нагрузке.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, функция левого желудочка, физическая нагрузка.

PROLAPSE OF THE MITRAL VALVE AND RISK OF DEVELOPMENT OF HEART ACTIVITY DYSFUNCTIONS IN PHYSICAL LOAD IN PATIENTS WITH DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

Е.М. Koval, V.A. Akhmedov
(Omsk State Medical Academy)

Summary. In examination of patients with connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse it is established, that at presence of mitral regurgitation they have increased risk of development of dysfunctions of a left ventricle (arrhythmia, extrasistolia, ischemic changes of the myocardium) in physical load.

Key words: connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, left ventricle function, physical activity.

Дисплазия соединительной ткани часто сочетается с нарушениями работы сердца, обусловленными недостаточностью митрального клапана [1-5,8]. Однако особенности развития сердечных дисфункций при физической нагрузке у пациентов с различной степенью пролапса митрального клапана и дисплазией соединительной ткани изучены недостаточно полно.

Цель работы: определение вероятности развития дисфункции левого желудочка при физической нагрузке у пациентов с различной степенью недостаточности

митрального клапана, обусловленной дисплазией соединительной ткани.

Материалы и методы

Работа (открытое неконтролируемое клиническое исследование) базировалась на сравнительном анализе трех групп пациентов. Контрольную группу (n=30, средний возраст 26±8,9 лет) составили практически здоровые люди (без дисплазии соединительной ткани).

Пациенты с дисплазией соединительной ткани группы I (n=50, средний возраст 34±12,8 лет) имели легкую степень митральной регургитации, а группы II (n=20, средний возраст 30±8,2 лет) – среднюю и тяжелую степень митральной регургитации.

Во всех группах оценивали центральную гемодинамику (артериальное давление, частота сердечных сокращений) и регистрировали электрофизиологические показатели работы сердца. На их основе определяли вероятность нарушений работы левого желудочка сердца после физической нагрузки (велоэргометрия прекращалась до наступления нежелательных сбоев ритма).

Электрокардиографическое исследование проводилось синхронно в 12-ти отведениях на аппарате «PORTRAIT» (фирма MORTARA) при скорости движения бумаги 50 мм/сек. 24-х часовое холтеровское ЭКГ-мониторирование проводилось на аппаратном комплексе для суточного мониторирования ЭКГ «Кардиотехника-4000», (фирма Incard) и на приборе «Medilog Excel» (фирма OXFORD-Англия).

Статистическую обработку полученного материала осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA-6.0 (StatSoft, Inc. 1984-2001) и Epi Info Version 6.0, согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных [6,7]. Проверку статистических гипотез проводили с помощью критерия Манна-Уитни и двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (парные сравнения). Для установления различия между зависимыми выборками использовали критерий W-критерий Вилкоксона. Использование непараметрических методов статистического анализа было обусловлено тем, что при проверке вариационных рядов их распределение отличалось от нормального, и не было равенства дисперсий. Для категориальных переменных применяли Хи-квадрат с поправкой Йетса или точный критерий Фишера двусторонний. Для оценки влияния физической нагрузки и степени регургитации на работу сердца применяли анализ исходов с помощью таблиц сопряженности (четырёхпольные таблицы), рассчитывался 95% доверительный интервал. Нулевая гипотеза отвергалась, а альтернативная принималась при α -ошибке = 0,05 ($p < 0,05$) и β -ошибке = 0,25 (мощность исследования $> 0,75$).

Таблица 1
Характеристика электрокардиографических изменений у пациентов (n=70) группы I и II с пролапсом митрального клапана

Показатель (ЭКГ изменения)	Количество пациентов (%)
Синусовая аритмия	19 (27,1%)***
Синусовая тахикардия	14 (20%)***
Предсердный ритм	4 (5,7%)***
Частые одиночные желудочковые экстрасистолы	15 (21,4%)***
Одиночные предсердные экстрасистолы	16 (22,9%)***
Синдром ранней реполяризации желудочков	5 (7,1%)***
Неполная блокада правой ножки пучка Гисса	2 (2,9%)***
Метаболические изменения в миокарде	40 (57,1%)
Признаки увеличения левого желудочка	6 (8,6%)***

Примечание: сравнение с наибольшим абсолютным показателем. Статистически значимо преобладают метаболические изменения в миокарде (при $p < 0,001$, критерий χ^2 с поправкой Йетса).

Результаты и обсуждение

У пациентов группы I и II до нагрузки статистически значимо преобладали метаболические изменения в миокарде, реже встречались синусовая аритмия, одиночные предсердные экстрасистолы, частые одиночные желудочковые экстрасистолы и синусовая тахикардия (табл. 1).

При сравнительном анализе результатов длительного постоянного (24 часа) холтеровского ЭКГ-мониторирования пациентов с легкой и среднетяжелой регургитацией (группа I и II) было установлено, что признаки, свидетельствующие о нарушении ритма и появлении ишемии миокарда, чаще встречались у пациентов группы II. Особенно это проявлялось после нагрузки (табл. 2).

Из выявляемых отклонений реполяризации наиболее часто отмечалась депрессия сегмента ST или

Таблица 2

Оценка результатов холтеровского ЭКГ-мониторирования пациентов с легкой (группа I), среднетяжелой (группа II) степенью регургитации и контрольной группы до и после физической нагрузки

Показатель	Группы		
	I (n=50)	II (n=20)	Контроль (n=30)
Средняя частота сердечных сокращений, мин-1, M±s - до нагрузки - после нагрузки	77,8±6,8 138±10,4**	71,8±7,5 109±9,9***^	65,8±10,2 120±3,9**
Ишемические изменения сегмента ST§ - до нагрузки - после нагрузки	25 (50%) 45(90%)***	15 (75%) 20 (100%)*	0 0
Желудочковая эктопическая активность § - до нагрузки - после нагрузки	13(26%) 28 (56%)**	14 (28%)^^ 20 (100%)*	0 1 (3,3%)
Суправентрикулярная эктопическая активность § - до нагрузки - после нагрузки	26 (52%) 42 (84%)**	12 (60%) 20(100%)**	5 (16%) 10 (33%)*

Примечание: * – статистически значимые различия показателя до и после нагрузки при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$ и *** – при $p < 0,001$ (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). ^ – различия статистически значимы между группами при $p < 0,05$ и ^^ – $p < 0,01$ (критерий Манна-Уитни для независимых выборок). § – бинарные данные «есть – нет» (точный критерий Фишера двусторонний и критерий χ^2). M±s – выборочное среднее ± выборочное стандартное отклонение.

отрицательные зубцы T в отведениях III, aVF. Эти изменения, вероятно, отражали ишемию нижней стенки левого желудочка в результате натяжения задней сосочковой мышцы из-за пролапса створки. У пациентов с изменениями на ЭКГ возникали также аритмии сердца. У некоторых пациентов наблюдалось удлинение интервала Q-T. В большей степени и у большего числа пациентов вышеназванные изменения проявлялись после нагрузки. Данный факт свидетельствует о наличии у пациентов с синдромом ПМК скрытой миокардиальной нестабильности в покое и усилении ее после нагрузки.

Расчет изменения вероятности ишемических изменений сегмента ST, желудочковой эктопической активности, суправентрикулярной эктопической активности с помощью таблиц сопряженности показал, что у пациентов группы I и II после нагрузки в той или иной степени увеличивается риск появления всех вышеназванных нарушений (табл. 3).

При анализе таблицы сопряженности по нарушениям ритма установлено, что вероятность нарушения ритма до и после нагрузки была статистически значимо выше у пациентов с более выраженной степенью регургитации (пациенты группы II) (табл. 4). Следовательно, с увеличением недостаточности митрального

Оценка вероятности появления патологических электрофизиологических изменений у пациентов группы I и II до и после нагрузки

Признак	Наличие признака (АР)		ОР (95% ДИ)	ПОР
	До	После нагрузки		
Группа I (n=50)				
Ишемические изменения	25(50%)	45(90%)	0,41-0,74	-0,44
Желудочковая эктопическая активность	13(26%)	28(56%)	0,27-0,79	-0,54
Суправентрикулярная эктопическая активность	26(52%)	42(84%)	0,46-0,83	-0,38
Группа II (n=20)				
Ишемические изменения	15(75%)	20(100%)	0,58-0,97	-0,25
Желудочковая эктопическая активность	14(70%)	20(100%)	0,53-0,93	-0,30
Суправентрикулярная эктопическая активность	12(60%)	20(100%)	0,42-0,86	-0,40

Примечание: АР – абсолютный риск, ОР – относительный риск, ПОР – повышение относительного риска. ПОР=0,25 – иногда соответствует клинически значимому эффекту, ПОР=0,26-0,49 – часто соответствует клинически значимому эффекту, ПОР=0,50 и выше всегда соответствует клинически значимому эффекту [7].

клапана у пациентов с дисплазией соединительной ткани статистически значимо увеличивается вероятность

потенциальных адаптивных возможностей сердца у пациентов с пролапсом митрального клапана.

Таблица 4

Оценка вероятности появления нарушений ритма работы сердца до и после нагрузки в зависимости от степени регургитации

Нагрузка	Наличие признака (АР)		ОР (95% ДИ)	ПОР
	Группа I (n=50)	Группа II		
До нагрузки	22(44%)	17(85%)	0,36-0,74	-0,48
После нагрузки	25(50%)	20(100%)	0,38-0,66	-0,50

Примечание: АР – абсолютный риск, ОР – относительный риск, ПОР – повышение относительного риска. ПОР больше 0,25 – часто соответствует клинически значимому эффекту, 0,50 всегда соответствует клинически значимому эффекту [7].

нарушения ритма работы сердца.

Таким образом, при наличии признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с пролапсом митрального клапана среднетяжелой степени даже без нагрузки существует высокий риск развития ишемических изменений миокарда и нарушения сердечного ритма. Нагрузка существенно увеличивает вероятность

ЛИТЕРАТУРА

- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – Киев: Здоров'я, 2002. – 2 том. – 989 с.
- Беленков Ю.Н., Терновой С.К. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 976 с.
- Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение. – М.: ГЭОТАР медицина, 2000. – 288 с.
- Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с.
- Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. – М., 2005. – 136 с.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2002. – 305 с.
- Флетчер Р., Флетчер С., Вазнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. – Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
- Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-гемодинамические синдромы при дисплазиях соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика, лечение). – Омск, 1994. – 217 с.

Информация об авторах: Тел. (3812) 563042, e-mail: koval_e@mail.ru;

Коваль Елена Михайловна – врач-терапевт, аспирант; Ахмедов Вадим Адильевич – профессор кафедры, д.м.н.

© БАТОРОВА Т.М., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2010

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЬТЕТРААЦЕТАТА НА СИСТЕМУ ГЛУТАТИОНА МЫШЕЙ

Т.М. Баторова, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

Резюме. Внутрисердечное введение этиленгликольтетраацетата (EGTA) вызывает накопление малонового диальдегида и дисбаланс системы глутатиона (GSH): повышение активности глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы и понижение активности глутатионпероксидазы и концентрации GSH в печени мышей. Показано, что на фоне N⁶-циклопентиладенозина (CPA), обладающего защитным эффектом против повреждающих факторов, нормализовались большинство показателей, а при комплексном введении (CPA + лидокаин + EGTA) достигается полная нормализация всех показателей.

Ключевые слова: система глутатиона, этиленгликольтетраацетат, N⁶-циклопентиладенозин.

THE INFLUENCE OF ETHYLENE GLYCOL TETRAACETATE ON GLUTATHIONE SYSTEM IN MICE

T.M. Batorova, L.S. Kolesnichenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The intracardiac ethylene glycol tetraacetate (EGTA) injection causes the accumulation of malondialdehyde and glutathione system (GSH) imbalance: glutathione reductase and glutathione transferase activity increase and glutathione peroxidase activity, GSH concentration decrease in mice liver. It has been shown that on the background of N⁶-cyclopentyl adenosine (CPA), having protective effect against cell damage factors, the majority of parameters normalized, and in the complex of CPA + lidocaine + EGTA injection complete normalization of all parameters is reached.

Key words: glutathione system, ethylene glycol tetraacetate, N⁶-cyclopentyl adenosine.

Глутатион, кроме ряда ранее известных фундаментальных функций [5,11], необходим для редокс-регуляции многих важных процессов и обладает нейромодуляторной и нейротрансмиттерной активностью [8,9,10]. Актуальным остается поиск средств коррекции гипоксических состояний, особенно ишемических инсультов. Перспективными препаратами этой группы являются агонисты аденозиновых рецепторов (А-агонисты) [4]. Селективный и мощный А1-агонист N⁶-циклопентиладенозин (CPA) защищает от повреждающих факторов головной мозг и сердце (инъекции этиленгликольтетраацетата (EGTA)). CPA ослабляет или устраняет повреждения и гибель клеток и, вероятно, способствует регенерации тканевых структур и восстановлению их функций [4].

В реакции живого организма на токсическое действие ксенобиотиков одно из важнейших мест занимает усиление процессов свободнорадикального окисления, приводящее к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ). Регуляция ПОЛ осуществляется согласованной и сбалансированной работой систем антиоксидантной защиты и биотрансформации (детоксикации) ксенобиотиков, представляющих собой единую, энергозависимую, синхронно функционирующую систему, которая обеспечивает удаление потенциально опасных соединений, обладающих высоким деструктивным потенциалом [3]. Ксенобиотики способствуют накоплению активных форм кислорода и снижению антиоксидантной защиты. Как следствие развивается оксидативный стресс (ОС). Защиту тканей от ОС осуществляет в первую очередь система глутатиона [1,5,11].

Целью работы было исследование концентрации малонового диальдегида (MDA), концентрации глутатиона (GSH) и активности основных ферментов его метаболизма в органах экспериментальных животных при внутрисердечном введении EGTA, и разработка возможных методов коррекции.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 82 взрослых белых беспородных мышах обоего пола массой 18-30 г. В опытах мыши были разделены на 8 групп: первая группа мышей контрольная, второй вводили внутрисердечно 0,05 М раствор EGTA в объеме 100 мкл, третьей вводили подкожно CPA в дозе 2.4 мг/кг за 3 часа до забоя, четвертой – CPA за 3 часа до введения EGTA, пятой вводили подкожно лидокаин (Л) в дозе 50 мг/кг за 15 минут до забоя, шестой – Л и через 15 минут EGTA, седьмой – CPA затем через 3 часа Л и через 15 минут EGTA, восьмой вводили однократно внутривентриально липоевую кислоту (ЛК) в дозе 100 мг/кг и через 72 часа EGTA. Животным давали ингаляционный наркоз фто-

ротаном. Для анализа использовали супернатант гомогенатов органов (печени и почек), подготовленных по общепринятым методам.

Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIOMS) в 1985 г., одобрено Локальным этическим комитетом 19.05.2010 г.

Концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) и активность ферментов его метаболизма: глутатион-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) определяли стандартными спектрофотометрическими методами [2,7]. Концентрацию производных тиобарбитуровой кислоты (ТБАРС) как маркера перекисного окисления липидов в печени и почках мышей измеряли по методу J. Stocks [12]. Все результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Описаны только значимые изменения (p<0,05).

Результаты и обсуждение

Введение EGTA вызвало снижение концентрации GSH (на 31%) и увеличение концентрации MDA (на 77%) в печени, в почках – снижение концентрации GSH (на 54%) (табл. 1). При введении CPA наблюдалось снижение концентрации GSH (на 33%) в печени. При совместном введении CPA и EGTA концентрация GSH осталась сниженной, при этом уровень MDA нормализовался. Введение Л сопровождалось снижением концентрации MDA в печени (на 64%), остальные показатели не изменились. При совместном введении Л и EGTA концентрация GSH и концентрация MDA нормализовались. Совместное введение CPA, Л и EGTA сопровождалось увеличением концентрации GSH до уровня контрольной группы, концентрация MDA снизилась в печени (на 36%) и в почках (на 59%). При совместном введении ЛК и EGTA концентрация MDA нормализовалась, концентрация GSH осталась сниженной.

Таблица 1

Влияние EGTA на концентрацию глутатиона и уровень MDA в печени и почках мышей

Препарат	Печень		Почки	
	GSH, ммоль/г ткани	MDA по экстинкции	GSH, ммоль/г ткани	MDA По экстинкции
Контроль	6,38±0,17 (17)	0,053±0,004 (17)	3,88±0,09 (17)	0,071±0,003 (17)
EGTA	4,38±0,45*** (12)	0,094±0,010** (12)	1,79±0,14*** (12)	0,051±0,006** (12)
CPA	4,27±0,42*** (6)	0,070±0,017 (6)	–	0,091±0,014 (6)
CPA + EGTA	4,24±0,41*** (6)	0,046±0,005 ^c (6)	–	0,096±0,017 (6)
Л	6,79±0,24 (6)	0,019±0,003*** (6)	–	0,054±0,007 (6)
Л + EGTA	7,85±0,12*** ^c (9)	0,053±0,003 ^c (9)	4,22±0,17 ^c (9)	0,064±0,008 (9)
CPA + Л + EGTA	6,39±0,26 ^b (20)	0,034±0,004*** ^c (20)	3,14±0,18*** ^c (20)	0,029±0,002*** (20)
ЛК +EGTA	4,31±0,44*** (6)	0,041±0,001*** ^c (6)	1,62±0,09*** (6)	0,087±0,009 (6)

Примечание (здесь и далее): В скобках количество мышей в опытах; значимость различий с контролем: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001. Значимость различий между сериями: a – p < 0,05, b – p < 0,01, c – p < 0,001.

В печени введение EGTA сопровождалось снижением активности ГПО (на 30%), увеличением активности ГР (на 53%), ГТ (на 44%) (табл. 2). При введении CPA наблюдалось снижение активности ГПО (на 37%), увеличением активности ГТ (на 67%), активность ГР не изме-

Влияние EGTA на активность ферментов системы глутатиона печени мышей

Печень	ГР	ГТ	ГПО
Контроль	31,8±1,28 (17)	1284±118 (17)	75,3±8,07 (17)
EGTA	48,5±2,92*** (12)	1854±172* (12)	52,4±5,96* (12)
CPA	29,7±5,71 (6)	2141±217** (6)	47,2±3,38** (6)
CPA + EGTA	45,4±7,92 (6)	2925±555* (6)	72,9±6,66 ^a (6)
Л	51,2±2,49*** (6)	1325±281 (6)	39,6±1,69*** (6)
Л + EGTA	21,5±2,21*** ^c (9)	1612±149 (9)	165±22,2*** ^c (9)
CPA + Л + EGTA	28,9±2,27 ^c (20)	1228±115 ^b (20)	115±19,7 ^b (20)
ЛК + EGTA	31,3±1,52 (6)	2031±15,9*** (6)	116±10,5* (6)

Примечание: В таблицах 2 и 3 активность ферментов выражена в нмоль/мин на 1 мг белка.

нялась. Совместное введение CPA и EGTA сопровождалось увеличением активности ГТ (на 128%), остальные показатели нормализовались. При введении Л наблюдалось снижение активности ГПО (на 47%), увеличение активности ГР (на 61%), активность ГТ не изменялась. Совместное введение Л и EGTA сопровождалось увеличением активности ГПО (на 119%), снижением активности ГР (на 32%). При совместном введении CPA, Л и EGTA активность ферментов системы глутатиона близ-

Таблица 2

ки показателям контрольной группы. При совместном введении ЛК и EGTA активность ГР и ГПО нормализовалась, осталась повышенной активность ГТ (на 53%).

В почках введение EGTA сопровождалось увеличением активности ГПО (на 154%), ГТ (на 456%) и ГР (на 63%) (табл. 3). При введении CPA наблюдалось увеличение активности ГТ (на 128%), остальные показатели не изменялись. При совместном введении CPA и EGTA все показатели нормализовались. Введение Л сопровождалось снижением активности ГТ (на 31%) и ГР (на 44%), активность ГПО не изменялась. При совместном введении Л и EGTA отмечалось увеличение активности ГПО (на 110%), ГТ (на 99%), активность ГР близка активности контрольной группы. Совместное введение CPA, Л и EGTA сопровождалось увеличением активности ГПО (на 42%), остальные показатели нормализовались. При совместном введении ЛК и EGTA активность ферментов нормализовалась.

Таким образом, введение EGTA сопровождалось усилением свободнорадикальных процессов в тканях экспериментальных животных. Увеличение концентрации маркеров перекисного окисления свидетельствует о развитии ОС в тканях. Увеличение активности ГР, ГТ – является благоприятной защитной реакцией против ОС, но снижение активности ГПО и снижение концентрации GSH ухудшает антиоксидантную защиту. На фоне CPA, обладающего защитным эффектом против повреждающих факторов, концентрация MDA нормализовалась, при этом уровень GSH остался сниженным. Такие же результаты наблюдались при введении с ЛК. На фоне Л концентрация MDA нормализовалась, а концентрация GSH возросла. Введение в комплексе (CPA+Л+EGTA) концентрация GSH и активность ферментов нормализовались, а уровень MDA снизился. Данный комплекс защищает ткани от ОС, отдельно CPA, Л и ЛК – не дают такого эффекта.

Влияние EGTA на активность ферментов системы глутатиона почек мышей

Почки	ГР	ГТ	ГПО
Контроль	84,8±4,08 (17)	408±26,6 (17)	142±6,74 (17)
EGTA	138±9,16*** (12)	2268±143*** (12)	360±56,3* (12)
CPA	79,8±4,34 (6)	931±97,3*** (6)	139±10,7 (6)
CPA + EGTA	93,7±15,9 ^a (6)	550±102 ^c (6)	127±5,01 (6)
Л	47,5±4,22*** (6)	280±28,9** (6)	145±19,9 (6)
Л + EGTA	79,4±9,15 ^c (9)	811±143* ^c (9)	298±37,9* (9)
CPA + Л + EGTA	72,2±5,63 ^c (20)	463±28,8 ^c (20)	201±16,5* (20)
ЛК + EGTA	108±13,4 (6)	406±30,2 (6)	98,8±43,8 (6)

Таблица 3

ки показателям контрольной группы. При совместном введении ЛК и EGTA активность ГР и ГПО нормализовалась, осталась повышенной активность ГТ (на 53%).

ЛИТЕРАТУРА

- Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р. и др. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов // Вестник Российской АМН. – 2010. – №3. – С.46-53.
- Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. – 2003. – Т. 68. №5. – С.656-663.
- Кулинский В.И. Активные формы кислорода и окислительная модификация макромолекул: польза, вред и защита // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – Т. 38. №1. – С.2-7.
- Кулинский В.И., Гаврилина Т.В., Минакина Л.Н., Ковтун В.Ю. Значение гипотермии в увеличении прекодиционированием толерантности к глобальной ишемии головного мозга // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. №5. – С.607-614.
- Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. – 1990. – Т. 110.

№1(4). – С.20-33.

- Кулинский В.И., Суфианова Г.З., Усов Л.А., Суфианов А.А. Защитный эффект интрацеребровентрикулярного введения А – агонистов при полной ишемии головного мозга // Бюл. Экспер. биол. – 1994. – Вып. 117(6). – С.622-624.
- Anderson M.E. Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione // N.Y. – 1989. – Pt.A. – P.339-366.
- Chen J.-F., et al. A2A Adenosine Receptor Deficiency Attenuates Brain Injury Induced by Transient Focal Ischemia in Mice // J. Neurosci. – 1999. – Vol. 19. – P.9192-9200.
- Dringen R. Metabolism and function of glutathione in brain // Progress in Neurobiology. – 2000. – Vol. 62. – P.649-671.
- Oja S.S., Janaky R., Saransaary P. Modulation of glutathione receptor functions by glutathione // Neurochem. Int. – 2000. – Vol. 37. – P.299-306.
- Sies H. Glutathione and its role in cellular functions // Free Radicals Biol. Med. – 1999. – Vol. 27. – P.916-921.
- Stocks J., Gutteridge J.M., Sharp R.J., et al. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids // Clin. Sci. Mol. Med. – 1974. – Vol. 47. №3. – P.215-222.

Информация об авторах: 664003 г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, ИГМУ, кафедра химии, E-mail: batorovat@mail.ru; Баторова Татьяна Матвеевна – аспирант; Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

ОСТЕОСИНТЕЗ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ДИСТАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Л.В. Сытин¹, А.А. Цыганов², М.Н. Петряков², Н.Е. Агафонов², Д.В. Поляков³

(¹Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов, директор – д.м.н., проф. Г.К. Золотов; ²Центральная медико-санитарная часть №28, г. Ангарск, Иркутская область, гл. врач – А.К. Зайка, травматологическое отделение, зав. – А.А. Цыганов; ³МУЗ Центральная городская больница, г. Курша, Свердловская область, гл. врач – Н.Н. Егорова, хирургическое отделение, зав. – А.В. Шубин)

Резюме. У 45 больных с переломами дистального сегмента плечевой кости изучены ближайшие и отдаленные результаты остеосинтеза с использованием винтов, наkostных пластин и стягивающих скоб, аппарата Г.А. Илизарова. После фиксации костных фрагментов винтами получены неудовлетворительные результаты лечения в 66,7% случаях. Наиболее эффективными методами остеосинтеза является наkostный с использованием Y-образных пластин, стягивающих скоб с эффектом памяти формы и аппарата Г.А. Илизарова. Несвоевременное удаление пластин, повторные хирургические вмешательства провоцируют развитие оссификатов в околоуставных тканях и деформирующего артроза.

Ключевые слова: перелом, дистальный сегмент плечевой кости, остеосинтез.

OSTEOSYNTHESIS IN PATIENTS WITH FRACTURES OF THE DISTAL SEGMENT OF THE HUMERUS

L. V. Sytin¹, A. A. Tsyganov², M. N. Petryakov², N. E. Agafonov², D. V. Polyakov³

(¹The FSI Novokuznetsk Theoretical and Practical Centre of The Medical and Social Assessment and The Rehabilitation of Invalids of The FMBA of Russia, Kemerovo Region, Novokuznetsk; ²The FSIH The Central Clinic №28 of The Federal Medico-biological Agency of Russia, Angarsk, Irkutsk Region; ³The MIH Central City Hospital, Kushva, Sverdlov Region)

Summary. 45 patients with fractures of the distal segment of the humerus were studied to indicate the immediate and remote results of osteosynthesis using screws, bone plates and tightening clamps, G.A. Ilisarov's apparatus. After the fixation of bone fragments by screws unsatisfactory treatment results have been obtained in 66,7% cases. On of the most effective methods of osteosynthesis is a periosteal one with the use of Y-shaped plate, fastening hooks with shape memory effect and the G.A. Ilisarov's apparatus. Untimely removal of plates, repeated surgical intervention provoke development of ossificates in periarticular tissues and deforming arthrosis.

Key words: fracture, distal part of humeral bone, osteosynthesis.

Лечению внутрисуставных повреждений дистального сегмента плечевой кости в специальной литературе уделяется особое внимание [2,8]. Несмотря на возможности современных конструкций для остеосинтеза обеспечивать фиксацию костных фрагментов в трех плоскостях, а также применение диагностической техники, позволяющей выявить особенности повреждений и адаптировать план лечения к имеющимся повреждениям, за последние 30 лет существенного снижения уровня неудовлетворительных результатов лечения у больных с переломами дистального сегмента плечевой кости не наблюдается [6]. Лишь у 79,0% больных с простыми метафизарными переломами и у 40,0-50,0% больных со сложными внутрисуставными переломами достигаются хорошие анатомические и функциональные результаты лечения [3,7,11,12].

Неудовлетворительные результаты лечения обусловлены развитием асептического некроза наружного мышца, вторичным смещением и несращением костных фрагментов, формированием гетеротопических оссификатов дегенеративными изменениями структур плечелоктевого и плечелучевого сустава вследствие травматичных репозиционных манипуляций и длительного обездвиживания поврежденной конечности [1,4,5].

В результате длительного периода компенсаторной реиннервации у 3,2-6,4% больных с сопутствующим повреждением лучевого и (или) локтевого нервов развивается атрофия мышц и контрактура суставов кисти [9,10].

Таким образом, совершенствование методов хирургического лечения больных с переломами дистального сегмента плечевой кости является актуальной проблемой.

Цель настоящей работы: улучшение результатов лечения пострадавших с около- и внутрисуставными переломами дистального сегмента плечевой кости путем выполнения открытой репозиции и остеосинтеза с применением стягивающих скоб, тендопластики мышц разгибателей пальцев у больных с травмой лучевого нерва.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 45 больных с повреждениями дистального сегмента плечевой кости. Из них у 8 (17,8%) пострадавших были околоуставные переломы, в т.ч. у 1 (12,5%) больной 19 лет – отрыв медиального надмыщелка. В 7 (87,5%) случаях (у 3 детей в возрасте 10-14 лет и у 4 больных в возрасте 18-31 год) наблюдались метафизарные переломы (A2 – 4 наблюдения, A3 – 3 наблюдения).

8 (17,8%) из 45 больных лечились с неполными внутрисуставными переломами. Переломы латерального мыщелка (тип B1) были у 4 (50,0%) больных, переломы медиального мыщелка (тип B2) – в одном случае, и у 3 (37,5%) больных были фронтальные переломы (тип B3).

У 29 (64,4%) пострадавших в возрасте 20-38 лет выявлены полные внутрисуставные повреждения, в т.ч. двое больных были госпитализированы с вторичным смещением костных отломков через 1-2 месяца после остеосинтеза и один больной – с ложным суставом после неэффективного консервативного лечения. Переломы типа C1 были у 15 (51,7%) больных, метафизарные оскольчатые переломы (тип C2) – в 12 (41,4%) случаях и 2 (6,9%) больных лечились с полными внутрисуставными оскольчатыми переломами (тип C3). У двух больных с переломами типа C2 имел место клинический симптомом комплекс повреждения лучевого нерва (висящая кисть, слабость разгибателей, ограничение отведения I пальца), и в одном случае, помимо моторного дефицита мышц иннервируемых лучевым нервом, была нарушена чувствительность на ulnarной стороне кисти, слабость разгибателей IV-V пальцев.

У больных с подозрением на перелом дистального сегмента плечевой кости выполняли обезболивание (50,0 мг раствора трамала внутримышечно, проводниковая блокада 1,0 раствором новокаина). Имобилизацию осуществляли транспортной шиной Крамера, либо повязкой Блаунта. Больным с сопутствующим повреждением лучевого (и локтевого) нерва дополнительно накладывали гипсовую лонгету на предплечье и кисть, с выведением кисти в функциональное положение.

Через 12-48 часов после травмы бригада опытных врачей выполняла открытую репозицию и остеосинтез поврежденной плечевой кости. Анестезиологическое пособие у детей осуществлялось с использованием масочного наркоза, у взрослых – с использованием проводниковой анестезией.

Операцию выполняли в положении больного на операционном столе на спине, поврежденную конечность укладывали на живот.

У единственной больной с переломом медиального надмыщелка из хирургического доступа не более 3,0 см в проекции надмыщелка была выполнена репозиция, костный фрагмент фиксирован временной спицей, а затем наложили S-образную скобу с защитной ножкой, временная спица была удалена. Иммобилизация поврежденной конечности осуществлялась повязкой Блаунта в положении сгибания в локтевом суставе 90°. Качательные движения (сгибание-разгибание) 5° в локтевом суставе разрешены через 3 суток после операции.

У 2 больных с надмыщелковыми переломами типа A2 и A3 открытая репозиция костных отломков и остеосинтез с использованием Y-образной пластины были осуществлены из хирургического доступа по Campbrell. После операции иммобилизация поврежденной конечности в положении сгибания 90° повязкой Блаунта продолжалась в течение 5 недель с постепенным увеличением амплитуды движений (сгибание-разгибание) с 10° до 70°.

У ребенка 10 лет с надмыщелковым переломом типа A2 костные фрагменты были сопоставлены в анатомически правильном положении закрыто с помощью аппарата Г.А. Илизарова под интраоперационным рентгенологическим контролем.

В трех случаях (у двух детей и одного взрослого больного) после неэффективных попыток закрытой репозиции с использованием аппарата Г.А. Илизарова из заднего доступа по Farabeuf костные отломки были сопоставлены и фиксированы S-образными скобами с эффектом памяти формы.

У одного больного при переломе типа A2 с кривой плоскостью излома костные отломки фиксированы двумя 2,0 мм спицами Киршнера, проведенными через мышелку интрамедуллярно. Обвивное шинирование осуществлено кольцевидной скобой с эффектом памяти формы. После операции иммобилизация осуществлялась повязкой Блаунта в течение 3 недель с постепенным увеличением амплитуды движений.

У 4 (8,9%) больных с неполными внутрисуставными переломами латерального мышелка (тип V1) открытую репозицию осуществляли из передне-наружного доступа, достигая области перелома между передним краем плечелучевой мышцы и наружным краем двухглавой мышцы. После репозиции в одном случае остеосинтез выполнен с использованием аппарата Г.А. Илизарова. У больной 20 лет с ожирением I степени отломки фиксировали тремя стягивающими винтами, внешняя иммобилизация осуществлялась гипсовой шиной в течение 2 месяцев.

У двух больных поперечную фиксацию костных отломков выполняли винтом, проведенным через мышелок и блок. Дистальный и проксимальный костные отломки фиксировали S-образной стягивающей скобой с защитной ножкой. Защитную ножку проводили через мышелок снизу вверх, а на костный стягивающий элемент скобы располагали по отношению к плоскости перелома под углом 90°. После операции конечность фиксировали повязкой Блаунта.

Больная с неполным внутрисуставным переломом медиального мышелка была госпитализирована в нашу клинику через 1,5 месяца после остеосинтеза костных фрагментов винтами в связи с вторичным смещением

костных отломков, деформацией ямки локтевого отростка и венечной ямки. С целью восстановления движений в локтевом суставе из транслокранового доступа выполнен реконструктивный остеосинтез. Медиальный мышелок выделяли из рубцов, проводили надмышцелковую коррегирующую остеотомию, локтевую и венечную ямки освобождали от рубцов. Для фиксации костных отломков были использованы два стягивающих винта, проведенные через мышелки и блок, и стягивающая скоба с защитной ножкой. Иммобилизация гипсовой шиной продолжалась в течение 2 недель, затем в течение 6 недель с использованием повязки Блаунта.

У 3 (6,7%) больных с фронтальными переломами после открытой репозиции головчатое возвышение фиксировали двумя стягивающими скобами с защитной ножкой. Иммобилизацию выполняли с использованием повязки Блаунта.

Из 29 (64,4%) пострадавших с полными внутрисуставными переломами (тип C) лишь у двух больных открытая репозиция и фиксация костных отломков выполнены из внутреннего и наружного доступов. В связи с недостаточным визуальным контролем качества репозиции, техническими сложностями установки фиксирующих конструкций у остальных 27 больных остеосинтез выполнен из транслокранового доступа.

Фиксация костных фрагментов с использованием Y-образной пластины и стягивающих винтов была принята у 5 (17,2%) из 29 больных (3 наблюдения – перелом типа C1, 2 наблюдения – перелом типа C2). В первую очередь устанавливали стягивающий винт (винты) для фиксации мышелков и блока, затем устанавливали пластину. При необходимости дополнительную межфрагментарную компрессию дистального и проксимального костных отломков выполняли дополнительным стягивающим винтом. Остеосинтез локтевого отростка выполняли винтом. Иммобилизацию с использованием повязки Блаунта продолжали в течение 4-6 недель.

В 1 (3,5%) случае при переломе типа C1 фиксация костных фрагментов была выполнена тремя стягивающими винтами. Один винт устанавливали поперечно через мышелки и блок, двумя винтами внутренний и наружный мышелки фиксировали к проксимальному костному отломку плечевой кости. Иммобилизация гипсовой шиной осуществляли в течении 1,5 месяцев.

У 4 (13,8%) больных с переломами типа C1 остеосинтез выполнен с использованием аппарата Г.А. Илизарова.

У 2 (6,9%) больных поперечную фиксацию мышелков и блока осуществляли двумя спицами Киршнера, а продольное шинирование дистального и проксимального костных фрагментов выполнено 2,0 мм спицами Киршнера (проведенными через медиальный и лате-

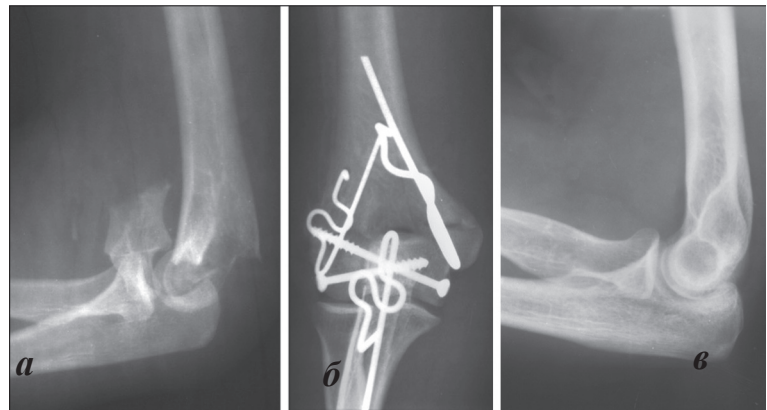


Рис. 1. Фото рентгенограмм больного Г., 28 лет, с полным оскольчатый внутрисуставным (тип C2) переломом дистального сегмента плечевой кости: а – до операции; б – через 3 суток после операции; в – результат остеосинтеза через 4 года (конструкции были удалены через 8 месяцев после операции).

ральный мышелки в интрамедуллярный канал плечевой кости) и двумя S-образными скобами с эффектом памяти формы. У 17 (58,6%) из 29 больных с переломами типа С для поперечной фиксации мышелков и блока использовали винты (винт), центральный и дистальный костные фрагменты фиксировали скобами с эффектом памяти формы (рис. 1).

В процессе операции в первую очередь выполняли репозицию суставных костных отломков, через мышелки и блок устанавливали стягивающий винт (винты). Межфрагментарную компрессию и фиксацию мышелков и проксимального костного отломка выполняли с использованием стягивающих скоб с защитной ножкой. Небольшие по величине костные фрагменты укладывали в анатомически правильном положении и фиксировали омегаобразными скобками, на костный элемент которых прижимал костный фрагмент, предотвращая его от смещения. У больных с косою плоскостью излома, проходящей через мышелок на диафиз плечевой кости, с целью обвивного шинирования использовали скобу эллипсоидной формы. Локтевой отросток фиксировали (по принципу Zuggurtung) стягивающей скобой с защитной ножкой.

У двух больных с клиническими проявлениями повреждения лучевого нерва в процессе ревизии было выявлено сдавление нерва в мышечно-фиброзном канале на уровне его перехода на переднюю поверхность (аркада Форнера). У одной больной было сдавление лучевого и локтевого нервов.

Для профилактики развития контрактуры суставов кисти и атрофии мышц после завершения операции остеосинтеза выполняли тендопластику мышц разгибателей кисти. Из дополнительного доступа в средней трети предплечья выделяли и отсекали от места прикрепления к лучевой кости круглый пронатор, который и подшивали к длинному и короткому разгибателям кисти. Имобилизация съемной гипсовой шиной проводилась в течение 8 недель. Больным назначали электростимуляцию, лечебную физкультуру, массаж кисти, электрофорез прозерина, витаминотерапию.

Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты остеосинтеза оценивали по балльной системе Мейо с учетом интенсивности боли, степени стабилизации костных фрагментов, объема движений и возможности самообслуживания.

У всех 8 (17,8%) больных с околосуставными переломами костные фрагменты срослись в анатомически правильном положении через 4-6 недель после операции. У одного больного после остеосинтеза с применением аппарата Г.А. Илизарова и стягивающих скоб в связи с повторяющимся воспалением мягких тканей в области спиц аппарат был демонтирован через 2,5 недели. Воспалительный процесс купировали в условиях стационара, иммобилизация продолжена в повязке Блаунта. Ближайший результат лечения признан удовлетворительным (табл. 1).

Через 4 месяца после остеосинтеза Y-образной пластиной больной с переломом типа А3 предъявлял жалобы на боли в области наружного мышелка при движениях, ограничение разгибания (150°). Пластина была удалена, проведен курс физиотерапевтического лечения с применением импульсной магнитотерапии, лазеротерапии низкой интенсивности, подводный массаж, лечебная физкультура. Через 3 недели движения были восстановлены, болевой синдром при физических нагрузках купирован. Ближайший результат лечения признан удовлетворительным.

У двух больных с неполными внутрисуставными переломами после остеосинтеза винтами сращение было достигнуто лишь в одном случае через 2 месяца после операции. В течение 3 недель в связи с постиммобилизационной контрактурой (сгибание - 90°, разгибание - 130°) назначено восстановительное лечение. Пациентка выписана к труду по ее настоятельной просьбе, с ограничением двигательной функции в локтевом суставе (сгибание - 60°, разгибание - 150°). Результат лечения оценен, как удовлетворительный.

У больной с несостоятельным остеосинтезом винтами после реконструктивного остеосинтеза сращение костных отломков достигнуто через 2 месяца, объем движений в поврежденном суставе восстановлен через 5 месяцев после повторной операции (табл. 1).

У больного с фронтальным переломом (тип В3) костные фрагменты через 5 недель после остеосинтеза стягивающими скобами срослись в анатомически правильном положении, однако, в связи с ограничением сгибания (60°) результат лечения был признан удовлетворительным.

У 5 больных с неполными внутрисуставными переломами (в одном случае после чрескостного остеосинтеза и у 4 больных после остеосинтеза с применением стягивающих скоб) к моменту сращения костных фрагментов через 1-1,5

Таблица 1

Ближайшие результаты лечения пациентов с переломами дистального сегмента плечевой кости

Тип перелома	Метод остеосинтеза	Результаты лечения						Всего	
		хороший		удовлетворительный		неудовлетворительный			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тип А около-суставной	накостный	1	50,0	1	50,0	-	-	2	100,0
	чрескостный	1	100,0	-	-	-	-	1	100,0
	с применением стягивающих скоб	4	80,0	1	20,0	-	-	5	100,0
Итого		6	75,0	2	25,0	-	-	8	100,0
Тип В неполный внутрисуставной	винтами	-	-	1	50,0	1	50,0	2	100,0
	чрескостный	1	100,0	-	-	-	-	1	100,0
	с применением стягивающих скоб	4	80,0	1	20,0	-	-	5	100,0
Итого		5	62,5	2	25,0	1	12,5	8	100,0
Тип С полные внутрисуставные	накостный	3	60,0	2	40,0	-	-	5	100,0
	винтами	-	-	-	-	1	100,0	1	100,0
	чрескостный	3	75,0	1	25,0	-	-	4	100,0
	с применением стягивающих скоб	18	94,7	1	5,3	-	-	19	100,0
Итого		24	82,7	4	13,8	1	3,5	29	100,0

месяца объем движений был восстановлен в пределах функциональной нормы и через 3-7 дней больных выписывали к труду.

У 29 (64,4%) больных с полными внутрисуставными переломами остеосинтез винтами, выполненный в 1 (3,5%) случае, оказался несостоятельным. Через 3 месяца после операции сращение костных отломков отсутствовало, и больной была выполнена повторная опе-

рация (реконструктивный остеосинтез и костная пластика).

У 3 (60,0%) больных результаты накостного остеосинтеза Y-образными пластинами признаны хорошими. Костные отломки срослись через 2,5 месяца без смещения, объем движений в локтевом суставе был восстановлен полностью. У 2 (40,0%) больных с переломами типа С2 через 3 недели восстановительного лечения сохранялась контрактура (разгибание – 140°, сгибание – 90°). Больные предъявляли жалобы на боли в области мышечков плечевой кости. Фиксирующие конструкции были удалены с последующей иммобилизацией повязкой Блаунта в течение 2,5 недель. Проведен курс реабилитационного лечения в условиях стационара, в результате которого активное разгибание восстановлено до 160°, сгибание – до 60°.

Ближайший результат чрескостного остеосинтеза в 1 (25,0%) случае из 4 (13,8%) признан удовлетворительным. В связи с повторяющимся воспалением мягких тканей в области спиц аппарат Г.А. Илизарова был демонтирован через 7 недель после операции, иммобилизация продолжена гипсовой шиной. Сращения костных отломков удалось достичь через 3,5 месяца после травмы. Несмотря на комплексное реабилитационное лечение, сохранялось ограничение движений в локтевом суставе (сгибание – 90°, разгибание – 150°, пронация и супинация – 80°).

У 3 (75,0%) больных сращение костных отломков достигнуто через 2,5 месяца после операции. Аппарат Г.А. Илизарова демобилизовали и через 2 недели больные были выписаны к труду с полным восстановлением функций поврежденного сустава.

Из 19 (65,5%) больных с переломами типа С, оперированных с применением фиксаторов с эффектом памяти формы, в 1 (5,3%) случае, у больного с переломом типа С3, костные фрагменты срослись в анатомически правильном положении через 3 месяца после операции, однако, полностью восстановить объем движений поврежденного сустава не удалось (разгибание – 160°, сгибание – 70°, супинация – 80°, пронация – 75°). У 18 (94,7%) больных результаты лечения оценены как хорошие. У 15 больных сращение костных отломков и полное восстановление функции поврежденного сустава было достигнуто через 2,5-3 месяца после операции. У пострадавших с сопутствующим ушибом и сдавлением лучевого (и локтевого в одном случае) нерва меры, направленные на скорейшее восстановление моторной функции мышц, позволили избежать развития дегенеративно-трофических расстройств, достичь сращения костных отломков через 3-3,5 месяца и восстановления функции через 4-5 месяцев после операции.

Отдаленные (в сроки 1-5 лет) результаты лечения изучены у 16 (35,6%) больных, лечившихся с применением традиционных методов остеосинтеза, и у 29 (64,4%) больных после остеосинтеза с использованием стягивающих скоб с эффектом памяти формы.

Самыми неблагоприятными оказались последствия остеосинтеза винтами, в т.ч. у 2 больных, оперированных повторно. Сохранялось ограничение движений в локтевом суставе (активное сгибание – 80°, пассивное – 60°, разгибание – 160°/170°, супинации и пронация – 80°). При изучении рентгенограмм венечный отросток в виде острого «клюва», вершина которого обращена медиально, интенсивность тени параартикулярных тканей была повышена в большей степени в переднем отделе, имелись единичные оссификаты до 2,0-3,0 мм, прозрачность в области локтевой и венечной ямок была снижена, края ямок неровные. Клинические и рентге-

нологические симптомы свидетельствовали о развитии посттравматического деформирующего артроза. Отдаленные результаты лечения признаны неудовлетворительными.

4 (25,0%) больных после остеосинтеза пластинами предъявляли жалобы на боли в области медиального мышечка, парестезию в зоне иннервации лучевого нерва. У трех из них был отек в области локтевого отростка. Ограничение объема движений в пределах 10° от функциональной нормы. Рентгенологически определялось усиление тени параартикулярных тканей с включениями оссификатов в заднем отделе локтевого сустава. После удаления металлоконструкций и курса реабилитационного лечения через 2-2,5 недели боли, явления неврита лучевого нерва были купированы. Результаты лечения признаны удовлетворительными.

Накостные пластины обеспечивают прочную фиксацию костных отломков, однако необходимость скелетирования мышечков (особенно латерального), воздействие массивных конструкций на мягкие ткани при движениях в локтевом суставе провоцируют развитие дегенеративно-дистрофических процессов в плечелоктевом, плечелучевом суставах, что требует удаления металлоконструкций после сращения костных отломков [].

У 3 (10,3%) из 29 больных после остеосинтеза с использованием фиксаторов с эффектом памяти формы (2 больных с переломами типа С3, один – типа А3), в т.ч. в одном случае в комбинации с аппаратом Г.А. Илизарова отдаленные функциональные результаты оценены как удовлетворительные. Больные испытывали умеренную боль при максимальных сгибании, разгибании, пронации и супинации. Рентгенологически определялся субхондральный склероз, костные разрастания в области наружного мышечка, умеренное сужение рентгеновской суставной щели плечелучевого и плечелоктевого суставов, усиление интенсивности тени параартикулярных тканей.

26 (89,7%) больных жалоб не предъявляли, функциональных нарушений, признаков дегенеративно-дистрофического процесса не выявлено.

Итак, неудовлетворительные отдаленные результаты лечения поврежденных дистального сегмента плечевой кости были при использовании после остеосинтеза внешней иммобилизации с полным обездвиживанием локтевого сустава сроком более 3 недель, повторных операциях после несостоятельного остеосинтеза и при несвоевременном удалении массивных конструкций.

Таким образом, применение методов остеосинтеза, не обеспечивающих раннее восстановление функции локтевого сустава, приводит к рубцеванию околоустьевых тканей, развитию гетеротопических оссификатов, контрактур. Функциональные результаты восстановительных операций существенно ниже результатов первичного стабильного остеосинтеза. При полных внутрисуставных переломах (тип С) чрезокрановый доступ обеспечивает оптимальные условия для манипуляций по репозиции и фиксации костных отломков. Применение малогабаритных стягивающих скоб с эффектом памяти формы для остеосинтеза костных отломков у больных с переломами дистального сегмента плечевой кости обеспечивает межфрагментарную компрессию костных отломков до их сращения, исключает травматизацию мягких тканей при движениях в локтевом суставе. У пострадавших с сопутствующим повреждением лучевого нерва выполнение тендопластики мышц разгибателей кисти профилактирует развитие атрофии мышц и контрактур суставов кисти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабовников А.В. Диагностика и лечение переломов костей, образующих локтевой сустав: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 27 с.
2. Дементьев Е.З., Кириллова М.Е. Рентгенодиагностика переломов костей локтевого сустава // Радиология – практи-

ка. – 2009. – №1. – С.14-24.

3. Зоря В.И., Бабовников А.В. Повреждения локтевого сустава: рук-во. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 464 с.

4. Меркулов В.Н., Дюпохин А.И., Дусейнов Н.Б. Лечение тяжелых многооскольчатых переломов дистального отдела плечевой кости у подростков // Вестник травматологии и

ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – №3. – С.20-22.

5. Миланов Н.О., Зелянин А.С., Симаков В.И. Реконструкция дистального отдела плечевой кости при нерасщепившихся и неправильно сросшихся внутрисуставных переломах с использованием надкостно-кортикальных имплантатов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – №2. – С.49-53.

6. Науменко Л.Ю., Носивец Д.С. Оперативное лечение пациентов с переломами дистального метаэпифиза плечевой кости методом комбинированного остеосинтеза // Травматология и ортопедия России. – 2009. – №1. – С.16-20.

7. Haasper C., Jagodzinski M., Krettek C., Zeichen J. Hinged external fixation and closed reduction for distal humerus fracture // Archives of orthopaedic and Trauma surgery. – 2006. – Vol. 126. №3. – P.188-191.

8. Ji F., Tong D., Tang H., Cai X., et al. Minimally invasive

percutaneous plate osteosynthesis (MIPPO) technique applied in the treatment of humeral shaft distal fractures through a lateral approach // International orthopaedics. – 2009. – №33. – P.543-547.

9. Kraus E., Harstall R., Borisch N., Weber D. Primärer endoprothescher Ellbogelenersatz bei komplexen intraartikulären distalen // Unfallchirurg. – 2009. – Vol. 112. №8. – P.692-698.

10. Partenheimer A., Voigt C., Lill H. Versorgungsstandards bei distalen Humerusfrakturen im Erwachsenenalter // Obere Extremität. – 2006. – Vol. 1. №1. – P.89-97.

11. Patton M.S., Johnstone A.J. The role of total elbow arthroplasty in complex distal humeral fractures // European Journal of trauma and emergency surgery. – 2008. – Vol. 34. №2. – P.99-104.

12. Rueger J.M., Janssen A., Barvencik F., Briem D. Distale Humerusfraktur // Unfallchirurg. – 2005. – Vol. 108. – P.49-58.

Информация об авторах: 654034, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Шестакова, 14, e-mail: imtamed@mail.ru;

Сыгин Лев Владимирович – проректор по науке, к.м.н.; Цыганов Анатолий Арсентьевич – заведующий отделением; Агафонов Николай Евгеньевич – врач травматолог-ортопед; Петряков Михаил Николаевич – врач травматолог-ортопед; Поляков Дмитрий Вячеславович – врач-травматолог

© КРИВИГИНА Е.В., ЖИГАЕВ Г.Ф., ЛУДУПОВА Е.Ю. – 2010.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕЭРОЗИВНОЙ ФОРМОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Е.В. Кривигина, Г.Ф. Жигаев, Е.Ю. Лудупова

(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, г.Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

Резюме. Представлены данные рандомизированного контролируемого исследования двух групп больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: 1 группа (n=40) получала рабепразол 20 мг 1 раз в сутки, 2 (n=40) – омепразол 20 мг 2 раза в сутки. Уже на 3 день приема рабепразола существенно снизилась частота эпизодов болей в левой половине грудной клетке некоронарогенного характера, повысилась толератность к нагрузке. Чувствительность теста с рабепразолом составила 81,6%, специфичность – 80,6%, а теста с омепразолом – 73,5% и 77,4% соответственно.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, внепищеводные проявления, пищеводные проявления, рабепразол, омепразол.

ESTIMATION OF TREATMENT EFFICACY OF PATIENTS WITH NOT EROSIIVE FORM OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

E. V. Krivigina, G. F. Zhigaev, E. Y. Ludupova

(Republican Hospital, Ulan-Ude)

Summary. The analysis of estimation of treatment efficacy of patients with not erosive form of gastroesophageal reflux disease is presented.

Key words: reflux, extraesophageal manifestations, esophageal manifestation.

Проводящиеся в мире эпидемиологические исследования свидетельствуют: распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), включая ее неэрозивную форму (НЭРБ), сохраняется стабильно высокой на протяжении последних десятилетий – заболевание обнаруживается приблизительно у 2/5 взрослого населения. Во всяком случае, именно до 40% лиц в популяции периодически беспокоит изжога и другие, обусловленные ГЭРБ, симптомы. В США, например, 44% жителей хотя бы 1 раз в месяц испытывают изжогу, у 7% она регистрируется ежедневно, причём, не менее 30% взрослого населения вынуждены раз в месяц или чаще принимать антациды. Что касается эрозивной формы ГЭРБ, то её частота в популяции составляет около 3-4%. При этом среди всех лиц, подвергнутых эндоскопическому исследованию, эрозивный рефлюкс-эзофагит диагностируется у 6-12% [1,2,4]. Отечественная статистика аналогично указывает на высокую частоту заболевания. В целом распространенность заболевания среди взрослого населения России колеблется в пределах от 40 до 60%, причём у 45-80% больных обнаруживается рефлюкс-эзофагит [3,5,6].

Типичными симптомами ГЭРБ являются изжога и отрыжка кислым содержимым, позволяющие в по-

давляющем большинстве случаев заподозрить заболевание. Однако у части больных клиническая картина может быть не типичной, при этом выделяют, так называемые внепищеводные или супраэзофагеальные ее проявления (табл. 1). Подобный вариант течения болезни часто недооценивается врачами, что подчас приводит к ошибкам в диагностике и малоэффективному лечению.

Некоронарогенные боли в грудной клетке (НКБГ) являются одним из наиболее частых внепищеводных клинических проявлений (ГЭРБ) [7,8]. В последние 30 лет были подвергнуты серьёзному изучению взаимосвязи между патологическими процессами верхних отделов пищеварительного тракта и нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Было установлено, что заброс кислого желудочного содержимого является причиной различных внепищеводных проявлений, развитие которых более вероятно у лиц с ранее установленным диагнозом ГЭРБ. По данным эпидемиологических исследований распространенность НКБГ в популяции составляет от 23 до 33% [9,10]. НКБГ характеризуются приступами болей за грудиной стенокардического характера у больных, у которых тщательное кардиологическое обследование не выявило патологии [4,11,12].

Пищеводные и внепищеводные проявления ГЭРБ

Пищеводные	Внепищеводные
- Изжога - Регургитация - Одинофагия - Дисфагия - Боль в эпигастрии	1) <i>Кардиальный синдром</i> - Некоронарогенные боли - Нарушение ритма сердца
	2) <i>Бронхопульмональный синдром</i> - Неаллергическая астма (бронхоспазм) - Бронхит (хронический кашель) - Аспирационная пневмония
	3) <i>Отоларингологический синдром</i> - Хронический фарингит - Хронический ларингит (в том числе, дисфония) - Ларингоспазм - Globus hystericus (ощущение инородного тела в глотке) - Полипы голосовых связок и другие новообразования гортани - Хронический средний отит
	4) <i>Стоматологический синдром</i> - Эрозии эмали зубов - Кариес - Пародонтит - Стоматит (поражение слизистой)

Для установления возможной патогенетической взаимосвязи жалоб со стороны сердечно-сосудистой

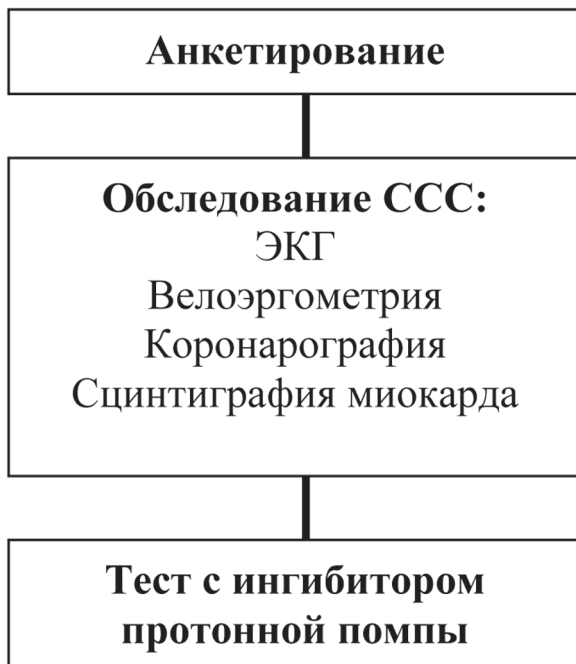


Рис. 1. Диагностика кардиальных проявлений ГЭРБ.

системы (ССС) с ГЭРБ, помимо стандартных методов диагностики последней (ЭГДС, суточная рН-метрия), необходимо дополнительно использовать специальные

Таблица 1

методики. В том числе, анкетирование (анкета для больных, дающая возможность выявить взаимосвязь между ГЭР, ГЭРБ и ее внепищеводными проявлениями). Помимо этого для исключения ишемической болезни сердца больным выполняют нагрузочные тесты (велоэргометрия, проба на тредмиле), коронарографию, позволяющую убедиться в отсутствии морфологических изменений в венечных сосудах сердца и радиоизотопного исследования перфузии миокарда (рис. 1).

Кроме того, учитывают ряд клинических нюансов болевого синдрома (табл. 2).

Недостаточно изученным остаётся механизм, объясняющий, почему воздействие кислоты на слизистую оболочку пищевода ощущается одними больными как изжога, а другими как боль в грудной клетке [13]. Известно, что часть больных с НКБГ предъявляют жалобы как на изжогу, так и на ретростеральные боли.

Однако проведённые исследования продемонстрировали что среди всех больных с НКБГ, у которых были выявлены нарушения при эндоскопии и/или при проведении 24-часовой рН-метрии пищевода, около 80% положительно отвечают на мощное антирефлюксное лечение [14,15]. Это позволяет предположить ГЭРБ в качестве наиболее вероятной причины возникающих у них болей в грудной клетке.

Вместе с тем диагноз внепищеводных проявлений ГЭРБ часто вызывает затруднения. Даже если проводилось всестороннее инструментальное обследование, практически невозможно полностью исключить вероятность диагностических ошибок, поскольку чувствительность и специфичность большинства применяемых методов не слишком высоки. Именно поэтому для выявления внепищеводных проявлений ГЭРБ признана необходимость использования суточной рН-метрии с оценкой эффективности лечебного эффекта антисекреторных средств, или проведение теста с ингибитором протонной помпы (ИПП). Суть последнего состоит в попытке купировать изжогу (основной симптом ГЭРБ) путём назначения ИПП в виде диагностики *ex juvantibus*. Поскольку для данной группы препаратов характерен быстрый, выраженный, стабильный и продолжительный антисекреторный эффект, то в случае успешного проведения теста делается вывод, что купированные симптомы были индуцированы ГЭР. Таким образом, появляется возможность в дальнейшем подтвердить или опровергнуть диагноз ГЭРБ.

В настоящее время ИПП занимают лидирующие позиции в терапии кислотозависимых заболеваний. Начало их широкого использования было положено после того, как были продемонстрированы клинические преимущества данной группы лекарственных средств над H_2 -блокаторами. Так, по данным метаанализа 33

Таблица 2

Дифференциальный диагноз болевого синдрома при ИБС и ГЭРБ

Признаки	ИБС, стенокардия	ГЭРБ
Локализация	За грудиной или в области сердца, иррадирует в шею, челюсть, спину, левую руку	
Характер болей	Сжимающие, давящие, жгучие, ощущение тяжести за грудиной	Жгучие, иногда сжимающие, раздражающие.
Продолжительность болей	От 1-3 до 20 мин.	Различная
Боли провоцируют	Физическая и эмоциональная нагрузка, холод.	Переизбыток, кислая и острая пища, горизонтальное положение тела
Боли купируют	Покой, нитраты	Изменение положения тела, антисекреторные препараты, антациды
Сопутствующие симптомы	Страх, тревога, одышка, тошнота	Иногда изжога, отрыжка, дисфагия

рандомизированных исследований, ИПП способствовали достижению клинической ремиссии и улучшению качества жизни у 83% больных ГЭРБ, тогда как H_2 -блокаторы и плацебо у 60% и 27% соответственно [15,16].

Шкала оценки выраженности симптомов (по Лайкерту)

Количество баллов	Выраженность симптома	Описание выраженности симптома
0 баллов	Отсутствует	Отсутствуют
1 балл	Слабая	Можно не замечать, если не думать
2 балла	Умеренная	Не удается не замечать, но не нарушает дневную активность или сон
3 балла	Сильная	Нарушает дневную активность или сон
4 балла	Очень сильная	Значительно нарушает дневную активность или сон

При выборе ИПП для проведения теста следует отдавать предпочтение наиболее быстродействующим и эффективным средствам, поскольку это сократит время диагностического поиска и обеспечит более высокую чувствительность всего исследования [18,19].

Цель исследования: данная работа посвящена анализу данных литературы и результатов собственных клинических наблюдений по изучению распространенности, особенностей диагностики и лечения внепищеводных кардиальных проявлений ГЭРБ.

Материалы и методы

В проведенном нами собственном исследовании, посвященном сравнительной оценке эффективности рабепразола и омепразола в условиях диагностического теста у больных ГЭРБ, ассоциированной с НКБГ, приняли участие 80 больных, от которых было получено письменное информированное согласие. Больных беспокоили боли в трудной клетке, возникающие не менее 3-х раз в неделю, генез которых оставался неясен, в том числе после всестороннего кардиологического обследования, включавшего велоэргометрию, коронарографию и скинтиграфию миокарда с Технецием 99m тетrafosмином.

Поражение слизистой оболочки пищевода выявлялось с помощью эзофагогастродуоденоскопии, проводимой вслед за 24-часовой рН-метрией пищевода. Наличие эрозивного эзофагита, обнаруженного при ЭГДС и/или отклонений, выявленных при 24-часовой рН-метрии пищевода, подтверждали наличие ГЭРБ, и такие больные относились к рефлюкс-положительным – 49 (61%) больных. При этом степень рефлюкс-эзофагита определялась в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [19], а рефлюкс, выявленный при 24-часовой рН-метрии пищевода, считался патологическим, если суммарная продолжительность рефлюкса в течение суток превышала 60 минут. Если оба метода исследования (ЭГДС и 24-часовая рН-метрия пищевода) не выявляли никакой патологии, то такие лица классифицировались как рефлюкс-отрицательные – 31 (39%) больной.

Рандомизированные на две равные группы больные получали рабепразол по 20 мг утром или омепразол по 40 мг утром течение 7 дней. Затем после периода «отмычки» в течение 1 недели, когда никто из участников исследования не получал никаких антисекреторных препаратов, больных, в отношении проводимого лечения, меняли местами (получавшим ранее омепразол назначался рабепразол и наоборот), и этот период также продолжался 7 дней. Обследуемые вели дневник, в котором ежедневно оценивали тяжесть и частоту возникновения болей в грудной клетке. Другие симптомы, такие как дневная изжога, ночная изжога, кислотная регургитация, дисфагия и одинофагия также подвергались оценке. По двум последним симптомам различие между группами было статистически не значимо ($p > 0,05$). Изжога и кислотная регургитация значимо чаще встречались в группе рефлюкс-позитивных больных ($p < 0,05$). Однако следует отметить, что и в группе рефлюкс-отрицательных больных было существенное количество лиц с изжогой: у 14 (45%) больных в дневное время и у 12 (39%) – в ночные часы. Такая изжога расценивалась нами как

функциональная [21].

Для определения степени выраженности каждого симптома использовалась шкала Лайкерта, представленная в таблице 3.

Показатель интенсивности симптомов (ПИНС) для каждого признака в отдельности рассчитывался в виде произведения выраженности симптома (в баллах по вышеуказанной шкале) на частоту повторений данного симптома в течение суток. Тест любым из назначавшихся препаратов признавался положительным, если индекс болей в грудной клетке снижался не менее чем на 50% от исходного уровня. При выполнении диагностического теста с ИПП значение ПИНС боли в грудной клетке определялось ежедневно для оценки скорости наступления эффекта.

Данные представлялись в виде относительных величин. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась в программном пакете Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходная оценка показателей интенсивности НКБГ не выявила статистически значимых различий между рефлюкс-положительными и рефлюкс-отрицательными больными ($p > 0,05$). Сравнение исходных значений ПИНС боли в грудной клетке перед началом исследования и после перекреста также продемонстрировало отсутствие значимых различий в каждой из двух групп: как среди рефлюкс-положительных, так и у рефлюкс-отрицательных больных.

В группе рефлюкс-положительных лиц на фоне приема рабепразола имела место более быстрая динамика купирования симптомов, с достижением эффекта (снижение показателя интенсивности НКБГ на $\geq 50\%$ от исходного уровня) у максимального количества – 40 (81,6%) больных – уже к третьему дню. В то время как в группе обследуемых, получавших омепразол, наилучшие результаты – 36 (73,5%) больных со снижением ПИНС боли в грудной клетке на $\geq 50\%$ от исходного

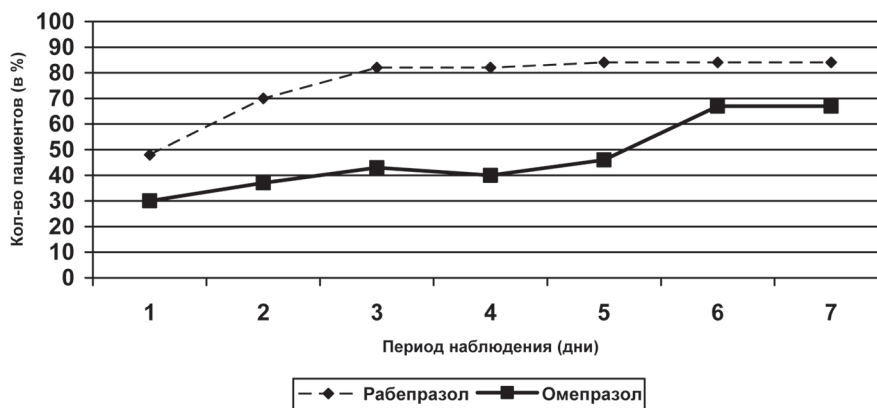


Рис. 2. Динамика купирования НКБГ у рефлюкс-положительных больных при выполнении диагностических тестов с ИПП.

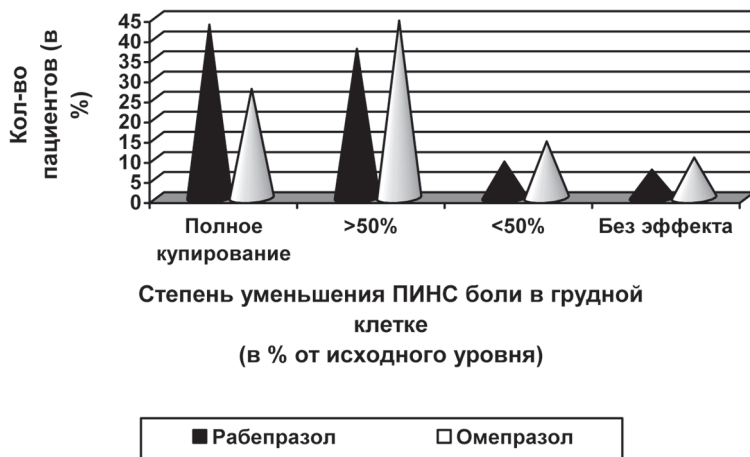


Рис. 3. Изменение интенсивности НКБГ у рефлюкс-положительных больных, (n=49) при проведении диагностических тестов ИПП ($p>0,05$).

уровня – были достигнуты только к шестому дню. При этом с 1 по 5 день проведения теста различие между двумя группами больных было статистически значимо ($p<0,05$), и только лишь к шестому дню исследования картина несколько выровнялась ($p>0,05$) (рис. 2).

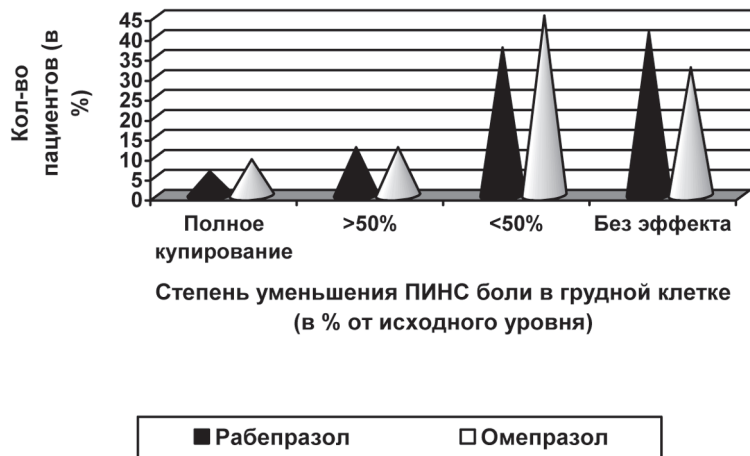


Рис. 4. Изменение интенсивности НКБГ у рефлюкс-отрицательных больных, (n=31) при проведении диагностических тестов ИПП ($p>0,05$).

Также отметим, что среди больных с положительным результатом рабепразолового теста полное купирование НКБГ имело место почти у половины – у 21

(42,9%) больного. Тогда как на фоне положительного эффекта от приёма омепразола полное разрешение болей в грудной клетке было выявлено только у 14 (28,6%) больных ($p>0,05$) (рис. 3).

В группе рефлюкс-отрицательных больных различие в динамике изменения показателя интенсивности НКБГ на фоне применения рабепразола и омепразола было статистически не значимо ($p>0,05$). У 6 (19,4%) больных был зарегистрирован положительный ответ на рабепразол, и у 7 (22,6%) больных имел место эффект от омепразола (рис. 4).

Чувствительность и специфичность теста с рабепразолом, составили 81,6% и 80,6%, соответственно. Чувствительность и специфичность теста с омепразолом, составили 73,5% и 77,4%, соответственно.

По существующей на сегодняшний день практике, больные с НКБГ, как правило, подвергаются комплексному обследованию, включающему ЭГДС, 24-часовую рН-метрию, пищеводную манометрию, различные провокационные тесты, такие как тест Берштейна и др. [22,23]. Многие из этих методов диагностики инвазивны, достаточно дороги и не в полной мере доступны. Кроме того, чувствительность этих тестов для диагностики именно обусловленных ГЭРБ болей в грудной клетке требует уточнения, поскольку сам факт наличия патологической кислотной экспозиции при проведении рН-метрии и факт обнаружения эрозивного эзофагита при проведении ЭГДС не всегда подразумевают их этиологическую роль в возникновении синдрома НКБГ. В противоположность этому, диагностический тест с ИПП обеспечивает простоту, лёгкость в использовании, высокую диагностическую точность, а также существенное снижение стоимости обследования [24].

Как было отмечено выше, в нашем исследовании у большинства больных, положительно ответивших на рабепразол в диагностическом тесте, эффект уменьшения болей в грудной клетке был выявлен уже к 3-му дню приёма препарата. В клинической практике это выгодно отличает рабепразол от других препаратов из группы ИПП при осуществлении диагностики обусловленных ГЭРБ случаев НКБГ, поскольку именно быстрое действие данного препарата позволяет сократить период времени, необходимый для установления причины болей в грудной клетке.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова О.В., Исаков В.А., Морозов С.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Болезни органов пищеварения. – 2004. – №2. – С.15-21.
- Ивашкин В.Т. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. – М., 2002. – 128 с.
- Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Методические указания. – М., 2004. – 40 с.
- Калягин А.Н. Нетипичные внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Современные проблемы гастроэнтерологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции / Под ред. А.Н. Калягина. – Иркутск: ИГМУ, 2008. – С.43-56.
- Лечение рефлюксной болезни. Отчёт о рабочей встрече в Генвале (Бельгия) // Клин. фармакология и терапия. – 2001. – №1. – С.16-21.
- Трухманов А.С., Маев И.В. Неэрозивная рефлюксная болезнь с позиций современной гастроэнтерологии: клинические особенности и влияние на качество жизни пациентов // Русский медицинский журнал. – 2004. – С.1344-1348.
- Barry O'Connor J., Provenzale D., Brazer S., et al. Economic

Consideration in the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease // A Review. Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P.3356-3364.

- Dickman R., Fass R. Noncardiac chest pain // Clinical gastroenterology and hepatology. – 2006. – Vol. 4. – P.558-563.
- Eslick G.D., Talley N.J., Young L.J., et al. Non-cardiac chest pain in the population; prevalence and impact // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 14. – P.179.
- Eslick G.D., Fass R. Noncardiac chest pain: evaluation and treatment // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 32. – P.531-552.
- Fass R., Malagon I., Schmulson M. Chest pain of esophageal origin // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 17. – P.376-380.
- Fass R. Chest pain of esophageal origin// Curr. Opin. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 18. – P.464-470.
- Fass R., Fennerty M.B., Ofman J.J., et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 115. – P.42-49.
- Fass R., Winters G.F. Evaluation of the patient with noncardiac chest pain: is gastroesophageal reflux disease or an esophageal motility disorder the cause? // Medscape. – 2001. –

Vol. 3. – P.1-7.

15. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. – 2000. – Vol. 18. – P.20-26.

16. Fock K.M., Teo E.K., Ang T.L., et al. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease; a randomized, double-blind study in urban Asia // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol.11. – P.3091-3098.

17. Galmiche J.P., Clouse R.E., Balint A., et al. Functional esophageal disorders (Review) // Gastroenterology. – 2006 Apr. – Vol. 130. №5. – P.1459-1465.

18. Heartboni across America: a Gallop Organization National Survey. – Princeton, NY: Gallop Organization, 1998.

19. Husser D., Bollmann A., Kuchne C., et al. Evaluation of noncardiac chest pain: diagnostic approach, coping strategies and

quality of life // European Journal of Pain 10 (2006). – P.51-55.

20. Nandurkar S., Tallay N.J. Epidemiology and natural history of reflux disease // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 5. – P.743-757.

21. Ofman J.J., Garinek I.M., Udani J., et al. The cost-effectiveness of the omeprazole test in patients with noncardiac chest pain // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 107. – P.219-227.

22. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M., et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P.1507-1514.

23. Stanghellini V., Cogliandro R., Cogliandro L., et al. Unsolved problems in the management of patients with gastro-oesophageal reflux disease // Digestive and Liver Disease. – 2002. – Vol. 34. – P.843-848.

Информация об авторах: 670047, Улан-Удэ, ул. Павлова 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, тел. (3012) 23-36-24, Лудупова Евгения Юрьевна – главный врач, к.м.н., Жигаев Геннадий Федорович – профессор, д.м.н., Кривигина Елена Владимировна – врач-эндоскопист.

© ВАНЯРКИНА А.С., ГОЛУБ И.Е., МАРТЫНОВИЧ Н.Н., СОРОКИНА Л.В. – 2010

АНАЛЬГЕЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ ВСЛЕДСТВИЕ ТРАВМАТИЧНЫХ РОДОВ

А.С. Ваняркина^{1,2}, И.Е. Голуб¹, Н.Н. Мартынович¹, Л.В. Сорокина¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб, кафедра педиатрии №1, зав. – д.м.н., проф. Н.Н. Мартынович; ²МУЗ «Городской перинатальный центр», гл. врач – И.В. Ежова)

Резюме. Проведено исследование эффективности анальгезии ацетаминофеном в сочетании с нефармакологическими методами обезболивания у 90 доношенных новорожденных с болевым синдромом вследствие травматичных родов. Показано, что этот способ обезболивания обеспечивает эффективную анальгезию. Об этом свидетельствует уменьшение поведенческих характеристик боли, стабильность гемодинамики и концентрация маркеров боли (кортизола и глюкозы).

Ключевые слова: новорожденный, боль, ацетаминофен, анальгезия.

ANALGESIA IN NEWBORNS WITH PAIN SYNDROME OWING TO TRAUMATIC DELIVERY

A.S. Vanyarkina^{1,2}, I.E. Golub¹, N.N. Martynovich¹, L.V. Sorokina¹

(¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk Municipal Perinatology Center)

Summary. The aim of this study was to evaluate the efficacy of analgesia with acetaminophen in combination with nonpharmacological methods in the 90 mature neonates after trauma during the birth process. We revealed that this type of analgesia provides an effective pain relief. The pain reduction was confirmed by the decrease of the behavioural pain indicators, the stable hemodynamics indices and concentration of pain markers (glycose and cortisol level).

Key words: newborn, pain, acetaminophen, analgesia.

Актуальность диагностики и лечения боли у новорожденных остается одной из значимых проблем. Многие врачи убеждены, что новорожденные дети не чувствуют боли или менее чувствительны к ней. Однако особенности системы восприятия ноцицептивных импульсов (низкий порог боли, широкие ноцицептивные поля, пересечение рецепторных полей, несовершенная антиноцицептивная система) свидетельствуют о высокой чувствительности детей данной возрастной группы к болевым раздражителям [5,7,8,10,15,16,17]. В связи с внедрением высокотехнологичных методов диагностики и лечения в неонатологической практике, внимание исследователей сосредоточилось на изучении послеоперационного болевого синдрома [1,3], обезболивания у недоношенных детей в условиях отделения реанимации новорожденных [2,4]. Однако в доступных литературных источниках нет информации об адекватной стратегии анальгезии при механическом повреждении тканей у доношенных новорожденных.

Цель работы: оценить эффективность анальгезии ацетаминофеном у новорожденных с болевым синдромом вследствие травматичных родов.

Материалы и методы

В условиях стационара соматических отделений но-

ворожденных (обсервации и физиологии) муниципального учреждения здравоохранения «Перинатальный центр» города Иркутска проведено проспективное (2005–2008 годы) контролируемое рандомизированное («метод конвертов») одноцентровое исследование. Под наблюдением находилось 120 новорожденных в раннем неонатальном периоде. Рандомизация проводилась по порядковому номеру родов. Критериями включения в исследование являлись: гестационный возраст новорожденных (>37 недель), характер родоразрешения (роды через естественные родовые пути), наличие признаков механического повреждения тканей вследствие травматичных родов (нарушение динамики родового акта, аномалии предлежания, конфликт по пуповине). Из исследования исключены дети с тяжелой асфиксией в родах (Апгар к 5-й мин после рождения <5 баллов и рН пуповинной крови <6,9), с врожденными пороками развития, признаками внутриутробной инфекции и/или с нарушением витальных функций неуточненного генеза, требующих терапии в условиях отделения реанимации новорожденных. Критерием исключения являлось также отказ матерей новорожденных от участия в исследовании.

Клинический осмотр 90 детей в первые минуты после рождения выявил ряд признаков механического повреждения тканей, косвенно указывающие на то, что

роды протекали травматично для ребенка. При этом оценка поведенческих реакций по шкале боли EDIN [6] показала наличие болевого поведения разной степени выраженности у всех детей и составила 9 [8;10] баллов. Новорожденные были разделены на две группы в зависимости от причин формирования механического повреждения, провоцирующего появление болевого синдрома: у 30 (33%) новорожденных отмечались повреждения вследствие аномалий родовой деятельности у матери (группа АД), у 60 (67%) – аномалии предлежания (АП) и конфликт по пуповине (КП). Контрольную группу составили 30 (33%) здоровых новорожденных детей без признаков болевого синдрома.

В финале диагностической программы разработан следующий алгоритм терапевтической стратегии анальгезии. Обязательным условием являлось наличие информированного согласия родителей на участие в проведении исследования, а также согласие этического комитета МУЗ «Городской перинатальный центр» г. Иркутска. У всех новорожденных сразу после рождения проводилась оценка степени выраженности поведенческих реакций по шкале EDIN. При наличии признаков болевого синдрома (EDIN > 3 баллов) начинали обезбоживание, которое включало в себя нефармакологические и фармакологические методы. Нефармакологические методы состояли из ограничения внешних раздражителей и диагностических, медицинских манипуляций, проведение инвазивных исследований с использованием 30% раствора глюкозы (per os) [9,12]. Фармакологическая коррекция боли заключалась в назначении препарата из группы НПВС (ацетаминофен). Способ введения анальгетика зависел от оценки болевого поведения (шкала EDIN) в первый час после рождения. При наличии умеренного болевого синдрома (6-10 баллов) анальгезия начиналась с введения ацетаминофена per os (15 мг/кг). При выраженном болевом синдроме (11-15 баллов) проводилось внутривенное введение ацетаминофена в разовой дозе 7,5 мг/кг [11]. В случае снижения интенсивности болевого поведения менее 10 баллов в группе новорожденных с исходно выраженным болевым синдромом (11-15 баллов) переходили на плановую анальгезию ацетаминофеном per os в стандартной дозировке (15 мг/кг) и кратности введения (через 6 ч). Эффективность анальгезии определяли, оценивая поведенческие реакции (снижение степени выраженности поведенческих маркеров боли по шкале EDIN), параметры гемодинамики (среднее артериальное давление (АДср); монитор «Nihon Kohden») через 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48, 72 ч с момента анальгезии, а также уровень нейроэндокринных показателей стресса – концентрации кортизола (иммуноферментный анализ «Стероид ИФА-кортизол-01») и глюкозы (глюкозоксидазный метод применением набора реагентов «Фотоглюкоза-2/4») в сыворотке крови через 24, 48, 72 часа. Обезболивание прекращали при оценке по шкале EDIN 0-3 балла (отсутствие боли).

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica 8.0». Проверку нормальности распределения полученных данных проводили с использованием тестов Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данных значимость различий количественных показателей в независимых группах определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни (p_U), в зависимых (связанных) группах применяли критерий Вилкоксона (p_W). За уровень статистической значимости принят $p < 0,05$. Данные представляли как медиану и 25-75% границы интерквартильного отрезка: Me [LQ; UQ].

Результаты и обсуждение

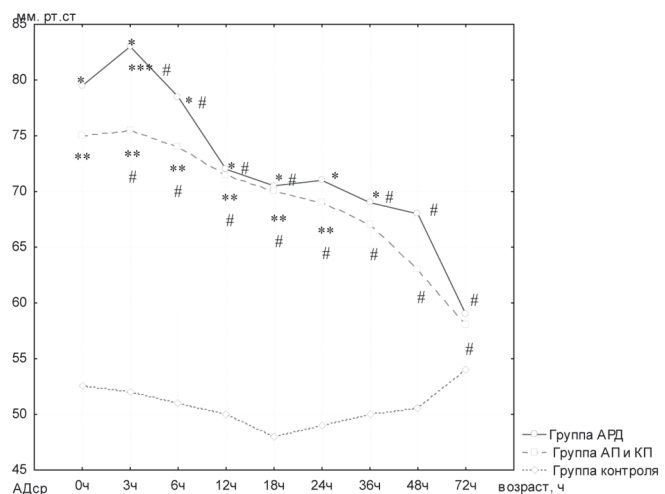
Проведенные исследования показали, что выраженное болевое поведение при рождении (EDIN > 11 баллов)

в 3 раза чаще выявлялось у новорожденных группы АД по сравнению с группой АП и КП ($p_U = 0,004$). На фоне проводимой анальгезии зафиксировано прогрессивное значимое снижение интенсивности болевого синдрома у новорожденных группы АД на 23% в течение первых 18 часов после рождения ($Z = 3,7; p_W < 0,001$). В группе АД к 24 часам жизни болевой синдром был средней интенсивности (9 [8;10] балла) и достоверно снизился на 36% ($Z = 2,5; p_W = 0,009$). В дальнейшем болевое поведение в группе новорожденных с АД продолжало существенно снижаться и к 72 часам жизни уменьшается на 59% ($Z = 4,7; p_W < 0,001$), что составило 3 [2;3] балла и свидетельствовало об отсутствии признаков боли ($p_U = 0,13$).

У новорожденных группы АП и КП к 12 часам жизни болевое поведение уменьшилось на 11% по сравнению с показателями при рождении ($Z = 4,6; p_W < 0,001$) и значимо не отличалось от группы контроля ($p_U = 0,07$). В дальнейшем болевое поведение у новорожденных данной группы продолжало прогрессивно снижаться, с полным исчезновением клинических проявлений болевого синдрома к 3 суткам жизни: EDIN 2 [1;2] балла ($p_U = 0,056$).

Таким образом, на фоне проводимой анальгезии ацетаминофеном в сочетании с нефармакологическими методами анальгезии происходило снижение степени выраженности болевого поведения. Причем более быстрое уменьшение зафиксировано в группе новорожденных с АП и КП, что связано, на наш взгляд, с исходно менее выраженным болевым синдромом при рождении в данной когорте детей. Эффективность применяемой нами анальгезии подтверждается значимой динамикой уменьшения степени боли у детей обеих групп с полным исчезновением болевого поведения к 3 суткам постнатального периода.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что после рождения у детей группы АД среднее артериальное давление (АДср) повышалось на 27 мм рт.ст. по сравнению с контрольной группой ($p_U < 0,001$), а в



Примечание: здесь и в табл. 1: * – статистически значимые различия $p < 0,05$ между группой АД и группой контроля; ** – статистически значимые различия $p < 0,05$ между группой АП и КП и группой контроля; *** – статистически значимые различия $p < 0,05$ между группой АД и группой АП и КП; # – статистически значимые различия $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом.

Рис. 1. Динамика изменения среднего артериального давления (мм рт.ст.) на этапах исследования.

группе детей с АП и КП – на 22,5 мм рт.ст. ($p_U < 0,001$) (рис. 1). Установлено, что АДср оставалось высоким у всех новорожденных с болевым синдромом (группа АД и группа АП и КП) на протяжении первых 24 часов с момента начала анальгезии. Межгрупповые отличия в показателях АДср обнаружены в первые 3 часа постнатального периода: АДср у детей группы АД было выше на 11% показателей группы АП и КП ($p_U = 0,003$).

Дальнейшие наблюдения подобных отличий не выявили. В группе новорожденных с АРД значимое снижение АДср отмечалось через 3 часа с момента начала обезболивания ($Z=3,64$; $p_w < 0,001$) и продолжалось до 18 часов жизни ($Z=2,7$; $p_w < 0,005$) с последующей стабилизацией к 24 часам постнатального периода ($Z=1,4$; $p_w=0,13$). Снижение АДср в группе АРД к началу 2-х суток (36 часов) жизни произошло на 13% ($Z=3,3$; $p_w < 0,001$), а к 48 часам жизни – еще на 4% ($Z=3,0$; $p_w=0,001$). К этому времени показатели АДср у детей группы АРД не отличались от аналогичных показателей группы контроля ($p_U=0,3$).

Динамика изменения концентрации кортизола и глюкозы у новорожденных с болевым синдромом вследствие травматичных родов

Исследуемый показатель	Группа	Этапы исследования, Ме [LQ; UQ]			
		0 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Кортизол, нмоль/л	АРД (n=30)	1156*, *** [683;1479]	923*, *** # [573;1142]	372* # [182;590]	112,5 # [83;136]
	АП и КП (n=60)	649,5** [453;948]	479,5** # [268;747,5]	216,5** # [147,5;434,5]	94 # [79;140]
	Контроль (n=30)	249,5 [187;302]	140,5# [128;164]	127 [108;163]	77,5 # [68;96]
Глюкоза, ммоль/л	АРД (n=30)	6,1 [5,6;7,1]	5,0 # [4,3;5,3]	4,8 [4,3;5,3]	3,8# [3,1;4,3]
	АП и КП (n=60)	6 [5,3;6,9]	4,5 # [4,1;5,0]	4,4 [3,9;5,0]	3,5# [3,0;4,2]
	Контроль (n=30)	3,9 [3,1;5,0]	4,35# [3,9;5,0]	4,25 [3,8;4,9]	4,05 [3,3;4,8]

В группе новорожденных с АП и КП наблюдалось значимое снижение АДср только через 6 часов от начала анальгезии ($Z=3,3$; $p_w < 0,001$) по сравнению с данными, полученными до начала лечения. Через 24 часа АДср снизилось на 8,6% ($Z=4,6$; $p_w < 0,001$). К 72 часам постнатальной жизни АДср снизилось на 13% в группе АРД ($Z=4,7$; $p_w < 0,001$) и на 8% в группе АП и КП ($Z=6,3$; $p_w < 0,001$), достигнув возрастных нормативов ($p_U=0,16$ и $p_U=0,14$ соответственно).

Стабилизация АДср у новорожденных с болевым синдромом, по нашему мнению, обусловлена тем, что нефармакологические методы воздействия блокировали трансдукцию и трансмиссию ноцицептивных стимулов путем активации нисходящих тормозных путей болевой чувствительности, что уменьшило вегетативный дисбаланс. Фармакотерапия ацетаминофеном за счет прекращения синтеза простагландинов снизило модуляцию ноцицептивных импульсов на уровне спинного мозга. Это опосредованно могло повлиять на активацию парасимпатических афферентов вегетативной нервной системы, а также на уменьшение активности ретикулярной формации. Данные изменения потенцировали усиление вагального влияния на сосудистый тонус, что сопровождалось исчезновением гипертензии у новорожденных с болевым синдромом.

Установлено (табл. 1), что значимое снижение содержания кортизола отмечено к 24 часам с момента начала обезболивания как в группе детей с АРД (на 21%; $Z=4,5$; $p_w < 0,001$), так и в группе детей с АП и КП (на 14%; $Z=6,6$; $p_w < 0,001$). В группе новорожденных с АРД концентрация кортизола превышала уровень гормона у группы АП и КП на 28% ($p_U=0,04$).

На 2-е сутки жизни отмечалось значимое уменьшение концентрации кортизола – на 51% в группе детей АРД ($Z=4,5$; $p_w < 0,001$) и на 52% в группе АП и КП ($Z=5,8$; $p_w < 0,001$). По сравнению с контрольной груп-

пой концентрация кортизола оставалась повышенной ($p_U < 0,001$). Через 72 часа с момента начала анальгезии содержание кортизола достигло референтных значений: 112,5[83;136] нмоль/л для группы детей с АРД ($p_U=0,8$) и 94[79;140] нмоль/л для группы АП и КП ($p_U=0,6$).

Снижение концентрации кортизола у новорожденных детей с болевым синдромом обусловлено анальгезирующим эффектом ацетаминофена и нефармакологическими методами лечения. Ацетаминофен, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер, по нашему мнению, обеспечил снижение модуляции боли на уровне спинного мозга, что прекратило поток импульсов в лимбическую систему головного мозга и гипоталамус. Комплексное воздействие также позволило снизить уровень ноцицептивного потока с места повреждения (нарушенная целостность ткани в родах) на всем пути его следования от периферических рецепторов до центральных структур мозга, что уменьшило проявление эфферентного стресс-ответа и тем самым обеспечило адекватную анальгезию.

При сравнительном анализе результатов показано, что исходно высокий уровень глюкозы при рождении у детей с болевым синдромом уменьшился к 24 часам с момента начала анальгезии: у детей группы АРД на 23% ($Z=4,3$; $p_w < 0,001$), группы АП и КП на 24% ($Z=6,1$; $p_w < 0,001$). При этом уровень гликемии у новорожденных с болевым синдромом не имел значимых отличий от группы контроля в указанный временной интервал ($p_U=0,08$ и $p_U=0,65$). В дальнейшем (через 48 и 72ч) концентрация глюкозы значимо не изменялась (табл. 1) и не выходила за пределы возрастных референтных величин. Мы считаем, что нормализация уровня гликемии стало результатом уменьшения реакции симпатoadренальной системы на боль (на фоне проводимой анальгезии ацетаминофеном), что снизило активированные при рождении механизмы метаболического обеспечения стресса.

Можно отметить, что анальгезия ацетаминофеном в сочетании с нефармакологическими методами обезболивания оказалась эффективной при болевом синдроме механического генеза. Это отражено в уменьшении поведенческих характеристик боли, снижении выраженности гемодинамических реакций и уровня гормональных и метаболических маркеров боли. Мы считаем, что сочетание нефармакологических методов обезболивания и терапия ацетаминофеном позволили приблизиться к мультимодальной концепции анальгезии. Нефармакологические методы обеспечили блокаду трансдукции и трансмиссии болевого импульса с места повреждения за счет активирования нисходящих тормозных путей болевой чувствительности. Ацетаминофен можно рассматривать в качестве препарата, обладающего двумя точками приложения, – на уровне спинного мозга (модуляция боли) и на уровне головного мозга (селективное подавление синтеза ПГ и влияние на бульбоспинальные нисходящие пути болевой чувствительности).

Таким образом, предложенная нами стратегия анальгезии ограничивает реализацию ноцицептивного события и является методом выбора при лечении болевого синдрома у новорожденных детей с механическими повреждениями вследствие травматичных родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жиркова Ю.В. Послеоперационное обезболивание опиоидными анальгетиками у новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – С.6-21 с.

2. Abdulkader H., Freer Y., Garry E., et al. Prematurity and neonatal noxious events exert lasting effects on infant pain behaviour // Early Hum. Dev. – 2008. – Vol. 84. №6. – P.351-355.

3. Agrawal S., Fitzsimons J., Horn V., et al. Intravenous

paracetamol for postoperative analgesia in a 4-day-old term neonate // *Pediatr. Anesth.* – 2007. – Vol. 17. – P.70-71.

4. Bartocci M., Bergqvist L., Lagercrantz H., et al. Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain // *Pain.* – 2006. – Vol. 122. №1-2. – P.109-117.

5. Davidson S., Truong H., Giesler G. Quantitative analysis of spinthalamic tract neurons in adult and developing mouse // *Comp Neurol.* – 2010. – Vol. 518. №16. – P.3193-3204.

6. Debillon T., Zupan V., Ravault F., et al. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants // *Arch. Dis. Child Neonatal.* – 2001. – Vol. 85. – P.36-41.

7. Fitzgerald M., Walker S. Infant pain management: a developmental neurobiological approach // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2009. – Vol. 5. №1. – P.35-50.

8. Fitzgerald M., Millard C., McIntosh N. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn

infants and its reversal with topical anaesthesia // *Pain.* – 1989. – Vol. 39. №1. – P.31-36.

9. Harrison D., Stevens B., Bueno M., et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 month of age: a systematic review // *Arch. Dis. Child.* – 2010. – Vol. 95. – P.406-413.

10. Loizzo A., Loizzo S., Capasso A. Neurobiology of Pain in Children: An Overview // *The Open Biochemistry Journal.* – 2009. – Vol. 3. – P.18-25.

11. Palmer G., Chen S., Smith K., et al. Introduction and audit of intravenous paracetamol at a tertiary pediatrics teaching hospital // *Anaesth. Intensive Care.* – 2007. – Vol. 35. – P.702-706.

12. Tsao J., Evans S., Meldrum M., et al. A Review of CAM for Procedural Pain in Infancy: Part I. Sucrose and Non-nutritive Sucking // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2008. – Vol. 5. – P.371-381.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: nasty-191@yandex.ru, Ваняркина Анастасия Сергеевна – ассистент, Голуб Игорь Ефимович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., Мартынович Наталья Николаевна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н., Сорокина Людмила Викторовна – доцент, к.м.н.

© БЕЛЯКОВА Н.А., МИХАЙЛОВА Д.Г., ЦВЕТКОВА И.Г., ГОРБАЧЁВА С.А., ЛЯСНИКОВА М.Б., ЕГОРОВА Е.Н. – 2010

АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ, АРТЕРИОЛЯРНЫЙ КРОВОТОК И ФАКТОРЫ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ НА НИХ ВЛИЯНИЕ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Н.А. Белякова, Д.Г. Михайлова, И.Г. Цветкова, С.А. Горбачёва, М.Б. Лясникова, Е.Н. Егорова
(Тверская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. М.Н. Калинин,
кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Белякова)

Резюме. Проведенное клинико-лабораторное обследование 137 больных СД 2 типа показало, что у 31% больных встречаются нефизиологические адаптационные реакции: переактивации и стресса. При этих реакциях отмечаются наиболее выраженные изменения в иммунологическом статусе и в уровне острофазового белка. Частота нефизиологических реакций, в основном реакции стресса, увеличивается, состояние иммунитета ухудшается, а активность воспалительного процесса усиливается при тяжёлом СД, наличии АГ, при большей давности СД и АГ, микро- и макроангиопатиях, а также при более выраженных гипергликемии и гиперхолестеринемии. Линейные скоростные показатели артериолярного кровотока у больных СД 2 типа повышены при АГ 2-3 степени, микроангиопатиях, декомпенсации заболевания и реакции переактивации.

Ключевые слова: адаптационные реакции, сахарный диабет, иммунологический статус, острофазовый белок, артериолярный кровоток, линейные скоростные показатели.

REACTIONS OF ADAPTATION, ARTERIOLARIS BLOOD FLOW AND THEIR INFLUENCE FACTORS IN DM TYPE 2 PATIENTS

N.A. Belyakova, D.G. Mikhailova, I.G. Tzvetkova, S.A. Gorbachova, M.B. Lyasnikova, E.N. Egorova
(Tver State Medical Academy)

Summary. Clinical examinations and laboratory measurements, performed in 137 diabetes mellitus (DM) type 2 patients, detected non physiological reactions of adaptation: stress and hyperactivation in 31% of patients. In these reactions mostly significant changes were detected in immunological state and in the level of stress protein. Increased frequency of non physiological reactions (mostly of stress reactions), decreased immune state, increased activity of inflammatory process were observed in hard DM, in evidence of arterial hypertension (AH), in long duration of DM and AH, micro- and macroangiopathies, in evidence of significant hyperglycemia and hypercholesterolemia. Linear speed of arteriolar blood flow is increased in patients with DM type 2 in evidence of AH degree II-III, microangiopathies, decompensation of DM and reactions of hyperactivation.

Key words: reactions of adaptation, DM (diabetes mellitus), immune state, stress protein, arteriolar blood flow, linear speed of arteriolar blood flow.

Представления об адаптационных реакциях организма в значительной мере связаны с количественно-качественной оценкой изменений лейкоцитарной формулы периферической крови. В литературе имеются данные об этих реакциях при различных заболеваниях, а также об их связях с иммунологическими сдвигами в организме [3,6]. В настоящее время не вызывает сомнений роль аутоиммунного воспаления сосудистой стенки в развитии атеросклероза, в том числе и у больных с сахарным диабетом (СД) [5,7]. Особый интерес представляет изучение адаптационных реакций организма, а также микроциркуляции у больных СД 2 типа.

Цель: уточнить состояние неспецифической резистентности организма и её взаимосвязь с гуморальным

и клеточноопосредованным звеньями иммунитета, а также изучить особенности артериолярного кровотока у больных с различными клинико-метаболическими проявлениями СД 2 типа.

Материалы и методы

Обследовано 137 больных СД 2 типа, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ «Тверская областная клиническая больница» (мужчин 7 и женщин 130; средний возраст 54,7±0,52 лет). У 68% обследованных диагностировался СД тяжёлой степени, у 87,5% была сопутствующая артериальная гипертония (АГ), при этом у 44,1% – 2 и 3 степени и у 93% – ожи-

рение и избыточная масса тела. Средняя длительность СД составила $10,4 \pm 0,56$ лет, а АГ – $12,5 \pm 0,95$ лет. Среди поздних осложнений диабета у 92,6% была полинейропатия, у 50% обследованных диагностировались микроангиопатии (начальные проявления) и у 42,6% – макроангиопатии. У большинства (76,5%) СД был декомпенсированный [1]. Так средний уровень гликемии натощак у обследованных составил $8,5 \pm 0,21$ ммоль/л; в течение дня – $9,1 \pm 0,25$ ммоль/л и HbA1c – $9,3 \pm 0,32\%$. Холестеринемия $> 4,8$ ммоль/л была обнаружена у 79,4% больных.

Всем больным было проведено клиническое обследование, включающее клинический анализ крови. Для оценки неспецифической резистентности организма рассчитывали интегральные лейкоцитарные индексы: лейкоцитарный (ЛИ), интоксикации (ЛИИ), сдвига лейкоцитов (ИСЛ), соотношения лимфоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитов и гранулоцитов (ИЛГ), общих (ОИ), соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) [4]. По процентному содержанию лимфоцитов в крови определяли типы неспецифических адаптационных реакций: тренировки (РТ) – лимфоциты 20-27%, спокойной активации (РСА) – 28-33%, повышенной активации (РПА) – 34-40%, стресса (РС) – менее 20% и переактивации (РП) – лимфоциты более 40% [2]. Первые три относятся к физиологическим, а РП и РС являются нефизиологическими реакциями.

Состояние гуморально-го иммунитета оценивали по уровню иммуноглобулинов (Ig A, G, M) в сыворотке крови, определяемых турбодиметрическим анализом. Нормальные значения составили: для IgA – $0,9-2,5$ г/л; IgG – $8,0-18,0$ г/л; IgM – $0,6-2,8$ г/л. Врожденное звено гуморального иммунитета, а также активность воспалительного процесса определяли по С-реактивному белку (СРБ) в сыворотке крови. Для этого использовался принцип двух-сайтового иммуноферментного анализа. За норму принимали значения СРБ от 0 до 5 мг/л.

Клеточное звено врожденного иммунитета или активность кислородзависимой микробиоцидности нейтрофилов изучали по тесту восстановления нитро-синего тетразолия (НСТ-тест). Спонтанный НСТ-тест характеризовал исходное состояние данного показателя, а индуцированный – потенциальную способность нейтрофилов активизировать свою киллерную функцию в ответ на микробный стимул. Нормальными значениями считали: для спонтанного НСТ-теста – % НСТ позитивных клеток – 10-15%, индекс активации нейтрофилов (ИАН) – $0,1-0,15$ усл. ед.; для индуцированного НСТ-теста соответственно 40-80% и $0,5-1,5$ усл. ед.

Ультразвуковую непрерывноволновую доплерографию микроциркуляторного русла у больных СД проводили в области ногтевого валика III пальца кисти на аппарате «Минимакс-Допплер-К». Для оценки кровотока использовали датчик с частотой излучения 25 МГц. Измеряли и сравнивали линейные скоростные показатели артериолярного кровотока в покое в течение 1-й минуты: систолическая максимальная скорость кровотока (V_s , см/с), диастолическая максимальная скорость (V_d , см/с) и средняя скорость за средний цикл кровотока (V_m , см/с).

Статистическая обработка и анализ материалов исследования осуществляли с использованием СУБД Access 2000, табличного процессора Excel 7.0 и статистических пакетов программы Statistica 6.0, 2003. В зависимости от нормальности распределения полученных результатов использовали методы параметрической (критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий Манна-Уитни) статистики. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В структуре адаптационных реакций у больных СД 2 типа в 69% случаев встретились такие физиологические реакции, как спокойная активация (РСА), тренировки (РТ) и пограничная реакция повышенной активации (РПА), а в 31% нефизиологические реакции переактивации (РП) и реакция стресса (РС). Последние составили по 15,6%.

Представляло интерес изучение интегральных гематологических индексов при различных адаптационных реакциях (табл. 1). Из данных, приведенных в таблице, можно видеть, что по отношению к физиологическим реакциям при РП, связанной с повышенным содержанием лимфоцитов в крови, отмечалось увеличение показателей ЛИ, ИЛГ, ОИ, ИСЛМ и, напротив, снижение

Таблица 1

Интегральные гематологические показатели при различных адаптационных реакциях (Me [P25; P75])

Показатели	Физиологические РСА, РТ, РПА (n-93)	РП (n-21)	РС (n-21)	p
ЛИ	0,5 (0,46; 1,63)	1,1 (0,9; 1,2)	0,2 (0,18; 0,26)	все $p < 0,01$
ЛИИ	0,8 (0,46; 1,63)	0,4 (0,2; 0,6)	3,2 (1,6; 4,2)	все $p < 0,001$
ИСЛ	1,9 (1,4; 2,3)	1,0 (0,9; 1,1)	3,5 (3,1; 4,8)	все $p < 0,001$
ИЛСОЭ	3,8 (2,3; 5,6)	5,5 (3,4; 7,05)	3 (1,8; 4,4)	$p_2 < 0,05$
ИЛГ	4,3 (3,7; 5,9)	8,6 (8,3; 9,8)	2,0 (1,7; 2,4)	все $p < 0,001$
ОИ	8,4 (6,8; 11,1)	14 (11,9; 16,8)	4,8 (3,5; 6,75)	все $p < 0,001$
ИСНЛ	2,2 (1,6; 2,7)	1,1 (0,95; 1,2)	4,8 (4,1; 5,7)	все $p < 0,001$
ИСНМ	10,1 (7; 14,4)	8,8 (4,7; 11,25)	13,5 (9,85; 8,9)	$p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$
ИСЛМ	4,8 (3,5; 7,1)	8,6 (5,9; 11)	2,8 (1,8; 3,15)	все $p < 0,001$
ИСЛЭ	10 (0; 18,8)	15,7 (4,9; 23,5)	2,4 (0; 8,75)	все $p < 0,01$

Примечание: p – значимость различий между физиологическими реакциями и РП, p_1 – значимость различий между физиологическими реакциями и РС, p_2 – между РП и РС.

показателей ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ. При РС, связанной с низким содержанием лимфоцитов в крови, наблюдалось снижение показателей ЛИ, ИЛГ, ОИ, ИСЛМ и значительное повышение ЛИИ, ИСЛ, ИСНЛ.

Выявлена взаимосвязь между различными клинико-лабораторными проявлениями СД 2 и адаптационными реакциями. Нефизиологические реакции РС и РП чаще выявлялись у больных с тяжёлым СД (в 37% против 20,9% при среднетяжёлом течении; $p < 0,01$) и у больных с АГ (в 32,2% случаев против 18,75% при отсутствии АГ; $p < 0,025$). При этом наибольшим изменениям подвергалась реакция стресса. Так у больных с тяжёлым СД и АГ она составила соответственно 19,6% и 16,9% против 9,3% ($p < 0,05$) и 6,3% ($p < 0,05$) при среднетяжёлом течении и нормальном артериальном давлении. Среди нефизиологических реакций у больных, страдающих СД менее 5 лет, преобладала РП (24,1%), а РС наблюдалась только в 10,3%. Напротив при большей давности заболевания (более 5 лет) уменьшился процент РП (14,7) и вырос – РС (17,6%; $p < 0,05$). Давность АГ также оказы-

вала влияние на частоту нефизиологических реакций у обследованных больных, особенно это касалось реакции стресса, которая составила 8,3% при АГ менее 5 лет, или её отсутствием и 18,3% при АГ более 5 лет ($p < 0,05$). Поздние осложнения, такие как макроангиопатии и микроангиопатии, приводили к нарастанию среди нефизиологических реакций РС, которая составила соответственно 24,1% и 23,2% против 9,2% ($p < 0,05$) и 7,6% ($p < 0,05$) у больных без ангиопатий. Определённое влияние на частоту нефизиологических адаптационных реакций оказывали метаболические нарушения. Так у больных с компенсированным и субкомпенсированным СД 2 типа РС составила 6,5%, а при декомпенсированном СД – 18,5% ($p < 0,05$). При значениях холестерина менее 4,8 ммоль/л РС встречалась в 7,7% случаев, а при гиперхолестеринемии (более 6 ммоль/л) – в 17,2% ($p < 0,05$).

Изучение взаимосвязи между адаптационными реакциями и показателями иммунитета выявило следующее. При РП по сравнению с РС были диагностированы наиболее высокие значения IgA ($3,8 \pm 1,44$ г/л и $2,1 \pm 1,02$ г/л соответственно; $p < 0,05$) и С-реактивного белка ($47,8 [25,6; 55,1]$ мг/л и $11,4 [8,2; 15,7]$ мг/л соответственно; $p < 0,001$). При анализе функциональной активности нейтрофилов не было получено взаимосвязи спонтанного НСТ-теста с адаптационными реакциями. Однако последние были связаны с индуцированным НСТ-тестом. Наиболее низкие значения индуцированного НСТ-теста были отмечены при РП, а наиболее высокие при РС ($0,84 [0,7; 0,98]$ усл.ед. и $1,28 [1,14; 1,43]$ усл.ед. соответственно; $p < 0,01$).

Изучение показателей артериолярного кровотока у обследованной группы больных СД 2 типа выявило разнонаправленные влияния на них. Одни факторы приводили к повышению скоростных характеристик кровотока, а другие к их снижению. Из клинико-метаболических нарушений достоверные взаимосвязи линейных скоростных характеристик артериолярного кровотока в покое у больных с СД были отмечены с давностью АГ и уровнем артериального давления, микроангиопатиями, состоянием компенсации, липидными нарушениями, а также адаптационными реакциями. Наиболее высокие значения систолической максимальной и средней скоростей наблюдались при АГ 2-3 степени ($13,9 \pm 0,57$ см/сек Vs; $6,3 \pm 0,38$ см/сек Vm против $9,2 \pm 0,61$ см/сек Vs; $p < 0,01$ и $5,3 \pm 0,37$ см/сек Vm; $p < 0,05$ при нормальном АД и АГ 1 степени), а диастолическая значимо не изменялась. Аналогичные изменения были отмечены при наличии микроангиопатий (начальные проявления ретино- и нефропатии). У больных с микроангиопатиями диагностировалось увеличение систолической максимальной и средней скоростей ($12,8 \pm 0,85$ см/сек Vs; $6,3 \pm 0,48$ см/сек Vm против $9,5 \pm 0,52$ см/сек Vs; $p < 0,01$ и Vm – $5,2 \pm 0,31$ см/сек; $p < 0,05$). Состояние декомпенсации также сопровождалось увеличением всех скоростных характеристик. Так у больных, имевших уровень HbA1c более 7,5%, значения Vs составили $11,5 \pm 0,57$ см/сек; Vm – $6,3 \pm 0,48$ см/сек и Vd – $3,1 \pm 0,21$ см/сек, а при HbA1c менее 7,5% соответственно – $8,8 \pm 0,83$ см/сек; $p < 0,05$, $4,9 \pm 0,39$ см/сек; $p < 0,05$ и $2,6 \pm 0,25$ см/сек; $p = 0,05$. Напротив, снижение максимальной скорости в систолу наблюдалось при увеличении давности АГ. У больных со стажем АГ более 10 лет значения линейных скоростных параметров составили $9,7 \pm 0,69$ см/сек в систолу, $5,17 \pm 0,35$ см/сек в среднем и $2,78 \pm 0,24$ см/сек в диа-

столу, а у больных с меньшей давностью заболевания – $11,7 \pm 0,79$ см/сек Vs ($p < 0,05$), $6,0 \pm 0,44$ см/сек Vm ($p < 0,05$) и $3,05 \pm 0,25$ см/сек Vd ($p > 0,05$).

Определённая взаимосвязь адаптационных реакций была отмечена с состоянием кровотока. Значимо более высокие показатели Vs, Vm, Vd наблюдались при реакции переактивации, а наиболее низкие – при реакции стресса (соответственно $11,7 \pm 0,96$ см/сек; $6,2 \pm 0,50$ см/сек; $3,3 \pm 0,31$ см/сек против $9,2 \pm 1,26$; ($p < 0,05$), $5,1 \pm 0,80$; ($p < 0,05$) и $2,5 \pm 0,55$ см/сек; ($p < 0,05$).

Таким образом, можно видеть, что у 31% больных с СД 2 типа имеются патологические адаптационные реакции. Выявленная взаимосвязь между этими реакциями, гематологическими индексами, состоянием микроциркуляторного русла, иммунологическим статусом и острофазовым белком позволяют сделать предположение, о том, что для реакции переактивации характерно повышение гуморального звена иммунитета, преобладание процессов, указывающих на аутоинтоксикацию, а также относительное снижение неспецифической резистентности. Это, в свою очередь, сопровождается увеличением скоростных показателей артериолярного кровотока за счёт повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и сужения сосудов. Для реакции стресса характерно усиление клеточного звена иммунной системы, повышение уровня эндогенной интоксикации и активизация процессов тканевого распада, повышение активности воспалительного процесса и нарушение иммунологической реактивности, а также относительное повышение неспецифической резистентности. Реакция стресса сопровождается снижением скоростных показателей артериолярного кровотока, что обусловлено, по-видимому, ослаблением симпатических влияний, относительным усилением парасимпатических и расширением периферических сосудов.

Выявлена определённая ассоциация между адаптационными реакциями, состоянием микроциркуляции, иммунологическими сдвигами и клинико-метаболическими нарушениями у больных СД 2 типа. Однако вопрос о том, что первично, а что вторично, также как и конкретные механизмы, участвующие в описанных процессах, остаются до конца не ясными и требуют более детального изучения. Несмотря на это, полученные данные следует учитывать при ранней диагностике и профилактике поздних осложнений, а также в оценке прогноза заболевания.

Таким образом, более чем у половины больных СД 2 типа выявлены физиологические адаптационные реакции: спокойной активации, тренировки и пограничная реакция повышенной активации. У 1/3 больных встречаются нефизиологические реакции: переактивации и стресса, частота которых нарастает при тяжёлом СД 2 типа, наличии АГ. Реакция стресса чаще выявляется при декомпенсации СД 2, по мере увеличения давности СД и АГ, микро- и макроангиопатиях, а также при гиперхолестеринемии. Патологические адаптационные реакции сопровождаются наиболее выраженными изменениями в иммунологическом статусе и в уровне острофазового белка. Максимальная систолическая скорость артериолярного кровотока увеличивается у больных СД 2 при 2 и 3 степени АГ, начальных проявлениях микроангиопатий, декомпенсации заболевания и реакции переактивации. Напротив, наиболее низкие линейные скоростные показатели наблюдаются при давности АГ более 10 лет и реакции стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Изд. 4-е дополн. – М., 2009. – 101 с.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов-на-Дону, 1990. – 224 с.
3. Вороня Ю.Л. Состояние неспецифической и специфической резистентности организма у больных ишемической

болезнь сердца с нарушениями сердечного ритма: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Тверь, 2004. – 21 с.

4. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клини. лаб. диагностика. – 1999. – №5. – С.47-49.

5. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе

// Кардиология. – 2002. – Т. 42. № 7. – С.53-62.

6. Сюч Н.И., Вокуев И.А. Диагностические возможности лейкоцитарной формулы крови у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Клини. лаб. диагностика. – 2000. – №11. – С.4.

7. Herder C., Baumert J., Thorand B., et al. Elevated systemic chemokine concentrations precede the incidence of coronary heart disease and type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002 // Diabetologia. – 2006. – 49 (Suppl). – 695 p.

Информация об авторах: 170036, г. Тверь, ул. Артюхиной д. 3, кв. 24, тел. 56-49-40, e-mail: tverendo@mail.ru, Белякова Наталья Александровна – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, Михайлова Дарья Геннадьевна – врач-интерн, Цветкова Инна Геннадьевна – ассистент, Горбачёва Светлана Алексеевна – аспирант, Лясникова Мария Борисовна – доцент, Егорова Елена Николаевна – доцент, врач-лаборант.

© ТЕПЛЫХ А.Н., ИЛЛАРИОНОВА Е.А. – 2010

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИНИДАЗОЛА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

А.Н. Теплых, Е.А. Илларионова

(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 тинидазола в субстанции и таблетках. Обоснованы оптимальные условия определения: растворители – 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной; аналитическая длина волны – 274 нм. Определены коэффициенты пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики составило для субстанций не более 0,008, для таблеток – 0,012.

Ключевые слова: тинидазол, спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, кислота бензойная, фенолфталеин.

QUANTITATIVE DEFINITION OF TINIDAZOLE BY SPECTROPHOTOMETRICAL METHOD

A.N. Teplykh, E.A. Illarionova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The unified technique of spectrophotometrical definitions of tinidazole in substance and tablets has been developed. Optimum conditions of definition: solvents – 0,1 M solution of hydrochloric acid; analytical length of wave – 274 nanometers have been grounded. Coefficients of counting have been defined. The relative standard deviation of the developed technique amounted to not more than 0,008, for tablets – 0,012.

Key words: tinidazole, spectrophotometria, the external sample of comparison, a conversion rate, acid benzoic, phenolphthalein.

Тинидазол – это средство для лечения протозойных инфекций. Действует против развития *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* и *Lambliа intestinalis*. Проявляет также бактерицидное действие относительно анаэробных бактерий: *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Veillonella spp.* Благодаря высокой липофильности, легко проникает внутрь трихомонад и анаэробных микроорганизмов, где восстанавливается нитроредуктазой и разрушает бактериальную ДНК. Проникает через гематоэнцефалический барьер [2].

Действующая система контроля качества лекарственных средств требует от фармацевтической науки постоянного повышения эффективности имеющихся методов анализа.

Существующие методы оценки качества тинидазола не всегда соответствуют современным требованиям [4,5]. Они имеют ряд недостатков: трудоемкость, длительность выполнения, применение токсичных органических растворителей, дорогостоящих реактивов и приборов. Это свидетельствует о том, что проблема совершенствования существующих и разработка новых методов анализа тинидазола является актуальной.

Среди современных методов фармацевтического анализа важное место занимают оптические методы контроля, которые широко применяются как для целей количественного определения, так и для контроля чистоты и идентификации лекарственных средств. Перспективно использование нового варианта спектрофотометрического метода, основанного на применении оптических образцов сравнения. Использование этого метода позволит выполнять количественное определение препаратов в субстанции и лекарственных формах

одним и тем же методом, повысить воспроизводимость результатов определения, уменьшить трудоемкость, стоимость, токсичность и погрешность анализа.

Целью данной работы является разработка унифицированных методик количественного определения тинидазола в субстанции и лекарственных формах спектрофотометрическим методом с использованием внешних образцов сравнения.

Материалы и методы

В работе использовали субстанцию тинидазола, отвечающую требованиям нормативного документа, фенолфталеин хч, бензойная кислота хч, 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной, приготовленного из фиксанала, спирт этиловый 95%.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометрах СФ-26 и СФ-46 в кюветках 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ-74. Результаты экспериментальных исследований представлены в виде средних значений из 7 опытов (n=7).

Результаты и обсуждение

Тинидазол обладает способностью поглощать в ультрафиолетовом свете, поэтому были изучены спектральные характеристики данного лекарственного вещества в области от 220 до 400 нм в интервале рН 1,5-13,3. УФ-спектр тинидазола в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной характеризуются двумя полосами при 206±1 нм и 274±1 нм. Увеличение рН раствора до



Рис. 1. УФ спектр раствора тинидазола при различных рН.

5,3 приводит к батохромному смещению максимумов поглощения до 232 ± 1 нм и 314 ± 1 нм с одновременным гиперхромным эффектом. Дальнейшее увеличение рН раствора до 13,3 приводит к гипсохромному смещению более длинноволнового максимума на 4 нм (рис. 1). Изучение стабильности растворов в течение суток показало, что при рН=1,5 раствор тинидазола наиболее стабилен. Поэтому в качестве оптимального растворителя выбрали 0,1М раствор кислоты хлористоводородной.

В качестве аналитической длины волны выбрали длину 274 нм.

Для количественного определения тинидазола в субстанции спектрофотометрическим методом необходимо выбрать образец сравнения. Учитывая требования, предъявляемые к образцам сравнения, были выбраны химические соединения, которые могут быть внешними образцами сравнения в спектрофотометрическом анализе – фенолфталеин, бензойная кислота [3].

Оптимальные области поглощения, в которых пред-

по внешним образцам сравнения бензойной кислоте и фенолфталеину.

сравнения для спектрофотометрического определения тинидазола [3].

Нами разработаны унифицированные методики спектрофотометрического определения тинидазола с использованием внешнего образца сравнения.

Для определения количественного содержания лекарственных веществ в расчетную формулу вводили коэффициент пересчета. В таблице 1 приведены значения коэффициентов пересчета тинидазола

Таблица 1

Результаты определения коэффициента пересчета

Метрологические характеристики (n=7, p=95%)							
Бензойная кислота	\bar{X}	S ²	S	S _x	ΔX	E, %	Sr
		0,5417	$0,496 \times 10^{-5}$	0,00223	0,00084	0,00207	0,38
Фенолфталеин	0,8986	$0,525 \times 10^{-5}$	0,00229	0,00087	0,00212	0,24	0,0026

Примечание здесь и далее: n – объем выборки, p – доверительная вероятность \bar{X} – средний результат, S² – дисперсия, S – стандартное отклонение, S_x – стандартное отклонение среднего результата, ΔX – полуширина доверительного интервала величины, E, % – относительная ошибка среднего результата, S_r – относительное стандартное отклонение.

Разработанные оптимальные условия спектрофотометрического определения тинидазола были использованы для количественного определения субстанции. В

Таблица 2

Результаты спектрофотометрического определения тинидазола в субстанции

Серия	Метрологические характеристики (n=7, p=95%)													
	бензойная кислота							фенолфталеин						
	\bar{X}	S ²	S	S _x	ΔX	E, %	Sr	\bar{X}	S ²	S	S _x	ΔX	E, %	Sr
11375	100,01	0,17	0,41	0,16	0,38	0,38	0,004	100,01	0,65	0,81	0,31	0,75	0,75	0,008
23156	100,27	0,15	0,39	0,15	0,36	0,36	0,004	100,38	0,35	0,59	0,22	0,55	0,55	0,006
22177	100,43	0,24	0,49	0,18	0,45	0,45	0,005	100,13	0,14	0,38	0,14	0,35	0,35	0,004

таблице 2 представлены результаты количественного определения тинидазола по внешнему образцу сравнения бензойной кислоте и фенолфталеину.

Разработанная нами методика количественного

Таблица 3

Результаты спектрофотометрического определения тинидазола в таблетках по 0,5 г, покрытые оболочкой по бензойной кислоте и фенолфталеину

Серия	Метрологические характеристики (n=7, p=95%)													
	бензойная кислота							фенолфталеин						
	\bar{X}	S ²	S	S _x	ΔX	E, %	Sr	\bar{X}	S ²	S	S _x	ΔX	E, %	Sr
481009	99,28	0,91	0,96	0,36	0,89	0,89	0,01	101,46	1,51	1,23	0,47	1,14	1,12	0,012
130010	100,88	0,86	0,93	0,35	0,86	0,85	0,009	102,46	0,67	0,82	0,31	0,76	0,74	0,008
240309	99,57	0,61	0,78	0,30	0,72	0,72	0,008	103,04	0,64	0,80	0,30	0,74	0,72	0,008

лагаемые химические соединения можно использовать в качестве образцов сравнения, были определены на основании разработанных нами ранее условий выбора образцов сравнения [1]. Аналитическая длина волны тинидазола при рН=1,5 (274 нм) входит в интервал, оптимальный для фенолфталеина (268-282 нм) и бензойной кислоты (266-280 нм), поэтому фенолфталеин и бензойная кислота могут быть внешними образцами

определения тинидазола в субстанции была применена для анализа лекарственной формы – таблетки тинидазола по 0,5 г, покрытые оболочкой (табл. 3).

Из представленных результатов видно, что метод внешнего стандарта для количественного определения тинидазола в субстанции и таблетках характеризуется хорошей воспроизводимостью, является не трудоемким и не требует использования дорогостоящих реактивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илларионова Е. А., Сыроватский И.П., Плетенева Т.В. Модифицированный метод сравнения в спектрофотометрическом методе анализа лекарственных средств // Вестник РУДН. Серия медицина. – 2003. – Т. 24. №5. – С.66-70.
2. Регистр лекарственных средств России. – 16-е изд. – М., 2008. – С.862-863.

3. Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение метронидазола спектрофотометрическим методом // Сибирский медицинский журнал. – 2009 (Иркутск). – Т. 88. №5. – С.48-50.
4. Фармакопейная статья ФС 42-0281-07. Тинидазол.
5. Фармакопейная статья ФС 42-12824-03. Таблетки тинидазола, покрытые оболочкой, 500 мг.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, e-mail: nteplyh@mail.ru; Илларионова Елена Анатольевна – д.х.н., проф., заведующая кафедрой; Теплых Анастасия Николаевна – аспирант

© НАГОРНОВА К.А., БУГРОВА О.В., СТОЛЯРОВА Е.Н. – 2010

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

К.А. Нагорнова¹, О.В. Бугрова¹, Е.Н. Столярова²

(¹Оренбургская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.М. Боев, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Р.И. Сайфутдинов; ²Оренбургская областная клиническая больница, гл. врач – А.М. Чевычалов, отделение радиоизотопной и ультразвуковой диагностики, зав. – Е.Н. Столярова)

Резюме. С целью изучения особенностей внутрипочечной гемодинамики у больных системной красной волчанкой (СКВ) обследован 71 больной с СКВ и 20 лиц контрольной группы. Оценивали характер поражения и функцию почек, состояние внутрипочечной гемодинамики ультразвуковым методом с использованием импульсно-волнового доплеровского режима. У больных с активным волчаночным нефритом отмечался рост скоростных показателей и снижение сосудистого сопротивления; в условиях почечной недостаточности – снижение кровотока с увеличением сопротивления в паренхиматозных сосудах. Описаны особенности внутрипочечного кровотока в виде его обеднения и неравномерности (мозаичности) у больных со вторичным антифосфолипидным синдромом и почечным поражением.

Ключевые слова: системная красная волчанка, внутрипочечная гемодинамика, волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром.

CONDITION OF THE INTRARENAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

K.A. Nagornova¹, O.V. Bugrova¹, E.N. Stolyarova²

(¹Orenburg State Medical Academy, ²Orenburg Regional Hospital)

Summary. The aim of the study was to investigate the renal perfusion in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). We investigated 71 patients with SLE and 20 persons of control group. We estimated character of a lesion and function of kidneys, condition of renal perfusion with ultrasound Doppler. In patients with active lupus nephritis the increase in velocity indices and decrease of vascular resistance have been observed; in conditions of renal insufficiency decrease of blood flow with increase of resistance in parenchymatous vessels has been observed. The features of intrarenal blood flow in the form of its decrease and irregularity in the patients with secondary antiphospholipid syndrome and renal lesion are described.

Key words: systemic lupus erythematosus, intrarenal hemodynamics, lupus nephritis, antiphospholipid syndrome.

В последнее время изучение внутрипочечной гемодинамики с помощью ультразвуковых методов приобретает все большее значение для оценки состояния сосудистого русла при различной почечной патологии, поскольку данная методика является неинвазивной и позволяет выявить изменения в сосудистом русле прижизненно. Оцениваемые качественные и количественные показатели являются весьма информативными [5,9]. Изменения в почечных сосудах в виде пролиферативного эндартериита, артериолосклероза, фиброза интимы внутрипочечных артерий, закономерно возникающие при диффузных заболеваниях с поражением паренхимы почек (хронический гломерулонефрит (ХГН), тубулоинтерстициальный нефрит) проявляются повышением индексов сосудистого сопротивления на уровне внутрипочечных артерий [2,9,13]. В настоящее время описаны особенности внутрипочечной гемодинамики у больных различными клиническими вариантами ХГН [2,9]. Предиктором снижения функции почек является достоверный рост скоростных параметров кровотока с постепенным их снижением и ростом индексов сопротивления [2]. У больных с тромботической микроангиопатией (ТМА) вследствие первичного антифосфолипидного синдрома описаны «мозаичность» форм спектров кровотока и индекса резистивности, обеднение кровотока, снижение систолических скоростных показателей [3,4].

При системной красной волчанке (СКВ) внутрипочечная гемодинамика оценивалась в единичных исследованиях. Отмечено, что у больных волчаночным нефритом (ВН) рост периферического сопротивления в мелких внутрипочечных сосудах также, по-видимому, свойственен изменениям почечной гемодинамики [13]. Ряд авторов выявили изменение показателей скоростей кровотока, и рост индексов сопротивления у больных СКВ еще до развития клинических симптомов поражения почек [1,8].

Таким образом, изучение возможности ультразвукового доплеровского исследования для оценки почечной гемодинамики у больных СКВ является весьма актуальным, в частности при сочетании СКВ со вторичным АФС, что ранее у этих больных не оценивалось.

Цель исследования: изучить особенности внутрипочечной гемодинамики у больных СКВ.

Материалы и методы

Были обследованы 91 человек, из них 71 больной (4 мужчины и 67 женщин) с СКВ в среднем возрасте 36,5±11,6 года, средней давности болезни 9,3±8,2 лет, и 20 относительно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными СКВ (контрольная группа).

Диагноз СКВ устанавливался на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (1997).

Клиническая характеристика больных СКВ (n=71)

Признак	Градация признака	Количество больных	%
Пол	Мужской	4	5,6
	Женский	67	94,4
Средний возраст	До 20 лет	5	7
	21 – 44 года	45	63,4
	45 – 59 лет	19	26,8
	60 и более лет	2	2,8
Средняя продолжительность болезни	До 1 года	6	8,4
	1 – 5 лет	25	35,2
	6 – 10 лет	15	21,2
	более 10 лет	25	35,2
Характер течения	острое	5	7
	подострое	31	43,7
	хроническое	35	49,3
Степень активности	I	12	16,9
	II	42	59,1
	III	16	24
Степень активности по SLEDAI-K2	до 10 баллов	31	43,7
	10 – 19 баллов	27	38
	20 – 29 баллов	11	15,5
	выше 30	2	2,8
Степень активности по SLAM	до 10 баллов	32	45,1
	10 – 19 баллов	36	50,7
	20 – 29 баллов	3	4,2
Индекс повреждения SLICC/ACR	до 5 баллов	62	87,3
	выше 5 баллов	9	12,7
Поражение органов и систем	сердца	57	80,3
	кожи	56	78,9
	иммунологические нарушения	56	78,9
	почек	49	69
	синдром Рейно	48	67,6
	легких	34	47,9
	суставов	60	84,5
	крови	71	100
	нарушения трофики	26	36,6
	серозных оболочек	25	35,2
	центральной нервной системы	24	34,3
	периферической нервной системы	24	34,3
	ретикулоэндотелиальной системы	13	18,3
	слизистых оболочек	6	8,4

Критериями исключения были больные с СКВ при наличии сахарного диабета и больные с поражением почек другой природы. Оценка клинической активности СКВ проводилась по критериям Насоновой В.А (1972), в баллах по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM, оценка повреждения – по шкале SLICC/ACR [10,11,12]. Наличие антифосфолипидного синдрома (АФС) устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями (г. Саппоро, 1999) [6].

Помимо общепринятого обследования для больных с СКВ, оценивали состояние почек путем определения креатинина сыворотки крови, суточной экскреции белка с мочой, отнесенной к массе тела в кг, исследование осадка мочи, пробы Зимницкого. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Кокрофта-Голдта. Разграничение поражения почек на клинические варианты ВН проводили по классификации И.Е. Тареевой (1995), оценку активности ВН – по шкале SLICC RA/RE [15].

Всем обследованным осуществляли исследование внутривенной гемодинамики методом ультразвукового сканирования артерий (УЗИ) почек с использованием импульсно-волнового доплеровского режима и в режиме доплеровского картирования (ЦДК) на ап-

парате TOSHIBA. Слева и справа на уровне устья, ствола почечной артерии, сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего, среднего и нижнего сегментов почки оценивали показатели: систолическую (Vs), диастолическую скорости кровотока (Vd), индексы резистивности (RI) и пульсаторности (PI).

У большинства больных наблюдалось острое и подострое течение – у 5 (7%) и 31 (43,7%) – соответственно, II степень активности – у 42 (59,1%). Средние значения индексов активности по шкалам SLEDAI-K2 и SLAM составили – 12,4±7,1 и 10,6±4,1 соответственно, индекса повреждения (SLICC/ACR) – 2,4±1,8. У всех больных отмечалась типичная для СКВ полисиндромная клиническая картина (табл. 1), у 19 из 71 (26,8%) выявлен вторичный АФС.

Поражение почек в виде ВН было у 45 из 71 (63,4%): из них нефротический синдром (НС) – у 24 (53,3%), выраженный мочевого синдром (ММС) – у 13 (28,9%); неактивный нефрит (НН) – у 8 (17,8%); у 11 из 45 (24,4%) было снижение азотвыделительной функции почек. Среднее значение активности ВН по шкале SLICC RA/RE составило 3,02±3,97. В 4 (21%) из 19 случаях СКВ с АФС имелось снижение почечной функции и артериальная гипертензия (АГ), низкая суточная потеря белка (0,16±0,06 г в сутки), единичные клетки в осадке мочи. Средняя СКФ здесь была значительно ниже контроля и составила – 68,8±11,7 мл/мин. Учитывая, что снижение почечной функции и АГ развивались у больных при наличии скудного мочевого осадка и уровне протеинурии, не соответствующей критериям ВН, мы предположили, возможную связь данных изменений с ТМА – АФС-нефропатией [4,6].

Результаты и обсуждение

В целом по группе по сравнению с контролем отмечалось значимое повышение Vps и снижение Ved, значимый рост индексов периферического сопротивления (RI и PI) на всех уровнях почечных артерий.

В подгруппе больных с поражением почек (n=49) имелось незначительное снижение скоростных показателей на уровне устья и сегментарных артерий по сравнению с группой без поражения почек (n=22). На уровне ствола и паренхиматозных артерий происходило снижение Vps и Ved, в ряде случаев – значимо (табл. 2, для удобства все значения гемодинамических параметров в таблицах приводятся с правой стороны). Индексы сосудистого сопротивления незначимо возрастали на уровне устья и ствола почечных артерий. Однако на уровне паренхиматозных артерий было их значимое падение. Возможно, это было связано с превалированием в группе больных с почечным поражением больных, имевших активные формы ВН.

Для суждения о полученных изменениях мы оценили гемодинамические параметры отдельно в подгруппах

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от почечного поражения

справа	Показатели	Контроль (n=20)	С поражением почек (n=49)	Без поражения почек (n=22)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	42,1±12,5*	45,1±12,8
	Ved, см/с	16,5±5,2	14,3±4,7*	15,0±4,8
	PI	0,88±0,07	1,19±0,29*	1,23±0,36
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07*	0,66±0,08
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,6±5,4 Δ *	24,7±4,4 Δ
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,3*	8,8±1,7
	PI	0,93±0,11	1,12±0,22 Δ *	1,33±1,2 Δ
	RI	0,58±0,05	0,63±0,06*	0,65±0,04
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,6±5,6*	23,5±4,1
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,6±2,1 Δ *	8,6±2,5 Δ
	PI	1,05±0,15	1,12±0,25	1,11±0,25
	RI	0,62±0,05	0,64±0,07	0,64±0,08
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±1,9	21,9±5,6*	23,0±3,8
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,2±2,6	8,2±1,5
	PI	1,11±0,13	1,09±0,17	1,12±1,6
	RI	0,64±0,04	0,63±0,05	0,64±0,05

с активным и неактивным ВН (по классификации И.Е. Тареевой). У больных с активным ВН (n=37), имевшими проявления НС и ВМС, отмечался рост скоростных показателей и снижение PI на уровне устья и ствола почечных артерий по сравнению с неактивным нефритом (n=8); на уровне сегментарных артерий эти показатели оказались сопоставимы в двух подгруппах с тенденцией к снижению скоростных показателей и PI на уровне паренхиматозных артерий в группе активного ВН (табл. 3). Аналогичное снижение кровотока и сосудистого сопротивления у больных ХГН в активный период заболевания также констатировано рядом авторов, что связывают с вовлечением в процесс тубулоинтерстициальной ткани (ТИК) либо шунтированием крови [9,14,15].

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от активности ВН по классификации И.Е. Тареевой

справа	Показатели	Контроль (n=20)	Активный ВН (n=37)	Неактивный ВН (n=8)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	42,6±12,4	40,9±12,8
	Ved, см/с	16,5±5,2	14,5±4,9	13,8±3,6
	PI	0,88±0,07	1,2±0,3	1,16±0,26
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07	0,65±0,07
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,2±5,6	23,8±4,6
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,4	8,3±1,9
	PI	0,93±0,11	1,11±0,21	1,15±0,29
	RI	0,58±0,05	0,63±0,06	0,64±0,07
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,98±5,9	20,2±4,4
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,8±2,3	7,1±1,4
	PI	1,05±0,15	1,12±0,26	1,13±0,22
	RI	0,62±0,05	0,64±0,07	0,64±0,07
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±1,9	21,7±5,2	23,3±6,8
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,2±2,4	8,5±3,1
	PI	1,11±0,13	1,06±0,15	1,15±0,24
	RI	0,64±0,04	0,62±0,05	0,64±0,07

Учитывая, что группа обследованных больных с активным ВН была довольно разнородна с точки зрения проявлений ВН, так как в силу получаемой иммуносупрессивной терапии часть больных имели улучшение и даже ремиссию НС, мы разделили больных с ВН на

Таблица 2

три подгруппы по индексу активности мочевого осадка SLICC RA/RE: SLICC RA/RE=0 баллов (n=20), SLICC RA/RE=1-3 (n=11) и SLICC RA/RE более 3 баллов (n=14). Анализ изучаемых параметров в этих подгруппах показал, что на уровне более крупных сегментарных артерий отмечено значимое, вероятно, компенсаторное возрастание систолического кровотока, индексов сопротивления, с дальнейшим их отчетливым ростом от неактивного ВН (0 баллов) к активному (более 3 баллов) (табл. 4). Однако на уровне более дистальных сосудов – паренхиматозных артерий Vps и Ved снижались, значимо возрастали PI и RI, что свидетельствовало о резком снижении дистального кровотока при повышении сосудистого сопротивления, вероятно указывающего на вовлечение ТИК вследствие активного иммунного воспаления и сдавления сосудов экстравазальным отеком, возможно – наличие склеротических

изменений [9]. Подтверждением этого суждения явились аналогичные изменения внутрипочечного кровотока, полученные у больных со сниженной СКФ (n=16) по сравнению с контролем, где отмечены значимо более низкие скоростные показатели вследствие уменьшения гломерулярной фильтрации и рост индексов сопротивления по сравнению с группой с нормальной СКФ (n=55). Повышение периферического сопротивления в этом случае объясняются развитием гломерулосклероза, гиалинозом ветвей почечной артерии, снижением объема фильтрации [2,7,9,15].

Анализ изменений почечного кровотока у больных с наличием и отсутствием вторичного АФС значительной разницы не обнаружил. Изменения внутривисцеральной гемодинамики в виде выраженной неравномерности кровотока были у больных с признаками АФС-нефропатии (n=4): скоростные показатели и индексы сопротивления были выше на уровне устья и паренхиматозных артерий среднего и нижнего сегментов почек. На уровне ствола, сегментарных и паренхиматозных артерий верхнего сегмента все показатели оказались сниженными. В 1 случае наблюдалось резкое обеднение кровотока, начиная с сегментарных артерий почки, до капсулы цветочные сосудистые локусы не доходили. Вероятно, такие изменения связаны с ишемией некоторых участков почки вследствие ТМА [3,4].

Таким образом, оценка почечной гемодинамики у больных СКВ методом ультразвукового доплеровского исследования является весьма информативной, выявляет различия внутривисцерального кровотока в зависимости от почечного поражения, его активности, наличия почечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бугрова О.В. Особенности функционального состояния почек у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – Оренбург, 2001. – 48 с.
2. Глазун Л.О., Полухина Е.В., Петричко М.И., Езерский Д.Л. Комплексная ультразвуковая оценка прогрессирования

Изменение почечного кровотока у больных СКВ в зависимости от активности ВН по индексу SLICCRA/RE

справа	Показатели	Контроль (n=20)	SLICCRA/RE 0 баллов (n=20)	SLICCRA/RE 1-3 балла (n=11)	SLICCRA/RE >3 баллов (n=14)
Сегментарные артерии	Vps, см/с	33,7±19,5	37,2±10,1° Δ	46,8±10,8* Δ	45,9±14,3* °
	Ved, см/с	16,5±5,2	13,1±4,4* ° Δ	15,2±3,2 Δ	15,6±5,8 °
	PI	0,88±0,07	1,16±0,28*	1,26±0,45*	1,18±0,17*
	RI	0,6±0,06	0,65±0,07*	0,67±0,09*	0,65±0,05*
Паренхиматозные артерии верхнего сегмента	Vps, см/с	25,0±2,9	22,9±5,5*	24,0±3,5	20,9±6,4*
	Ved, см/с	10,4±1,2	8,2±2,0*	8,2±2,4*	8,1±2,6*
	PI	0,93±0,11	1,12±0,2*	1,19±0,32*	1,05±0,16*
	RI	0,58±0,05	0,63±0,05*	0,65±0,07*	0,62±0,06*
Паренхиматозные артерии среднего сегмента	Vps, см/с	24,2±4,1	21,1±5,0*	22,8±4,3	20,8±7,8*
	Ved, см/с	9,2±1,5	7,6±1,6*	7,7±2,2*	7,2±3,0*
	PI	1,05±0,15	1,07±0,23Δ °	1,22±0,33Δ *	1,17±0,2 ° *
	RI	0,62±0,05	0,63±0,08	0,66±0,06*	0,65±0,05*
Паренхиматозные артерии нижнего сегмента	Vps, см/с	24,0±9	22,6±4,7	23,0±4,9	20,2±7,1*
	Ved, см/с	8,6±0,7	8,4±1,8	8,4±2,9	8,0±3,3
	PI	1,11±0,13	1,06±0,1*	1,17±0,26 Δ	1,03±0,13* Δ
	RI	0,64±0,04	0,63±0,04	0,63±0,08	0,61±0,05*

Примечание: * - значимость изменений (p<0,05) по сравнению с контролем, Δ и ° - значимость изменений (p<0,05) внутри подгрупп.

хронической почечной недостаточности у больных хроническим гломерулонефритом // Ультразв. и функц. диагн. – 2002. – №3. – С.10-19.

3. Кирсанова Т.В., Козловская Н.Л., Кушнир В.В. и др. Ультразвуковая доплерография почечных сосудов в диагностике поражения почек при тромботических микроангиопатиях // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10. №3-4. – С.219-225.

4. Козловская Н.Л. Сосудистое поражение почек при антифосфолипидном синдроме (Обзор литература) // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. №3. – С.206-216.

5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – 3-е изд. доп. и перераб. – М.: Реал Тайм, 2007. – 416 с.

6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литъерра, 2004. – с.

7. Ольхова Е.Е. Эхографические аспекты нефросклероза // Ультразв. диагн. в акуш., гинек, педиатр. – 2000. – №2. – С.136-142.

8. Оттева Э.Н., Глазун Л.О., Островский А.Б. Диагностическая ценность ультразвукового исследования при волчаночном нефрите // Тез. Всерос. конф. с междуучастием «Медико-социальные проблемы костно-мышечных

заболеваний в XXI веке» // Науч.-практ. ревматология. – 2000. – №4. – С.82.

9. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек. Обзор литературы // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8. №3. – С.225-232.

10. Gladman D., Ibanez D., Urowitz M.B. SLEDAI-K2 // J. Rheum. – 2002. – Vol.29. Suppl. – P.288-291.

11. Gladman D., Urowitz M.B., Goldsmith C. SLICC/ACR Damage index // Arthr. Rheum. – 1997. – Vol. 40. – P.809-813.

12. Liang M., Socher M.A., Roberts W.N. SLAM (Systemic lupus activity measurement) // Arthr. Rheum. – 1988. – Vol. 31 – P.817-825.

13. Lee S.K., Sheu C.S., Lin M.E., et al. Color Doppler Ultrasound evaluation of renal parenchymal diseases // Ultrasound in Med and Biol. – 1994. – Vol. 20 (Suppl. 1). – P.161.

14. Petersen L.J., Petersen J.R., Ladefoged S.D., et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure // J Nephrol Dial Transplant. – 1995. – Vol. 10. №11. – P.2060-2064.

15. Petri M., Kasitanon N., Lee S.S., et al. Systemic lupus international collaborating clinics renal activity/response exercise // Arthr. Rheum. – 2008. – Vol. 58. №6. – P.1784-1788.

Информация об авторах: 460048, г. Оренбург, Промышленная, 14-149. bugrov@pochta.ru, kanagornoiva@pochta.ru, Нагорнова Ксения Александровна – аспирант, Бугрова Ольга Викторовна – профессор, д.м.н., Столярова Елена Николаевна – заведующая отделением.

© СИМЕРЗИН В.В., КАЧКОВСКИЙ М.А., КИРИЧЕНКО Н.А., РУБАНЕНКО О.А. – 2010

ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ БРАХИОЦЕФАЛЬНОГО СТВОЛА

В.В. Симерзин, М.А. Качковский, Н.А. Кириченко, О.А. Рубаненко

(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., акад. РАМН, проф. Г.П. Котельников, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., доцент М.А. Качковский)

Резюме. Показано, что факторами, ассоциированными с наличием гемодинамически значимого стеноза артерий брахиоцефального ствола у больных ИБС, являются уровни ОХ, ХС ЛПНП, отражающие нарушения липидного обмена, а также уровни D-димера, фактора Виллебранда и фибриногена, свидетельствующие об активации каскада коагуляции.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, гемостаз, стеноз.

PECULARITIS OF THE LIPID METABOLISM AND HAEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESION OF BRACHIOCEFALIC TRUNK ARTERIES

Summary. Shown was, that factors, associated with the hemodinamically significant stenosis of arteries of brachiocefal trunk are levels of total cholesterol, low – density lipoproteins cholesterol reflecting lipid metabolism disturbances, and also the levels of D-dimer, von Willebrand factor and fibrinogen reflecting the activation of coagulation cascade.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, hemostasis, stenosis.

Клинические проявления атеросклероза в виде ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний и атеросклероза периферических артерий являются основной причиной смертности населения [6]. Так, по данным ВОЗ в Российской Федерации в 2002 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляла 993,8 на 100 000 населения, на долю ИБС приходилось 49,7% смертей, в то время как на долю цереброваскулярных болезней – 37,2% [10]. В 2003 году был организован международный регистр REACH, в задачи которого входила оценка частоты встречаемости факторов риска и развития сердечно-сосудистых заболеваний у амбулаторных больных со стабильными проявлениями атеросклероза и множественными факторами риска [6,7]. В результате анализа российской популяции международного регистра REACH была выделена группа больных, имеющих очень высокий риск тромботических осложнений, к ним относились больные с поражением двух и более сосудистых бассейнов. Было показано, что у данных больных прирост частоты сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и ишемического инсульта за второй и третий годы наблюдения составил 120% и 179% соответственно по сравнению с первым годом [6]. Таким образом, актуальным представляется выявление наиболее чувствительных и специфичных лабораторных показателей, отражающих прогрессирование атеросклероза и определяющих риск развития сердечно-сосудистых событий у данной категории больных.

Цель работы: изучить показатели липидного обмена и системы гемостаза, ассоциированные с наличием стеноза артерий брахиоцефального ствола (БЦС) у больных с поражением двух сосудистых бассейнов.

Материалы и методы

В исследование было включено 79 больных ИБС с атеросклеротическим поражением артерий БЦС (44 мужчин и 35 женщин). Средний возраст больных составил $49,5 \pm 2,0$ лет. Диагноз атеросклеротического поражения артерий БЦС ставился на основании клинического, ультразвукового исследования (триплексное сканирование экстракраниальных отделов артерий БЦС), проводившегося на аппаратах Logiq-5 и Logiq-7 (США) с использованием мультисекторного линейного датчика 4-10 МГц и мультисекторного конвексного датчика 2,5-5 МГц. Гемодинамически значимыми считали стенозы более 50% (Р. Сао, 2000).

Все больные были разделены на 2 группы: 1 группа с гемодинамически незначимыми стенозами артерий БЦС и 2 группа с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС. В 1 группу вошли 52 больных (29 мужчин и 23 женщины), средний возраст – $49,8 \pm 2,1$ лет, во 2 группу – 27 больных (15 мужчин и 12 женщин), средний возраст – $48,7 \pm 4$ лет. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе имели 3 (5,8%) больных 1 группы и 4 (14,8%) – 2 группы. Артериальная гипертензия наблюдалась у 44 (84,6%) больных 1 группы и у 23 (85,2%) – 2 группы. У 8 (15,4%) больных 1 группы и у 3 (11,1%) – 2 группы наблюдалась желудочковая экстрасистолия. Имели в анамнезе ОНМК 4 (7,7%) больных 1 группы. Средний функциональный класс ХСН у больных 1 группы составил $1,5 \pm 0,2$, во 2 – $1,7 \pm 0,3$.

Всем больным определялся липидный спектр – общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеи-

дов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ). Определение липидов в сыворотке крови осуществлялось ферментативным колориметрическим методом на спектрофотометрическом анализаторе «Livia» (Cormay).

Для оценки состояния системы гемостаза проводилось определение протромбинового времени по А. Quick с расчетом протромбинового индекса (ПТИ) и международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с использованием набора «АПТВ-тест» фирмы «Технология-Стандарт», тромбинового времени (ТВ) с использованием набора «Тромбо-тест» фирмы «Технология-Стандарт», определение уровня фибриногена по Clauss, АДФ – индуцированной агрегации тромбоцитов по А.С. Шитиковой, D-димера с использованием набора «D-Dimer Test» фирмы «Roche Diagnostics», фактора Виллебранда (ФВ) с использованием набора «STA LIATEST vWF» фирмы «Roche Diagnostics».

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica» 6.1. Сравнение двух разных групп по количественным признакам в условиях подчинения данных закону нормального распределения проводилось по t-критерию для несвязанных групп, в условиях неподчинения – по U-критерию Манна-Уитни. При проведении корреляционного анализа в условиях подчинения данных закону нормального распределения использовали оценку линейного коэффициента корреляции Пирсона, в условиях неподчинения – оценку коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Каротидный атеросклероз является маркером системного атеросклеротического процесса, затрагивающего как брахиоцефальные, так и коронарные артерии [13]. Имеющиеся литературные данные подтверждают тесную взаимосвязь между каротидным и коронарным атеросклерозом [8]. В различных исследованиях показано, что утолщение комплекса интима – медиа (КИМ) коррелирует с увеличением риска как цереброваскулярных, так и кардиоваскулярных заболеваний, а наличие атеросклеротических бляшек в каротидных артериях – с коронарным атеросклерозом и инфарктом миокарда [3,8].

При анализе показателей липидного обмена у всех больных, включенных в данное исследование, уровни

Таблица 1
Показатели липидного обмена у больных ИБС (M±m)

Показатели	Группы	1 (n=52)	2 (n=27)	p
ОХ, ммоль/л		$5,55 \pm 1,25$	$7,6 \pm 1,5$	$< 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л		$3,13 \pm 1,0$	$4,8 \pm 1,5$	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л		$1,4 \pm 1,15$	$1,3 \pm 0,36$	нд
ТГ, ммоль/л		$2,7 \pm 4,0$	$2,49 \pm 1,6$	нд

Примечание: *M – среднее, m – стандартное отклонение.

ОХ, ЛПНП и ТГ находились выше целевого уровня, что в целом согласуется с данными предыдущих исследований [1,4]. У больных 2 группы, по сравнению с больными 1 группы, было выявлено повышение уровня

ОХ и ХС ЛПНП на 27,6% ($p < 0,001$) и 34,8% ($p < 0,001$) соответственно. Также у больных 2 группы выявлено снижение уровня ХС ЛПВП и ТГ на 7,1% и 7,8% соответственно, однако данные не достигли статистической значимости (табл. 1).

При проведении корреляционного анализа с гемодинамически значимым стенозом артерий БЦС ассоциировался уровень ОХ и ХС ЛПНП, для всех показателей наблюдалась прямая умеренная корреляция. При расчете коэффициента детерминации (r^2) доля влияния ОХ, ХС ЛПНП на развитие гемодинамически значимого стеноза составила 42% и 33% соответственно (табл. 2). Для показателей ХС ЛПВП и ТГ корреляции с гемодинамически значимым стенозом артерий БЦС были статистически незначимыми.

Таблица 2
Показатели, ассоциированные со стенозом артерий БЦС

Показатели	r Пирсона	r^2	p
СА* БЦС и ОХ	0,65	0,42	0,0005
СА* БЦС и ХС ЛПНП	0,57	0,33	0,003

Примечание: *СА - стеноз артерий.

Таким образом, у больных с каротидным атеросклерозом отмечалось нарушение липидного обмена, наиболее выраженное у больных с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС. При этом уровень ХС ЛПВП находился в пределах целевых значений. Более высокий уровень показателей липидного обмена во 2 группе больных указывает на необходимость использования у данных больных высокодозовой гиполипидемической терапии с целью быстрого достижения целевых уровней показателей липидного обмена, а также замедления прогрессирования, стабилизации и регресса каротидного атеросклероза. В данной работе была показана значимая ассоциация уровней ОХ, ХС ЛПНП со степенью стеноза артерий БЦС, что подтверждается данными предыдущих исследований [1,12].

Атеросклероз тесным образом связан с процессом тромбообразования, происходящим на поврежденной поверхности атеросклеротической бляшки [5]. В литературе имеется достаточно большое количество данных о взаимосвязи рутинных тестов системы гемостаза и каротидного атеросклероза, однако имеются противоречия в оценке взаимосвязи между уровнем фибриногена и каротидным стенозом [1,14]. В нашей работе уровни ПТИ, МНО, АЧТВ, ТВ, фибриногена у всех больных находились в пределах нормальных значений, однако при детальном анализе было выявлено статистически значимое повышение уровня фибриногена у больных с гемодинамически значимыми стенозами артерий БЦС на 12,8% ($p=0,02$) по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами. АДФ – индуцированная агрегация тромбоцитов у больных с гемодинамически значимыми стенозами была на 18,8% ниже, чем у больных с гемодинамически незначимыми стенозами, однако различия были статистически незначимыми (табл. 3).

Таблица 3
Показатели гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$)*

Показатели	Группы		p
	1 (n=52)	2 (n=27)	
ПТИ, %	105,0 \pm 13,6	102,9 \pm 9,3	нд
МНО	0,98 \pm 0,08	0,99 \pm 0,05	нд
АЧТВ, с	36,0 \pm 3,17	36,3 \pm 3,5	нд
Фибриноген, г/л	3,4 \pm 0,8	3,9 \pm 0,8	0,02
ТВ, с	17,7 \pm 2,9	18,1 \pm 1,15	нд
АДФ-агрегация, сек	19,2 \pm 15,2	15,6 \pm 1,5	нд

Примечание: *M – среднее, m – стандартное отклонение.

При проведении корреляционного анализа из вышеперечисленных показателей статистически значимая корреляция с наличием гемодинамически значимого стеноза была отмечена только для уровня фибриногена (r Пирсона=0,54, $r^2=0,29$, $p=0,005$), корреляция других показателей с наличием гемодинамически значимого стеноза не достигла статистической значимости.

Среди различных коагулологических факторов риска тромбозов в последнее время большое внимание уделяется D-димеру и фВ [2].

Однако в литературе имеются противоречивые данные о взаимосвязи данных показателей системы гемостаза и каротидного атеросклероза. Так, в некоторых работах была показана корреляция уровня D-димера с выраженностью каротидного атеросклероза [1], в то время как другие авторы указывают на отсутствие значимой корреляции между уровнем D-димера и степенью каротидного стеноза [14]. Также в некоторых работах было показано значимое повышение уровня фВ у больных с каротидными стенозами [11], в то время в других исследованиях не было показано значимой корреляции между фВ и толщиной КИМ [9].

По данным нашего исследования, уровень D-димера находился выше нормативных значений у больных обеих групп, однако у больных 2 группы его уровень был на 66,3% выше, чем у 1 группы ($p=0,03$). Уровень фВ у больных 2 группы был на 38,1% выше, чем у 1 группы ($p=0,036$) (табл. 4).

Таблица 4
Показатели гемостаза у больных ИБС ($M \pm m$)*

Показатели	Группы		p
	1 (n=52)	2 (n=27)	
D-димер, μ г/мл	0,54 \pm 0,12	1,6 \pm 1,1	0,03
фВ, %	97,0 \pm 19,6	156,7 \pm 51,5	0,036

При расчете коэффициента корреляции Спирмена наблюдалась достоверная прямая умеренная корреляция между уровнями D-димера и фВ и степенью каротидного стеноза (табл. 5).

Таблица 5
Показатели гемостаза, ассоциированные со стенозом артерий БЦС

Показатели	R Спирмена	p
СА* БЦС и D - димер	0,63	0,007
СА БЦС и фВ	0,58	0,03

Примечание: *СА-стеноз артерий.

Таким образом, у больных с наличием гемодинамически значимого стеноза наблюдается активация системы гемостаза, выражающаяся в значимом повышении уровней D-димера, отражающего активацию внутрисосудистого свертывания крови и активность системы фибринолиза, уровня фВ, отражающего выраженность дисфункции эндотелия и уровень фибриногена, характеризующего образование фибрина и отражающего повышенный риск развития тромбозов, по сравнению с больными с гемодинамически незначимым стенозом артерий БЦС. Следовательно, по нашим данным, вышеперечисленные показатели системы гемостаза являются наиболее информативными тестами, отражающими активацию каскада коагуляции у больных с распространенным атеросклерозом.

В ходе данного исследования было показано, что факторами, ассоциированными с развитием гемодинамически значимого стеноза артерий БЦС, являются уровень ОХ, D-димера, ХС ЛПНП, фВ и фибриногена. Вышеуказанные показатели отражают активацию системы гемостаза и фибринолитической системы на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции и дислипидемии у больных с наличием гемодинамически значимого

стеноза. Таким образом, данные больные имеют более высокий риск развития атеротромботических осложнений, по сравнению с больными с гемодинамически незначимыми стенозами, что диктует необходимость оценки состояния системы гемостаза у всех больных с поражением двух сосудистых бассейнов.

Таким образом, большие значения ОХ, ХС ЛПНП, D-димера, фВ и фибриногена у больных 2 группы по сравнению с 1 группой свидетельствуют о более развернутой стадии развития атеросклеротического процесса в артериях БЦС, при которой наряду с гемодинамиче-

ски и клинически значимыми проявлениями стеноза имеются указанные факторы риска перехода стабильной бляшки в нестабильную и некоторые из них, возможно, уже являются маркерами ее дестабилизации. В связи с изложенным, больные с гемодинамически значимыми стенозами в большей степени нуждаются в современной агрессивной липидкорректирующей терапии, которая влияет не только на все эти факторы развития и дестабилизации атеросклеротической бляшки, но и может служить альтернативой последующих реконструктивных операций на сосудах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахвледиани М.В., Воробьева Е.О., Эмухвари М.Г. и др. Корреляция некоторых биохимических и коагулологических параметров при атеросклерозе сонных артерий // Georgian Med. News. – 2009. – №176. – С.56-61.
2. Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Коагулологические факторы риска тромбозов и лабораторный контроль антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. – 2009. – №1. – С.2-15.
3. Лопатин Ю.М. Бессимптомный атеросклероз при артериальной гипертензии: насколько эффективными в этой ситуации могут оказаться ингибиторы АПФ? // Consilium medicum. – 2006. – №11. – С.30-35.
4. Маклакова Е.В., Соколова Н.А., Леонова М.В. и др. Исследование антиатерогенной активности симвастатина у больных с каротидным атеросклерозом // Сердце. – 2008. – №4. – С.243-246.
5. Панченко Е.П. Атеротромбоз: Механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. – 2008. – №1. – С.22-25.
6. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. – 2009. – №10. – С.9.
7. Blatt D.L. on behalf of the REACH Regisrty Investigators. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – №295. – P.180-189.

8. Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A., et al. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke // Stroke. – 2007. – №38. – P.1203-1210.
9. Loghman H., Jogestrandb T., Agewallc S., et al. Prothrombin fragment 1+2 is associated with intima media thickness of the carotid artery in patients with myocardial infarction // Thromb. Res. – 2009. – №124(5). – P.526-530.
10. Mortality and burden of disease estimates for WHO Member States in 2004. – Geneva: World Health Organization, 2009.
11. Notó A.T., Bógeberg M.E., Amiral J., et al. Endothelial dysfunction and systemic inflammation in persons with echolucent carotid plaques // Thromb. Haemost. – 2006. – №96(1). – P.53.
12. Postley J.E., Perez A., Wong N.D., et al. Prevalence and distribution of sub-clinical atherosclerosis by screening vascular ultrasound in low and intermediate risk adults: the New York physicians study // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – №22(10). – P.1145-1151.
13. Sillesen H., Amarenco P., Hennerici M., et al. Atorvastatin Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Carotid Atherosclerosis // Stroke. – 2008. – №39. – P.3297-3302.
14. Soinne L., Saimanen E., Malmberg, et al. Association of the fibrinolytic system and hemorheology with symptoms in patients with carotid occlusive disease // Cerebrovasc. Dis. – 2005. – №20(3). – P.172-179.

Информация об авторах: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, (846) 264-78-80, e-mail: simerzi@mail.ru, kma10@yandex.ru, neron@samtel.ru, Симерзин Василий Васильевич – д.м.н., профессор кафедры, Качковский Михаил Аркадьевич – заведующий кафедрой, д.м.н., доцент, Кириченко Наталья Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры, заведующая приемным отделением, Рубаненко Олеся Анатольевна – врач-терапевт клиники факультетской терапии

© ИЛЮХИНА Л.Н., КРАСАВИНА Н.П., БАШКАТОВ В.А. – 2010

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.Н. Илюхина, Н.П. Красавина, В.А. Башкатов
(Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских)

Резюме. У больных бронхиальной астмой различной степени тяжести при целенаправленном обследовании выявлена патология гастродуоденальной зоны в виде рефлюкс-эзофагита, поверхностного и атрофического гастрита, дуоденита, эрозий, послеязвенных рубцовых деформаций. При этом лишь у 58,9% больных бронхиальной астмой имелись клинические проявления сопутствующей патологии. Сравнительный анализ частоты и характера поражения гастродуоденальной зоны позволил выявить особенности, заключающиеся в усугублении воспалительно-деструктивных процессов в зависимости от тяжести бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, патология гастродуоденальной зоны, эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны.

CLINICAL AND ENDOSCOPIC FEATURES OF LESION OF GASTRODYODENAL ZONE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

L.N. Iljukhina, N.P. Krasavina, V.A. Bashkatov
(Amur State Medical Academy)

Summary. In the patients with bronchial asthma of various degree of severity during the examination a pathology of gastroduodenal zone in the form of reflux-ezophagite, superficial and atrophic gastritis, duodenitis, erosions, afterulcerative cicatricial deformations has been revealed. Thus, only in 58,9% of patients with bronchial asthma clinical manifestations of accompanying pathology have been revealed. The comparative analysis of frequency and character of lesion of gastroduodenal zone allowed to reveal the features, consisting in aggravation of inflammatory-destructive processes, depending on severity of bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, pathology of gastroduodenal zone, endoscopic picture of gastroduodenal zone.

В последние годы повышенный интерес вызывает частое сочетание бронхиальной астмы (БА) с деструктивно-воспалительными поражениями эзофагогастродуоденальной зоны (ЭГДЗ) [1,2,4,10,11]. В публикациях последних лет содержатся неоднородные показатели вовлечения в патологический процесс ЭГДЗ при БА. По данным разных авторов, поражение ЭГДЗ у больных БА наблюдается в 50-90% случаев [5,8,9,12], что можно объяснить использованием различных методических подходов при изучении этой проблемы. Полное представление о состоянии ЭГДЗ у данной категории больных можно получить при целенаправленном исследовании.

Цель работы: изучение состояния ЭГДЗ у больных бронхиальной астмой различной степени тяжести.

Материалы и методы

На базе специализированных пульмонологических отделений АОКБ и ДНЦ ФПД СО РАМН обследовано 108 больных БА легкой – ЛБА (n=18), средней – СБА (n=50), тяжелой степени – ТБА (n=40) в стадии обострения с аллергической (n=13), инфекционно-зависимой (n=20) и смешанной (n=75) формами БА, медиана возраста составила 45 (34-54) лет. Среди обследованных преобладали женщины – 64 (59,3%), мужчин было 44 (40,7%). У больных БА проведено исследование ЭГДЗ: целенаправленное изучение жалоб, анамнеза, указывающих на поражение ЭГДЗ, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС).

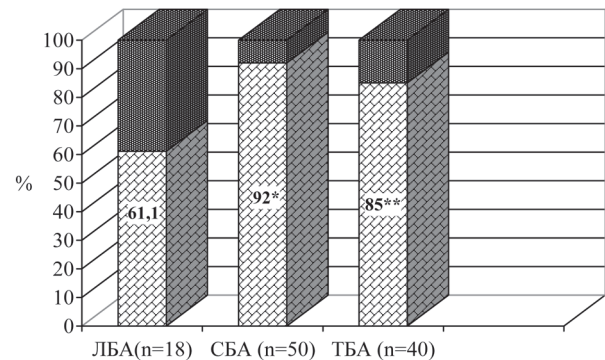
Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакетов STATISTICA 6.0 и Excel 7.0. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описаны медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й процентиль – 75-й процентиль). Для определения значимости совпадений и различий характеристик исследуемых объектов применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат. При количестве наблюдаемых частот менее 5 в какой-либо из ячеек для четырехпольных таблиц, использовался точный критерий Фишера. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному, использовались непараметрические критерии. При сравнении групповых количественных признаков применялся медианный тест Краскэла-Уоллиса, для попарных сравнений использовался критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Для исследования зависимостей использовалась корреляция Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

Патология по данным ЭГДС выявлена у 91 (84,2%) больных БА, что подтверждает высокую частоту встречаемости поражения ЭГДЗ у больных БА [1,2,9,11,12]. Частота данной патологии у мужчин и женщин не отличалась: у мужчин она составила 86%, у женщин – 83,1%. Основной контингент с патологией исследуемой сферы пришелся как у мужчин, так и среди женщин на возраст, медиана которого составила 48 (39-58) лет.

Клинические проявления поражения ЭГДЗ были выявлены у 53 (58,9%) больных, при этом 37 (41,1%) больных жалоб не предъявляли. Болевой абдоминальный синдром не был ведущим в клинике, его наличие выявлено при целенаправленном сборе жалоб и анамнеза. Боли в животе с локализацией в эпигастрии и пилородуоденальной зоне беспокоили 19 (17,6%) больных БА и носили непостоянный характер, без связи с приемом пищи. Интенсивность боли в большинстве случаев была слабая и умеренная. Чувство дискомфорта в подложеч-

ной области отмечали 28 (25,9%) больных. В клинической картине ведущее место занимал диспептический симптомокомплекс. Жалобы на тошноту предъявляли 18 (16,7%) больных, метеоризм – 25 (23,2%), изжогу – 17 (15,8%) больных. Так, большинством авторов отмечены: стертость клинической картины заболевания, неотчетливость жалоб, что, возможно, связано с «затушеванностью» при их дыхательных расстройствах, атипичность проявлений болей [5], преобладание диспептического синдрома [8,9].



■ Патология ГДЗ ■ Без патологии ГДЗ
Примечание: различия между группами значимы, * - $p=0,002$; ** - $p=0,044$ в сравнении с ЛБА.

Рис. 1. Сравнительный анализ частоты встречаемости патологии ГДЗ по результатам ЭГДС в зависимости от степени тяжести БА.

В результате исследований С.М. Кириллова и соавт. (2008) было выявлено, что число больных с патологией ЭГДЗ увеличивается с нарастанием тяжести и продолжительности БА [1]. В нашем исследовании аналогично отмечалось значимое увеличение частоты встречаемости патологии ГДЗ при утяжелении степени БА. Так, при ЛБА патология ГДЗ зафиксирована у 11 (61,1%) больных, что значимо реже, чем при СБА – 46 (92%) больных ($\chi^2=9,31$, $p=0,002$), и при ТБА, при которой поражение ЭГДЗ выявлено у 34 (85%) больных ($\chi^2=4,07$; $p=0,044$) (рис. 1). Была отмечена положительная корреляционная связь между продолжительностью БА и тяжестью патологии ЭГДЗ (от воспалительных пора-



Примечание: различия значимы по сравнению с ЛБА * - $p=0,0499$; ** - $p=0,025$; *** - $p=0,037$.

Рис. 2. Частота поражений ГДЗ у больных БА в зависимости от степени тяжести по данным ЭГДС.

жений до эрозии и язв) ($r=0,20$; $p<0,05$). Также было обнаружено, что длительность заболевания БА у лиц с патологией ЭГДЗ значимо больше, чем у больных БА без сопутствующей патологии ЭГДЗ: медиана продолжительности БА с сопутствующей патологией ЭГДЗ составила 12 (5-18) лет, без патологии ЭГДЗ – 8 (2-13) лет ($p=0,018$).

По данным ЭГДС рефлюкс-эзофагит был выявлен у 7 (7,7%) больных БА, при этом рефлюкс-эзофагит I степени наблюдался у 5 (5,5%), II степени – у 2 (2,2%) больных. Воспалительные изменения слизистой оболочки желудка выявлены у 71,5% больных, ДПК – у 52,8%, атрофический гастрит – у 11%, атрофический дуоденит – у 3,3%. Наблюдалась высокая частота эрозивных поражений слизистой оболочки ЭГДЗ с преимущественной локализацией в желудке (28,6%) и рубцово-язвенных поражений с локализацией в двенадцатиперстной кишке (12,1%). При сравнении особенностей поражения ЭГДЗ в зависимости от степени тяжести БА (рис. 2), выявлены значимо чаще эрозивно-язвенные поражения у больных ТБА (42,5%) по сравнению с больными ЛБА (16,7%) ($p=0,050$). Аналогично – с поражениями ЭГДЗ

воспалительного характера, у больных ТБА значимо чаще (70%) наблюдались данные изменения по сравнению с больными ЛБА (38,9%) ($p=0,025$). Атрофические процессы в слизистой оболочке ЭГДЗ преобладали также у больных ТБА (25%) ($p=0,037$), у больных ЛБА и СБА они встречались соответственно в 5,6% и 8,0% случаев.

Таким образом, анализ клинической картины показал, что больные, поступающие в отделение по поводу обострения БА, как правило, не акцентируют внимание на гастроэнтерологических проблемах, не имеющих, на их взгляд, отношение к БА. В основном, патология ЭГДЗ у больных БА имеет скрытое течение и имеет тенденцию к усугублению воспалительно-деструктивных процессов в зависимости от степени тяжести и продолжительности БА, что диктует необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Наличие у больных различных вариантов сочетанной патологии, взаимовлияние болезней, приводящее в ряде случаев к их атипичному течению, требуют от практического врача индивидуализированного подхода к вопросам диагностики этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириллов С.М. Особенности патологии пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2008. – 46 с.
2. Корабельников Д.И. Клинико-морфологическое исследование гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 28 с.
3. 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.
4. Немцов В.И., Александрова Р.А., Магидов М.Я. Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны // Аллергология. – 2002. – №4. – С.16-22.
5. Носенко К.А. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой различного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2006. – 27 с.
6. Петрова М.А., Гулеева Л.И., Кудреватых И.П. Особенности формирования, течения и лечения бронхиальной астмы, сочетанной с язвенной болезнью // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2000. – №3. – С.70-73.

7. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 413 с.
8. Чамсутдинов Н.У. Морфофункциональная характеристика желудочно-кишечного тракта у больных бронхиальной астмой // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2004. – №4. – С.162-165.
9. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Плешко Р.И. Патогенетические основы формирования и особенности течения эрозивных поражений гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – №16. – С.59-66.
10. Чернявская Г. М., Белобородова Э.И., Устюжанина Е. В. и др. Эрозивные поражения гастродуоденальной зоны при бронхиальной астме // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. №11. – С.23-26.
11. Field S.K. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle // Chest. – 2002. – №121. – P.1024-1027.
12. Stelmach I., Podsiadlowicz-Borzecka M., Juralowicz D., et al. Positive association between gastritis and Helicobacter pylori infection in children with atopic asthma // Abstract Book 22 Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Allergy as a Global Problem (EAACI 2003). – Paris, 2003. – P.143-144.
13. Stirling R.G., Chung K.T. Severe asthma: definition and mechanisms // Allergy. – 2001. – №56. – P.825-840.

Информация об авторах: 675027, г. Благовещенск, ул. Студенческая, 47, кв. 86, e-mail: iluhina08@rambler.ru, Илюхина Людмила Николаевна – ассистент, Красавина Надежда Павловна – д.м.н., профессор, Башкатов Василий Антонович – д.м.н., профессор.

© ВОРОНИНА Л.П., ПОЛУНИНА Е.А., НУРЖАНОВА И.В., ФАЛЧАРИ Р.А. – 2010

ОСОБЕННОСТИ РЕАГИРОВАНИЯ КОЖНЫХ МИКРОСОСУДОВ ПРИ ИОНОФЕРЕЗЕ ЭНДОТЕЛИЙ – НЕЗАВИСИМОГО ВАЗОДИЛАТОРА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.В. Нуржанова, Р.А. Фалчари

(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 микрососудистой реактивности нами проводился ионофорез эндотелий – независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести. Было обследовано 38 больных БА средней степени тяжести, 41 больной с БА тяжелой степени и 30 соматически здоровых лиц. До лечения наблюдалось удлинение времени развития максимальной вазодилатации (111,05 с и 129,4 с при средней и тяжелой БА соответственно), снижение продолжительности вазодилатации (91,43 с и 83,13 с), а также снижение резерва капиллярного кровотока (127,93% и 127,14%). После проведенного лечения отмечалось дальнейшее снижение микрососудистой реактивности в виде удлинения времени развития вазодилатации у больных БА независимо от степени тяжести. При этом прирост времени восстановления кровотока наблюдался только у больных БА средней степени тяжести.

Ключевые слова: микрососудистая реактивность, бронхиальная астма, лазерная доплеровская флоуметрия.

THE PECULIARITIES OF SKIN MICROVESSELS REACTION TO IONTOPHORES OF ENDOTHELIUM – THE INDEPENDENT VASODILATATOR IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

L.P. Voronina, E.A. Polunina, I.V. Nurjanova, R.A. Falchari
(Astrakhan state medical academy)

Summary. The iontophoreses of endothelium was made for dynamic estimation of microvascular reactivity taking into consideration its independent vasodilatation in patients with bronchial asthma (BA) of different type. 38 patients with BA of mild severity, 41 patients with BA of heavy stage and 30 somatically healthy persons were observed. Before treatment there were found out the prolongation of time development of maximal vasodilatation (111,05 c and 129,4 c in case of mild and heavy BA), decrease of prolongation of vasodilatation (91,43 c and 83,13 c) and decrease of capillary blood stream reserve (127,93% and 127,14%). After proper treatment there were observed the further decrease of microvascular reactivity in the form of prolongation of the time development of vasodilatation in patients with BA without dependence on its severity. The growth of time restoration of blood stream was found only in patients with BA of mild severity.

Key words: microvessels reaction, bronchial asthma, laser doppler flowmetry.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Заболеваемость БА растет как в России, так и за рубежом. Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание помощи, но и с потерей работоспособности больных БА и их социальной дезадаптацией [1].

При БА вследствие влияния таких факторов, как гипоксия, повышение содержания различных биологически активных веществ (цитокины, лейкотриены и др.), воздействия фармпрепаратов, применяемых длительно, а зачастую бесконтрольно, складываются “благоприятные” условия для повреждения микрососудов, развития эндотелиальной дисфункции. В связи с этим, становится очевидным, что оценка состояния микрососудов у больных БА имеет важное клиническое значение. В настоящее время появилась возможность оценить состояние кожных микрососудов и их реактивность по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [2].

Цель исследования: динамическая оценка микрососудистой реактивности у больных БА в зависимости от степени тяжести с использованием эндотелий – независимого вазодилататора.

Материалы и методы

В общей сложности нами было обследовано 109 человек, из них 79 больных бронхиальной астмой и 30 соматически здоровых лиц Астраханского региона в качестве группы контроля. Больные БА были распределены на две группы: первую группу составили 38 больных БА средней степени тяжести, вторую группу – 41 больной с БА тяжелой степени. Возраст обследованных больных колебался от 20 до 59 лет (средний возраст $42,14 \pm 1,6$ года). Средняя длительность заболевания составила $14,4 \pm 1,2$ лет. Лица контрольной группы были сопоставимы по полу и возрасту с обследованными больными БА.

Для динамической оценки микрососудистой реактивности в ходе лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) мы осуществляли ионофоретическое введение эндотелий – независимого вазодилататора (ЭНВД) – 5% раствора нитропрусида натрия.

Оценивались следующие показатели: T2-T4 – время развития максимальной вазодилатации (время от начала ионофореза препарата до развития максимального значения показателя микроциркуляции), T4-T6 – время восстановления кровотока (время от максимальной вазодилатации до возвращения показателя микроциркуляции к исходным значениям) и РКК – резерв капиллярного кровотока (степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата).

При проверке типа распределения данных выборки (графический метод, сравнение эксцесса и асимметрии, критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой по Лилиефору) было определено, что данные имеют не правильное распределение. Поэтому мы предпочли использовать в качестве центральной тенденции медиану, а в качестве показателей рассеяния данных – интерпро-

центильные размахи [3].

Результаты и обсуждение

Время T2-T4 у больных БА средней степени тяжести составило 111,1 [62,3; 150,5] с. Различия с показателем в группе контроля были статистически незначимы ($p=0,262$). У больных БА тяжелой степени время T2-T4 статистически значимо отличалось от показателей в группе контроля ($p=0,040$), а также от показателей в группе больных БА средней степени тяжести ($p=0,021$) и составило 129,4 с против 92,82 с в группе контроля (табл. 1).

Удлинение времени развития максимальной вазодилатации с нарастанием степени тяжести бронхиальной астмы отражает снижение чувствительности микрососудов к экзогенным вазодилататорам. Возможно, это является следствием общего снижения чувствительности рецепторов как микрососудистых, так и бронхиальных, на что указывает наличие отрицательной корреляционной зависимости средней силы между временем T2-T4 и приростом ОФВ1 в пробе с бронхолитиком $r=0,42$ ($p=0,009$).

Время T4-T6 у больных БА средней степени тяжести составило 91,43 с при значениях 5 и 95 перцентилей 69,5 с и 135,35 с соответственно, что было статистически значимо ниже ($p=0,002$) по сравнению с T4-T6 в группе контроля, где данный показатель составил 156, 71 с при значениях 5 и 95 перцентилей 35,34 с и 187,81 с соответственно. У больных с БА тяжелой степени T4-T6 составил 83,13 с, при значениях 5 и 95 перцентилей 67,9 с и 114,25 с соответственно, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля, однако статистически значимых различий с группой больных БА средней степени тяжести выявлено не было ($p=0,484$). Снижение продолжительности вазодилатации при прекращении ионофореза ЭНВД отражает уменьшение способностей к накоплению вазодилататора в сосудистой стенке и, как следствие, снижение функциональных возможностей микрососудов в поддержании вазодилатации.

Показатель РКК был статистически значимо снижен как при БА средней степени, так и при тяжелой степени тяжести ($p=0,063$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с группой контроля. Указанный показатель при БА средней степени составил 127,93% [94,66; 198,89], против значения РКК в группе контроля 157,18% [107,9; 180,5]. При БА тяжелой степени тяжести РКК составил 127,14% [94,66; 190,89]. Различия между группами больных БА средней и тяжелой степени тяжести были статистически не значимы ($p=0,989$).

Снижение РКК у больных БА, не зависящее от степени тяжести, отражает уменьшение способности микрососудов к вазодилатации в ответ на введение экзогенного вазодилатирующего агента у больных данной группы.

После проведенного стационарного лечения время T2-T4 статистически значимо возросло по сравнению с

Таблица 1

Показатели эндотелий - независимой вазодилатации в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы в динамике (медиана, [5 и 95 процентиль])

Показатели	Контроль (n=30)	БА средней степени тяжести (n=38)	БА тяжелой степени тяжести (n=41)
До лечения			
T2-T4, с	92,82 [62,85; 113,45]	111,05 [62,3; 150,53] $p_1=0,262$	129,4 [67,1; 155,08] $p_1=0,040$ $p_2=0,021$
T4-T6, с	156,71 [35,34; 187,81]	91,43 [69,5; 135,35] $p_1=0,002$	83,13 [67,9; 114,25] $p_1=0,004$ $p_2=0,484$
РКК, %	157,18 [107,9; 180,5]	127,93 [94,66; 190,89] $p_1=0,063$	127,14 [75,15; 180,53] $p_1=0,015$ $p_2=0,989$
После лечения			
T2-T4, с	92,82 [62,85; 113,45]	183,71 [92,15; 273,55] $p_1=0,001$ $p_3=0,002$	187,1 [68,1; 152,02] $p_1=0,000$ $p_2=0,889$ $p_3=0,001$
T4-T6, с	156,71 [35,34; 187,81]	112,44 [21,11; 202,52] $p_1=0,005$ $p_3=0,023$	92,24 [25,3; 189,32] $p_1=0,005$ $p_2=0,328$ $p_3=0,189$
РКК, %	157,18 [107,9; 180,5]	136,39 [105,07; 280,26] $p_1=0,838$ $p_3=0,304$	134,98 [96,24; 234,48] $p_1=0,943$ $p_2=0,770$ $p_3=0,346$

Примечание: p_1 – статистические различия по сравнению с данными в группе контроля; p_2 – статистические различия по сравнению с данными в группе больных БА средней степени тяжести; p_3 – статистические различия по сравнению с данными до лечения.

данными до лечения ($p=0,002$) и составило 183,71 с при интерпроцентильном размахе 92,15 с и 273,55 с. Отличия от показателей в группе контроля стали статистически значимы ($p=0,001$). У больных с БА тяжелой степени тяжести время T2-T4 также статистически значимо ($p=0,001$) возросло до 187,1 с, при интерпроцентильном размахе 68,1 с и 152,02 с. Различия с контролем остались статистически значимы ($p=0,000$), при отсутствии статистически значимых различий с группой больных БА средней степени тяжести ($p=0,989$). Увеличение времени развития максимальной вазодилатации на ионофорез ЭНВД, продолжающееся и после стихания обострения, указывает, возможно, на угнетающее влияние лечения на чувствительность микрососудов. Время T4-T6 у больных БА средней степени тяжести после лечения статистически значимо ($p=0,023$) возросло, по сравнению с данными при поступлении и составило 112,44 с при интерпроцентильном размахе 21,11 с и 202,52 с. Однако различия с группой контроля оставались статистически значимы ($p=0,005$). У больных БА тяжелой степени T4-T6 составил 92,24 с при значении

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2006. – 160 с.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроцирку-

лях 5 и 95 процентилей 25,3 с и 189,32 с соответственно. Различия с данными при поступлении были статистически незначимы ($p=0,189$), при сохранившихся статистически значимых различиях с группой контроля ($p=0,005$). Незначительная динамика времени восстановления кровотока у больных БА средней степени тяжести и отсутствие динамики при тяжелой астме указывали на то, что функциональная способность микрососудов к поддержанию вазодилатации не восстанавливалась после проведенного лечения.

Показатель РКК у больных БА средней степени тяжести после проведенного лечения составил 136,39% [105,07; 280,26]. Различия с данными при поступлении и в группе контроля были статистически незначимы ($p=0,304$ и $p=0,838$). У больных БА тяжелой степени указанный показатель составил 134,98% [96,24; 234,48], что статистически незначимо отличалось от данных при поступлении ($p=0,346$). Однако различия с группой контроля стали статистически незначимы ($p=0,943$). Отсутствие выраженной динамики РКК при БА средней степени тяжести и значимых различий с группой контроля указывает на то, что данный показатель мало зависит от способности микрососудов к собственной выработке вазодилататоров, а является реакцией на экзогенный раздражитель. Незначительный прирост данного показателя при тяжелой БА является следствием изначально более низкого значения при поступлении.

Таким образом, микрососудистую реактивность у больных бронхиальной астмой стало возможным оценить по функциональным свойствам кожи, в частности, с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, дополненной ионофоретическими пробами.

Так, у больных БА наблюдалось удлинение времени развития максимальной вазодилатации, снижение продолжительности вазодилатации, а так же снижение РКК при ионофорезе ЭНВД у больных БА с нарастанием степени тяжести по сравнению с группой контроля как до лечения, так и после. Незначительная динамика времени восстановления кровотока у больных БА средней степени тяжести и отсутствие динамики при тяжелой степени тяжести указывало на то, что функциональная способность микрососудов к поддержанию вазодилатации не восстанавливалась после проведенного лечения. А увеличение времени развития максимальной вазодилатации на ионофорез ЭНВД, продолжающееся и после стихания обострения, указывает, возможно, на угнетающее влияние лечения на чувствительность микрососудов.

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

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Информация об авторах: Тел. (8512)-63-10-13, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru, Воронина Людмила Петровна – к.м.н., доцент, Полунина Екатерина Андреевна – интерн, Нуржанова Ирина Викторовна – к.м.н., ассистент, Фалчари Руслан Альбертович – ассистент

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА БАКТЕРИЙ ВИДА *BACILLUS THURINGIENSIS* И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ЭТИХ БАКТЕРИЙ

Г.Б. Талалаева

(Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов, кафедра микробиологии, зав. – д.б.н., проф. Б.Н. Огарков)

Резюме. Проведены сравнительные исследования Н- и О-антигенов бактерий вида *Bacillus thuringiensis*. Установлена высокая специфичность О-антигена энтомопатогенных кристаллообразующих бактерий в сравнении с их Н-антигеном. Проведенные исследования позволили выявить четкие различия свойств соматического антигена между *Bac. thuringiensis* и *Bac. cereus* при совпадении у этих двух видов морфологических и физиолого-биохимических признаков.

Ключевые слова: *Bac. thuringiensis*, Н- и О-антигены.

ANTIGENIC CHARACTERISTICS OF BACTERIA *BACILLUS THURINGIENSIS* AND THEIR APPLICATION IN BACTERIA'S DIFFERENTIATION

G.B. Talalajeva

(Irkutsk State University, Irkutsk)

Summary. The comparative researches of H- and O-antigens of bacteria of species *Bacillus thuringiensis* have been conducted. The researches established high specificity of O-antigen of entomopathogenic graining bacteria in comparison with their H-antigen. The conducted studies allowed to reveal the clear differences of properties of somatic antigen between *Bac. thuringiensis* and *Bac. cereus* in coincidence of morphocultural and physiologic-biochemical features in these two species.

Key words: *Bac. thuringiensis*, H- antigen, O- antigen.

Кристаллообразующие бактерии являются промышленными продуцентами энтомопатогенных препаратов, используемых в защите растений от насекомых вредителей.

В 60–80 гг. прошлого столетия эти препараты успешно заменяли ядохимикаты в защите растений, среди которых преобладали хлор- и фосфорорганические пестициды. И те, и другие вызывают различные патологические изменения в организме человека, например, хлорофос, обладает канцерогенным и эмбриотропным действием. Практическое использование энтомопатогенных бактериальных препаратов, продуцентами которых являются энтомопатогенные бактерии *Bac. thuringiensis*, доказало их безопасность для здоровья человека.

В 1911–1915 гг. Э. Берлинер выделил из погибших гусениц мельничной огневки на мукомольной фабрике в Тюрингии бактерию, вызвавшую массовую гибель огневки, и сделал относительно подробное описание ее морфологических и физиологических особенностей, закрепив тем самым за собой приоритет первого исследования свойств энтомопатогенных бактерий.

Следующий период, вплоть до начала 50-х годов XX века, был этапом выявления разными авторами из природных источников аналогичных бактерий и создания коллекции штаммов. В это же время обнаружен один из ключевых признаков этих бактерий – способность образовывать внутриклеточные кристаллообразные включения, обладающие для некоторых видов насекомых токсическими свойствами. В патогенезе заболевания, вызываемого кристаллообразующими энтомопатогенными бактериями, имеет место преемственность двух процессов: токсического и септического. Первые исследования и публикации по данному вопросу сделаны А.М. Хеймпелом и Т.А. Ангусом. Но, несмотря на открытие и описание указанного ключевого признака (образование эндотоксигенных кристаллов), данные бактерии считались в большей степени идентичными известной спорообразующей бактерии *Bac. cereus*. Далеко не все специалисты в этой области были согласны с таким утверждением. И, очевидно, несогласие и привело к компромиссному предложению выделить в систематике споробразующих бактерий группу энтомопатогенных бактерий *cereus-thuringiensis*. Второй эпитет «*thuringiensis*» взят из названия вида энтомопатогенной бактерии (*Bac. thuringiensis*), изученной Э. Берлинером. Эта условная группа *cereus-thuringiensis* энтомопатоген-

ных бактерий не имела ранга таксона [2]. Этап с 60-х годов прошлого столетия и по настоящее время, можно считать периодом продолжающегося накопления коллекционного материала – штаммов энтомопатогенных бактерий и описанием их функциональных особенностей. За этот период было предложено несколько классификаций, схем, ключей по дифференциации кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий. Появилось понятие «бактерии вида *Bacillus thuringiensis* Berliner», в котором отражены и приоритет Э. Берлинера, давшего наименование вида по описанному им типовому штамму этих бактерий, а также их уникальность по физиологическим свойствам. Наибольшее признание получили классификации, предложенные французскими исследователями Н. De Barjac, A. Bonnefoi, E. Frachon [4,5,6]. В основе этих классификаций лежит внутривидовая дифференциация *Bac. thuringiensis* по различающимся совокупностям биохимических и антигенных свойств.

При идентификации новых штаммов кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий мы используем дифференциальные ключи, дендрограммы, составленные специально для этих бактерий [5,6]. Новым в познании этих бактерий является определение свойств их соматического антигена [1,2,3]. Целью работы явились сравнительные исследования Н- и О-антигенов бактерий вида *Bacillus thuringiensis*.

Материалы и методы

Для получения диагностических сывороток использовались типовые штаммы бактерий вида *Bac. thuringiensis* (табл. 1). Маточные культуры типовых штаммов пересеивали в пробирки на скошенный мясопептонный агар (МПА), двух-трехкратно пассировали в U-образных трубках в полужидком МПА (агар-агара – 0,2%) в течение 18 часов с последующим пересеиванием культуры в пробирки с мясо-пептонным бульоном (МПБ) и культивированием материала при 28–30°C. Через 24 часа 1 мл бульонной культуры высевали на МПА в чашку Петри. Выращивание посевов производили при таком же температурном режиме; 18–24-часовые культуры смывали с поверхности МПА физиологическим раствором. Титр клеток в рабочей суспензии составлял 2 млрд/мл. Часть суспензии использовали как Н-антиген. В этом случае в качестве консерванта в суспензию добавляли формалин в количестве 0,05%. Другую часть су-

Типовые штаммы бактерий вида *Bac. thuringiensis*

№№ штаммов	Биохимический вариант	№№ штаммов	Биохимический вариант	№№ штаммов	Биохимический вариант
1	berliner	8	galleriae	15	darmstadiensis
2	finitimus	9	canadensis	16	caucasicus
3	alesti	10	subtoxicus	17	toumanoffi
4	kurstaki	11	entomocidus	18	thompsoni
5	sotto	12	aizawai	19	pakistani
6	dendrolimus	13	morrisoni	20	israelensis
7	kenyae	14	tolworthi		

спензии использовали для приготовления О-антигена. Приготовление данного антигена связано с 2-х часовым прогреванием клеточной суспензии в стерильных пробирках в кипящей водяной бане. Применение данного способа приводит к разрушению термолабильных компонентов бактериальной клетки, в частности, жгутиков.

Таблица 2

Схема введения антигена

Дни инъекций	Дозы (мл), введенные	
	внутривенно	подкожно
Первый	-	0,5
Четвертый	0,5	-
Седьмой	0,5	0,5
Одиннадцатый	0,8	0,8
Пятнадцатый	1,0	1,0
Девятнадцатый	1,5	1,5
Двадцать третий	2,0	2,0

Полученный таким образом О-антиген представляет собой термостабильный клеточный компонент, в отличие от Н-антигена. Приготовленные антигены хранились в холодильнике при температуре +3°C в течение месяца.

Для иммунизации отбирались здоровые кролики, первоначальный вес которых равен 2,5-3 кг. 20 особей использовали для гипериммунизации Н-антигеном, а другие 20 особей – для гипериммунизации О-антигеном. Применялась схема комбинированного введения антигенов: половина доз Н- и О-антигенов вводилась внутривенно в краевую вену уха животного, другая часть дозы – подкожно в бедро кролика. Интервал между инъекциями составлял 3-4 дня (табл. 2).

Если учесть, что титр клеток в используемых суспензиях равнялся 2 млрд. в 1 мл физиологического раствора, то общее количество введенных животному бактерий в течение всего цикла гипериммунизации составляло 25 млрд.

Через 7 и 14 дней после последней инъекции производился забор крови из вены уха в количестве 30-40 мл. Кровь, собранную в стерильные пробирки, помещали на 20-30 мин в термостат при 37°C и затем в холодильник на 24 часа при 5°C с последующим отделением сыворотки в отдельные стерильные емкости. В качестве консервантов в полученные Н- и О-сыворотки добавляли или хинозол, или борную кислоту в количестве 0,05%. Полученные сыворотки хранили в холодильнике при 3°C.

В исследовании использованы экспериментальные животные (кролики), все манипуляции выполнялись с соблюдением принципов гуманности, и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). В результате исследований ни одно лабораторное животное

не пострадало.

Для определения титра антител в сыворотках ставились реакции агглютинации (РА) при взаимодействии антигенов с антителами в растворе электролита в объемном варианте, в пробирках. За титр антител в сыворотке принималось ее конечное разведение, в котором наблюдалась отчетливая агглютинация соответствующего антигена. Было установлено, что максимальные разведения полученных нами Н- и О-сывороток составили соответственно 1:25600 и 1:800.

Для определения сравнительных свойств Н- и О-антигенов бактерий вида *Bac. thuringiensis* проводилась перекрестная сероагглютинация: каждая из 20-ти сывороток, полученных к Н-антигену типового штамма соответствующего биоварианта *Bac. thuringiensis*, использовалась в постановке РА с Н-антигенами 20-ти других биовариантов данного вида (отдельно в каждом случае).

По аналогичной схеме нами определены свойства 20-ти полученных О-сывороток и О-антигенов *Bac. thuringiensis*. Антигенные свойства бактерий вида *Bac. thuringiensis* сравнивались с антигенными свойствами *Bac. cereus*.

Результаты и обсуждение

Кристаллообразующие энтомопатогенные бактерии, относящиеся к виду *Bac. thuringiensis*, различаются по ряду биохимических признаков: образованию ацетилметилкарбинола, лецитиназы, протеазы, амилазы, пигмента, алкогольдегидрогеназы, способности ферментировать сахарозу, маннозу, эскулин, салицин и другим признакам. Различия по данным признакам отражены в биохимических вариантах [4,5,6].

Н. De Barjac, A. Bonnefoi [4,5] установили, что ряд указанных биовариантов различаются между собой и

Таблица 3

Дифференциация бактерий вида *Bac. thuringiensis* по свойствам Н- и О-антигенов

№№ пп	Биохимический вариант	Н-антиген	О-антиген	Серологический вариант (антигенная формула)
1	berliner	1	1	H ₁ O ₁
2	finitimus	2	2	H ₂ O ₂
3	alesti	3a	3	H _{3a} O ₃
4	kurstaki	3a3b	4	H _{3a3b} O ₄
5	sotto	4a4b	5	H _{4a4b} O ₅
6	dendrolimus	4a4b	6	H _{4a4b} O ₆
7	kenyae	4a4c	7	H _{4a4c} O ₇
8	galleriae	5a5b	8	H _{5a5b} O ₈
9	canadensis	5a5c	9	H _{5a5c} O ₉
10	subtoxicus	6	10	H ₆ O ₁₀
11	entomocidus	6	11	H ₆ O ₁₁
12	aizawai	7	12	H ₇ O ₁₂
13	morrisoni	8	13	H ₈ O ₁₃
14	tolworthi	9	14	H ₉ O ₁₄
15	darmstadiensis	10	15	H ₁₀ O ₁₅
16	caucasicus	10	16	H ₁₀ O ₁₆
17	toumanoffi	11	17	H ₁₁ O ₁₇
18	thompsoni	12	18	H ₁₂ O ₁₈
19	pakistani	13	19	H ₁₃ O ₁₉
20	israelensis	14	20	H ₁₄ O ₂₀

по свойствам Н-антигена (табл. 3). Вместе с тем, в некоторых случаях Н-антиген не является высоко специфичным (варианты *alesti*, *kurstaki*, *sotto*, *dendrolimus*, *kenyae*, *galleriae*, *canadensis*, *subtoxicus*, *entomocidus*, *darmstadiensis*, *causicus*).

Результаты наших исследований свидетельствуют, что биоварианты, относящиеся по свойствам Н-антигена к 3, 4, 5, 6 и 10 серовариантам, обладают специфическими О-антигенами, а это очень важно при использовании антигенных свойств в дифференциации и идентификации кристаллообразующих бактерий вида *Bac. thuringiensis*.

Мы предлагаем в наименовании этих бактерий, наряду с названием биоварианта, приводить и их полную антигенную формулу, в которой отражены свойства Н- и О-антигенов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Талалаева Г.Б., Покровская Л.А. О-антиген бактерий вида *Bac. thuringiensis* // Селекция микроорганизмов. – Иркутск, 1978. – С.113-122.
2. Талалаева Г.Б. Принципы и методические подходы в классификации и идентификации энтомопатогенных кристаллообразующих бактерий // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра. – Иркутск, 2003. – № 7. – С.95-97.
3. Чемерилов В.И., Секекина О.А., Талалаева Г.Б. Анализ морфологических вариантов, возникающих при S→R диссо-

Примеры полных наименований кристаллообразующих энтомопатогенных бактерий:

1. *Bac. thuringiensis*, biovar berliner, serovar H₁O₁
2. *Bac. thuringiensis*, biovar dendrolimus, serovar H_{4a4b}O₆
3. *Bac. thuringiensis*, biovar sotto, serovar H_{4a4b}O₅

Проведенные нами исследования физиолого-биохимических, антигенных, морфокультуральных свойств штаммов бактерий, относящихся к двум видам – *Bac. cereus* и *Bac. thuringiensis*, а также штаммов, утративших способность образовывать кристаллы эндотоксина, и выделенных из популяций *Bac. thuringiensis*, позволили выявить четкие различия свойств соматического антигена между *Bac. cereus* и *Bac. thuringiensis* при совпадении у этих двух видов морфокультуральных и физиолого-биохимических признаков.

циация у *Bacillus thuringiensis* // Микробиология. – 2007. – Т. 76. №4. – С.507-514.

4. Barjac H., Bonnefoi A. A classification of strain of *Bacillus thuringiensis* Berliner with a key to their differentiation // *Invert Pathol.* – 1968. – Vol. 11, №9. – P.333-348.

5. Barjac H., Bonnefoi A. Misse au point sur la classification des *Bacillus thuringiensis* // *Entomophaga.* – 1973. – Vol. 18. №1. – P.5-17.

6. Barjac H., Frachon E. Classification of strain of *Bacillus thuringiensis* // *Entomophaga.* – 1990. – Vol. 35. №2. – P.233-240.

Информация об авторе: 664003, г. Иркутск, ул. Сухэ-Батора, 5, тел. (3952) 24-18-70 (добав. 104), e-mail: nadin_buk@mail.ru
Талалаева Галина Борисовна – доцент, к.б.н.

© ФИЛАТОВ В.В., ТЕЛЯТНИКОВА Л.И., ДОЛГИХ В.Т. – 2010

АРГОННО-ПЛАЗМЕННАЯ КООГУЛЯЦИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОПЕРАТИВНОМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ

В.В. Филатов¹, Л.И. Телятникова¹, В.Т. Долгих^{1,2}

(¹МУЗ ГК «Больница скорой медицинской помощи №1», гл. врач – д.м.н., проф. С.И. Филиппов;

²Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н., проф. В.Т. Долгих)

Резюме. Обследовано и пролечено 39 больных с кровоточащими язвами желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что аргонно-плазменная коагуляция в 85,7% случаев уже после однократного сеанса позволяет достичь окончательного гемостаза. Отмечено, метод аргонно-плазменной коагуляции следует применять в течение первых 24-48 часов с момента поступления больного в стационар или при первой диагностической фиброгастро-дуоденоскопии.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аргонно-плазменная коагуляция.

ARGON-PLASMATIC COAGULATION AS AN ALTERNATIVE TO OPERATIVE INTERVENTION

V.V. Filatov¹, L.I. Telyatnikova¹, V.T. Dolgikh^{1,2}

(¹Emergency Care Hospital № 1, ²Omsk State Medical Academy)

Summary. 39 patients with bleeding from peptic ulcers were examined and treated. It has been found that in 85,7% of the cases argon-plasmatic coagulation enables to achieve terminal hemostasis just after a single-phase session. Argon-plasmatic coagulation method, as has been noted, should be used within the first 24-48 hours of admission to a hospital or during the first diagnostic fibrogastroduodenoscopy.

Key words: peptic ulcer, argon-plasmatic coagulation.

Язвенной болезнью (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) страдает 10-15% населения (в РФ это порядка 1,5 млн. человек) [2,10]. Язвенная болезнь в 13-21% случаев осложняется кровотечением [3,6]. Подозрение на желудочно-кишечные кровотечения является абсолютным показанием к госпитализации больного в стационар хирургического профиля [1,4,12]. В стационаре в неотложном порядке осуществляется диагностика источника кровотечения, динамическое наблюдение и при необходимости оперативное лечение [7]. Возможности эндоскопического воздействия расширяются с каждым годом. Задачами лечебной эндоскопии, помимо визуализации источника кровотечения, в настоящее время являются: остановка

продолжающегося кровотечения, профилактика рецидива, а также ускорение сроков эпителизации дефектов слизистой оболочки [5,9]. В помощь аппликационному методу воздействия на источник кровотечения, эффективному только в условиях состоявшегося кровотечения, пришла инъекционная методика. Она позволяет за счет инъекции в подслизистую оболочку склерозантов: гипертонического раствора с адреналином, этоксисклерола, эпинефрина и др. осуществлять гемостаз в условиях продолжающегося кровотечения [13]. Эффект достигается за счет механического сдавления кровоточащего сосуда, местного сосудосуживающего действия, а также усиления тромбообразования. Окончательный гемостаз при этой методике удается достигнуть в 75-

96% случаев [8,9,11]. Электрокоагуляция имеет несколько модификаций и позволяет за счет поверхностной коагуляции тканей остановить кровотечение в 81-94% случаев. Рецидивы кровотечения в зависимости от модификации встречаются в 12-34% случаев [8,9]. Метод не исключает возможность перфорации органа (например, при глубокой язве). Клипирование кровоточащего сосуда – одна из новых методик (появилась в 1995 г.) механического пережатия сосуда, требует серьезной премедикации больного и высоких мануальных навыков эндоскописта. Метод эффективен в 86,5% случаев [8].

Аргонно-плазменная коагуляция (АПК) как разновидность лазерной фотокоагуляции известна давно. Аргонный лазер оказывает коагулирующее действие на слизистую и подслизистую оболочки, не затрагивая мышечный слой, что свидетельствует о его безопасности. В клиническую практику метод вошел в 1991 году с разработкой специальных зондов-аппликаторов. Это электрохирургический монополярный бесконтактный метод воздействия на биологические ткани высокочастотным током с помощью ионизированного (электропроводящего) аргона (аргоновой плазмы). Гемостатический эффект достигается за счет «выжигания» биологической ткани – создания равномерной по площади и глубине зоны коагуляционного некроза. По глубине он не превышает 3 мм, т.е. не доходит до мышечного слоя. В МУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1» методика аргонно-плазменной коагуляции кровоточащих гастродуоденальных язв используется с июня 2009 года.

Материалы и методы

В работе содержатся результаты использования аргонно-плазменной коагуляции для гемостаза при гастродуоденальных кровотечениях с июня по декабрь 2009 г. Появление новой методики в арсенале клинициста – это всегда радостное событие, связанное с надеждой на усовершенствование лечения, и соответственно,

Один раз коагуляция выполнялась при кровотечении из полипа после взятия биопсии. Во всех случаях удалось достичь надежного окончательного гемостаза. Большую часть составили больные, страдавшие язвенной болезнью. Распределение больных в зависимости от классификации по J.Forrest представлено в табл. 2.

Что касается остановки активного струйного кровотечения (F1a) с помощью АПК, то в этих двух случаях ситуация развивалась следующим образом: при фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) находили рыхлый сгусток, плохо фиксированный ко дну язвы, который во время эндоскопии отделялся от слизистой, и визуализировался кровоточащий сосуд. В этот момент выполнялась АПК дна язвы и сосуда. В одном случае этому предшествовал инъекционный гемостаз с помощью 30% этилового спирта с адреналином. Окончательный гемостаз удалось достичь в обоих случаях. Следует заметить, что АПК – метод очень чувствительный к качеству подготовки больного. Плохо промытый желудок, наличие пищевых масс, промывных вод, крупных сгустков затрудняют, а еще чаще делают невозможным проведение коагуляции. Этот «недостаток» метода диктует особенности его применения. АПК не всегда можно использовать на первой ФГДС в момент продолжающегося кровотечения, а только спустя некоторое время (12-48 час), когда язвы очистятся, крупные сгустки подвергнутся фрагментации и миграции по желудочно-кишечному тракту. Отдельные авторы предлагают для ускорения этого процесса использовать различные прокинетики [8].

В наших исследованиях АПК на первой же диагностической ФГДС удавалось провести у 17 (45%) больных. В остальных случаях АПК проводилась при повторной, либо контрольной ФГДС спустя 2-72 ч после первой эндоскопии. Наиболее удачным, с нашей точки зрения, является такой подход в применении эндоскопических методик, когда на первой, диагностической ФГДС выясняется источник кровотечения. При наличии продолжающегося кровотечения (F1a,b) проводится эндогемостаз инъекционным методом. Затем, при повторной (она же контрольная, динамическая) ФГДС (спустя 6-24 ч) осуществляется аргонно-плазменная коагуляция язвы. По такой «схеме» было пролечено 8 пациентов (время экспозиции составило от 8 часов до 3 суток), и ни в одном случае не было рецидива кровотечения.

Наибольшее число коагуляций проведено при наличии тромбированного сосуда в язве (18 больных), а также висящего сгустка (3 больных). При этом формировался плотный струп на поверхности язвы, крупные сгустки обрабатывались в режиме «фульгур», что приводило к их полимеризации и ретракции. Расположение язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке представлено в табл. 3.

Традиционно считающиеся не вполне «удобными» для эндоскопических манипуляций малая кривизна и задняя стенка желудка, а также и совсем неудобные кардиальный и субкардиальные отделы, дно желудка, луковица ДПК, особенно при ее рубцовой деформации, представлены в полном объеме. Следует отдельно остановиться на тех случаях, когда после АПК мы получали рецидив кровотечения из тех же источников. Таких случаев было 5, т.е. из 35 случаев эрозивно-язвенного по-

Распределение больных в зависимости от источника кровотечения

Источник кровотечения	Количество АПК
Острые эрозии желудка	3
Острая язва желудка	2
Хроническая язва желудка	14
Острая язва двенадцатиперстной кишки	5
Хроническая язва двенадцатиперстной кишки	8
Синдром Мэллори-Вейса	3
Рак желудка, осложненный распадом и кровотечением	3
Кровотечение из полипа после взятия биопсии	1
Кровотечение из послеоперационного рубца	1

улучшение помощи пациенту. Нами проанализированы результаты лечения 39 больных, у которых с целью остановки гастродуоденального кровотечения использовалась методика АПК. Мужчин было 28, а женщин – 11 в возрасте от 22 до 85 лет. Для эндоскопического описания источника кровотечения при язвенном поражении мы использовали шкалу J.Forrest, предложенную в 1974 году. Распределение больных в зависимости от источника кровотечения представлено в табл. 1.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, трижды АПК использовалась при остром эрозивном процессе в желудке, трижды – при синдроме Мэллори-Вейса (при этом в двух случаях разрыв слизистой располагался в кардиальном отделе желудка, в одном случае в нижней трети пищевода).

Таблица 2
Распределение больных, согласно классификации J.Forrest (1974)

Forrest	Количество больных
F1a	2
F1b	8
F2a	18
F2b	3
F2c	4

Таблица 3
Топография язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке

Локализация язвы	Количество проведенных АПК
Желудок	
Кардиальный и субкардиальный отделы	7
Передняя стенка тела желудка	2
Задняя стенка тела желудка	2
Малая кривизна тела желудка	3
Передняя стенка дна желудка	2
Задняя стенка дна желудка	2
Малая кривизна дна желудка	4
Пилорический отдел	1
Двенадцатиперстная кишка	
Большая кривизна	1
Малая кривизна	3
Передняя стенка	3
Передне-верхняя стенка	2
Нижняя стенка	1
Задняя стенка	2

ражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта с помощью АПК окончательный гемостаз удалось достичь в 30 (85,7%) случаях. Возраст этих больных составлял от 36 до 69 лет, и это были мужчины. Рецидивы кровотечения возникали в интервале от 15 часов до 7 суток после выполненной аргонно-плазменной коагуляции. Трое из этих пяти больных в момент проведения ФГДС и АПК находились в состоянии геморрагического шока 1-2 степени с низкими показателями АД, высокой

ЧСС, низким уровнем гемоглобина и показателя гематокрита. Централизация кровообращения даже в течение короткого промежутка времени приводила к гипоперфузии, недостаточной оксигенации и нарушению метаболизма в стенке желудка, замедляя заживление и рубцевание язвы.

У двух больных имелись онкологические заболевания органов желудочно-кишечного тракта в стадии декомпенсации. Двое больных были прооперированы: в одном случае была выполнена резекция 2/3 желудка, в другом – гастротомия и прошивание кровоточащего сосуда. Третьем больным был осуществлен повторный эндогемостаз: в одном случае путем инъекции 30% спирта и адреналина, в другом – повторной АПК. В третьем случае использован комбинированный гемостаз: инъекция+АПК. Все больные были выписаны из стационара с положительной динамикой.

Таким образом, аргонно-плазменная коагуляция в 85,7% случаев даже после однократного сеанса позволяет достичь окончательного гемостаза при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением. Метод АПК следует применять в течение первых 24-48 часов с момента поступления больного в стационар (либо от начала кровотечения) или при первой же диагностической фиброгастродуоденоскопии. Метод АПК хорошо сочетается с другими эндоскопическими методами, в частности с инъекционными. Особо угрожаемыми по рецидиву кровотечения являются больные, которые перед или во время фиброгастродуоденоскопии и аргонно-плазменной коагуляции находились в состоянии геморрагического шока. Эта группа больных требует проведения полноценного консервативного лечения, включающего инфузионно-трансфузионную терапию, парентеральные формы ингибиторов протонной помпы и усиленный динамический контроль с возможным использованием всего арсенала эндоскопических методик, в т.ч. АПК повторно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров М.М., Капитонова М.А. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // Хирургия. – 2008. – №2. – С.33-36.
2. Гостичев В.К., Евсеев М.А., Головин Р.А. Радикальные оперативные вмешательства в лечении больных с перфоративными гастродуоденальными язвами // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2009. – №4. – С.10-16.
3. Дибиров М., Михайлин А., Милешин И. и др. Эндоскопический гемостаз гастродуоденальных кровотечений у лиц пожилого и старческого возраста // Врач. – 2007. – №7. – С.43-44.
4. Казымов И.Л., Курбанов Ф.С. Тактика лечения кровоточащих гастродуоденальных язв // Хирургия. – 2009. – №1. – С.33-37.
5. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? // Хирургия. – 2008. – №1. – С.4-7.
6. Недашковский Э.В., Спиридонов С.В., Иванова В.Г. Интенсивная терапия при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Общая реаниматология. – 2008. – №4. – С.9-15.
7. Старков Ю.Г., Курбанов Х.Х., Солодина Е.П., Шишин

К.Г. Эндоскопическая диагностика и лечение послеоперационных желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. – 2008. – №4. – С.4-10.

8. Тимербулатов В.М., Сагитов Р.Б., Тимербулатов Ш.В. и др. Лечебная тактика при рецидивах кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта // Анналы хирургии. – 2009. – №4. – С.

9. Чернеховская Н.Е. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С.

10. Barkun A., Bardou M., Marshall J.K. Managing Patients with Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding // Annals of Medicine. – 2003. – Vol. 139. № 18. – P.843-857.

11. Hamoui N., Docherty S.D., Crookes P.F. Gastrointestinal hemorrhage: is the surgeon obsolete? // Emerg. Med Clin North Am. – 2003. – Vol. 21. №4. – P.1017-1056.

12. Inhof M., Ohmann C., Roher H.D., Glutig H. Endoscopic versus operative treatment in high-risk bleeding patients // Lang. Arch Surg. – 2003. – Vol. 387. – P.327-336.

13. Sung J.J., Chan F.K., Yung M.Y., et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison // Ann Intern Med. – 2003. – Vol. 139. – P.237-243.

Информация об авторах: 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12. Тел. сл. 8 (3812) 23-03-78; E. mail. prof_dolgih@mail.ru, Долгих Владимир Терентьевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Филатов Виктор Владимирович – врач-реаниматолог; Телятникова Лариса Ивановна – заведующая отделением.

СОСТОЯНИЕ КРОВОТОКА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ С ЛЕГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ГЕСТОЗА

С.А. Акпербекова, С.Г. Исрафилбейли, А.В. Гадиров

(Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, г. Баку, ректор – д.м.н., проф. С.Г. Керимов)

Резюме. Были обследованы 38 женщин, поступивших на стационарное лечение с легкой степенью гестоза. В контрольной группе были проведены те же обследования у 12 здоровых беременных женщин в те же сроки беременности. Были изучены индекс сосудистого сопротивления, индекс резистентности, индекс пульсации и систоло-диастолическое соотношение в почечных артериях методом доплерометрии. При изучении состояния кровотока почечных артерий методом доплерометрии при гестозе беременности возможно оценить не только патологию органа, но и связанное с патологией состояние женщины. При легкой степени патологии к решению этой проблемы нужно относиться серьезно, а проведение лечебных мероприятий должно быть этиопатогенетически обоснованным и в комплексе.

Ключевые слова: беременные, гестоз, доплерометрия.

CONDITION OF THE RENAL ARTERIES BLOOD FLOW IN PREGNANCY WITH GESTOSIS OF MILD DEGREE

S.A. Akperbekova, S.G. Israfilbeyli, A.V. Gadirov

(Azerbaijan State Institute for Postgraduate Medical Education named after A. Aliev, Baku)

Summary. 38 women with mild degree of gestosis have been examined. In the control group the same examination has been conducted in 12 healthy pregnant women with the same terms of pregnancy. The index of vascular resistance, resistance index, index of pulsation and systolic-diastolic correlation in nephritic arteries have been studied by a Doppler metric method. In investigation of condition of renal arteries blood flow by a Doppler metric method in gestosis of pregnancy it is possible to estimate not only body pathology, but also the condition of the woman connected with pathology. In mild degree of pathology it is necessary to be serious in the decision of this problem, and carrying out the medical measures should be etiopathogenetically substantiated.

Key word: pregnant women, gestosis, Doppler metric method.

Гестоз является самым распространенным осложнением беременности и причиной тяжелых последствий для матери и плода. Частота встречаемости гестоза составляет 16-17%, а при сочетанных формах колеблется в интервале 74-85% [1]. По данным других авторов, удельный вес гестоза в структуре осложнений беременности встречается в диапазоне от 10,1 до 20,0% [2,3,4,8]. В структуре материнской смертности эта патология, составляя в среднем 21,3% и занимая 2-3 место, в 12,1% случаев является причиной перинатальных потерь [1,9,10,12,13].

При гестозах происходят патологические изменения функций всех органов. Среди них в этот процесс чаще на ранних стадиях вовлекаются почки. Наиболее значительное влияние гестоза во многих случаях зависит от течения и степени процесса, происходящего в почках. В результате функциональной недостаточности органа в первую очередь образующийся в сосудистой системе и стойко развивающийся спазм приводит к нарушению перфузии. В то же время происходит снижение клубочковой фильтрации и, вслед за этим, уменьшение суточного диуреза.

Следовательно, изучая доплерометрические показатели кровотока в почечных артериях, можно получить сведения о функциональной активности почек [5,11,13]. При развитии гестоза изучение почечной перфузии имеет большое значение для корригирующей терапии этой патологии [6,7,11].

Цель исследования – изучение состояния почечного кровотока доплерометрическим методом при гестозе легкой степени.

Материалы и методы

У 38 беременных женщин со сроком гестации 33-35 недель (основная группа) с гестозом легкой степени, находившихся в отделении патологии беременности Республиканской клинической больницы им. акад. Миркасымова г. Баку, доплерометрическим методом был изучен индекс сопротивляемости почечных арте-

рий (ПА).

Степень тяжести гестоза определяли с учетом проявления артериального давления, отеков, протеинурии (триада Цантгеймейстера) по шкале Вирингера на основании клинико-лабораторных данных [7,8]. Так, легкая степень гестоза беременных оценивалась при систолическом АД равным 140-150 мм рт.ст., диастолическом АД – 85-90 мм рт.ст., отек I степени и протеинурия, равная до 1 г/л. У этих беременных другие симптомы и неврологические признаки не отмечались.

Проводилась медикаментозная терапия для улучшения окислительно-восстановительных процессов, регуляции проницаемости сосудистой стенки и улучшения маточно-плацентарного и почечного кровотока.

При доплерометрии в соответствующих артериях были определены кривая скорости кровотока и на основании этого индекс резистентности (ИР), индекс пульсации (ИП) и систоло-диастолическое соотношение (СДС).

Для определения степени сдвига показателей от нормы эти же показатели были определены у 12 здоровых беременных с идентичным возрастом и сроком беременности (контрольная группа).

18 беременным основной группы легкой степени в стационаре было проведено традиционное стандартное лечение, которое затем было продолжено в амбулаторных условиях. При этом у 3 женщин по различным причинам беременность была нарушена (у 1 женщины беременность прекратилась в сроке 34 недели, у 2 беременных – в сроке 35-37 недель) (спонтанные роды с отслойкой нормально расположенной плаценты и роды с отхождением околоплодных вод – 1, индуцированные роды – 1 и операция кесарево сечение – 1). Из остальных 15 беременных у 12 гестоз продолжал развиваться (у 4 беременных – средняя степень, у 8 беременных наблюдалась тяжелая степень, из которых у 2 отмечалась преэклампсия), у 3 женщин процесс проходил в легкой степени, и беременность завершилась в срок.

Для статистической обработки полученных результатов использовали непараметрический метод Mann-

Witney. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При развитии гестоза развиваются артериальные гипертензии различного характера и степени. В это время наблюдаются изменения в характере кровотока почечных артерий. В соответствии с особенностями функции почек они имеют низкую резистентность (сосудистое сопротивление) и характерную доплерографическую кривую. Реверсивный кровоток не наблюдался во всех сердечных циклах.

По мере развития беременности, в контрольной группе наблюдалось повышение уровня показателей сосудистого сопротивления, в III триместре беременности и до окончания беременности этот рост последовательно продолжал сохраняться (табл. 1).

Динамика доплерометрических показателей устья почечных артерий у женщин с легкой степенью гестоза

Показатели	Контрольная группа (n=12)			Беременные с легкой степенью гестоза (n=38)		
	33-35 нед.	39-40 нед.	После родов	33-35 нед.	39-40 нед.	После родов
ИР	0,52 (0,50-0,54)	0,59 (0,52-0,65)	0,54 (0,49-0,58)	0,56 (0,52-0,59)	0,65 (0,61-0,67)	0,59 (0,55-0,62)
ИП	0,68 (0,63-0,72)	0,80 (0,77-0,84)	0,71 (0,65-0,76)	0,72 (0,67-0,76)	0,89 (0,83-0,94)	0,81 (0,77-0,84)
СДС	1,84 (1,80-1,89)	2,16 (2,13-2,20)	1,96 (1,92-1,99)	2,02 (1,97-2,05)	2,37 (2,28-2,41)	2,20 (2,16-2,24)

Примечание: в скобках в таблице указаны интерквартильные интервалы.

В контрольной группе в сроке 33 нед. индекс резистентности (0,52), увеличившись на 13,5%, в 39-40 нед. достиг величины – 0,59. Индекс пульсации, соответственно, был равен 17,6% (от 0,68 до 0,80), СДС повышалось, составив – 17,4% (от 1,84 до 2,16). Статистическое различие между показателями было значимым ($p<0,01$). Это можно связать с тем, что по мере развития физиологической беременности происходит механическое воздействие (сдавливание) матки и плода на сосуды и паренхиму почки.

После родов показатель ИР в сравнении с величиной до родов снизился на 8,5%, составив 0,54, что незначительно превышало его уровень (0,52) в III триместре. Аналогичная динамика отмечалась в отношении ИП и СДС. Несмотря на то, что ИП уменьшился на 11,3%, а СДС – на 9,3%, этот уровень превышал величины, зарегистрированные в III триместре. Данные указывают на то, что в конце беременности изменения почечного кровотока не следует связывать с механическим влиянием увеличенной матки и плода, так как, несмотря на отсутствие воздействующего фактора, данные показатели не возвращались к первоначальному уровню. В этом случае имеет значение наличие самой беременности, ранний послеродовой период и даже само механическое воздействие, оказывающее влияние на эластичность стенок артерий.

Следовательно, по мере развития беременности и к её концу наблюдаемое повышение соотношения сопротивляемости артерий, которое ближе к разрешению беременности было выше показателей, отмечающихся в течение всей беременности, а после родов отмечалось снижение этих показателей, что подтверждает относительное усиление внутриорганный перфузии и кровотока, но при этом не превышало первоначального уровня.

У беременных с легкой степенью гестоза в спектрограмме показателей доплерометрии в сроке беременности 33-35 нед. при сопоставлении с контрольной группой показатели ИР были несколько выше (ИР – 7,69%, ИП – 5,88% и СДС – 9,78%, соответственно достигали

0,56, 0,72 и 2,02). В это же время значимость различий между ними была низкой ($p<0,1$ и/или $p>0,5$). При этих изменениях в почечном кровотоке и перфузии паренхимы и, в конечном итоге, в клубочковой фильтрации существенных изменений не происходило. Стабильный объем диуреза и другие функциональные состояния подтвердили отсутствие изменений в обеспечении почек кровью, перфузии и гломерулярной фильтрации. Это свидетельствует о наличии сильных и мощных ауторегулирующих механизмов компенсаторно-адаптационных возможностей ПА, противостоящих гемодинамическим и другим изменениям, соответствующим легкой степени гестоза.

Следовательно, при беременности в сроке 33-35 нед. с легкой степенью гестоза в сравнении с физиологической беременностью в направлении повышения резистентности, имеющие место определенные изменения носили компенсаторный характер и в кровоснабжении перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также в диурезе не вызывали нарушений. У женщин с 39-40 нед. беременности показатели внутри группы колебались в широком диапазоне.

Несмотря на применение традиционной стандартной терапии при легкой степени гестоза показатели в основной группе по сравнению с контрольной подверглись различным изменениям и ИР, достигнув величины 0,65, превысил этот показатель в контрольной группе на 16,07%. Динамика других индексов сосудистого сопротивления носила идентичный характер, т.е. величины ИП и СДС были повышены, составив 0,89 и 2,37, что было выше контрольных значений на 11,25% и 9,72% соответственно. Все это показывает повышение сопротивляемости сосудов и, в некоторой степени, ухудшение микроциркуляции. Эти изменения, оказывая влияние на характер почечного кровотока, перфузию паренхимы и, в конечном итоге, на клубочковую фильтрацию, способствовали уменьшению диуреза.

Наблюдается характерная динамика сосудистого сопротивления почечных артерий при развитии физиологической беременности и в раннем родовом периоде. При беременности в сроке 33-35 нед. с легкой степенью гестоза в сравнении с физиологической беременностью появление определенных изменений в направлении увеличения резистентности сосудистого сопротивления имеет компенсаторный характер и не вызывает нарушений в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, и следовательно диуреза. Однако, несмотря на получаемую традиционную терапию в конце беременности отмечалось осложнение гестоза и повышение степеней тяжести, в это же время происходило напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов и кровоснабжения, перфузия и гломерулярная фильтрация почек, а также диурез снижались. Об этом также свидетельствует клиническое течение заболевания. Это значит, что применяемая терапия не носила патогенетический характер.

Несмотря на состоявшиеся роды, продолжалась напряженность компенсаторно-приспособительных механизмов, а нарушения в кровоснабжении, перфузии и гломерулярной фильтрации почек, а также диуреза сохранялись на определенный период.

Таким образом, при гестозе беременности, изучая состояние кровотока почечных артерий доплерометрическим методом, возможно оценить не только патологию органа, но и связанное с патологией состояние женщины. Поэтому и при легкой степени патологии к

разрешению этой проблемы нужно относиться серьезно, а проведение лечебных мероприятий должно быть

этиопатогенетически обоснованным и в комплексном виде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуда В.И. Акушерство. – М.: Высш. шк., 2004. – 639 с.
2. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук-во для практикующих врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н.Серова. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
3. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? (Руководство для врачей). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
4. Мурашко Л.Е., Серов В.Н., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Суточный мониторинг артериального давления в диагностике и терапии синдрома гипертензии при гестозе и гипертонической болезни беременных // Акушерство и гинекология. – 2007. – №3. – С.13-17.
5. Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе, и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности // Акуш. и гинек. – 2007. – №2. – С.32-36.
6. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подхо-

- ды к их решению // Казанский медицинский журнал. – 2007. – №2. – С.114-117.
7. Рогова Е.Ф., Тареева И.Е., Сидорова И.С. и др. Почечная и маточная гемодинамика у беременных с гипертонической болезнью // Тер. архив. – 2001. – Т. 73. №10. – С.28-33.
8. Сидорова И.С. Гестоз. – М., 2003. – 416 с.
9. Dekker G., Sibai B.M. Primary, secondary and tertiary prevention of preeclampsia // *Lanset*. – 2001. – Vol. 357. – P.209-215.
10. Mackay A.P., Berg J.C., Atrash N.K. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P.533-538.
11. Sibai B.M. Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P.369-377.
12. Sibai B.M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102. – P.181-192.
13. Zeeman G.G., Fleckenstein C.L., Twickler D.M. Cerebral infarction in eclampsia // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. №3. – P.714-720.

Информация об авторах: Баку 1000 Азербайджан, Азербайджанский Государственный институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, квартал 3165. E-mail: pauchnaya@rambler.ru, Акпербекова Самира Алиакпер кызы – ассистент кафедры акушерства-гинекологии; Исрафилбеги Солмаз Гусейн кызы – заведующая кафедрой акушерства-гинекологии, профессор, д.м.н.; Гадиров Айдын Вели оглы – доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, к.м.н.

© ЛАЛЕТИН В.С., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С. – 2010

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ МЕСНОЙ, ВЫЗВАННОГО МЕТОТРЕКСАТОМ, ОКИСДАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

В.С. Лалетин, Л.С. Колесниченко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биоорганической и бионеорганической химии, зав. – д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко, кафедра биохимии, зав. – д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

Резюме. Описан эффект предотвращения 2-меркаптоэтансульфонатом (месной) развития перекисного окисления липидов в тканях почек и печени, вызванного метотрексатом. Реализация данного эффекта сопряжена с модуляцией активности ферментов метаболизма глутатиона. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной возможности использования месны в качестве антидота метотрексата.

Ключевые слова: система глутатиона, метотрексат, месна.

PREVENTION OF METHOTREXATE-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN LIVER AND KIDNEY TISSUES BY MESNA

V.S. Laletin, L.S. Kolesnichenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Prevention of methotrexate-induced lipid peroxidation in liver and kidney tissues by 2-mercaptoethane sulfonate (mesna) is described. Realization of the present effect is accompanied by glutathione enzymes activity modulation. Our data suggest that mesna is a possible antidote to methotrexate.

Key words: glutathione system, methotrexate, mesna.

До настоящего времени механизм развития гепато-нефротоксического действия метотрексата (МТ) малоизучен. Существует гипотеза о взаимосвязи нефротоксического действия МТ с развитием оксидативного стресса (ОС) в тканях почки [4,9,10], источником концентрации ключевого антиоксиданта – глутатиона [9] и снижением активности ГПО [10]. МТ проявляет нефротоксичность в высоких дозах [6,7,15], низкие дозы МТ нефротоксичны лишь при курсовом введении [8]. Исходя из этого, в эксперименте МТ вводился однократно в высокой дозе. Рассматриваются различные возможности компенсации вызванных сдвигов применением различных антиоксидантов [9,10].

В ряде статей описано нивелирование в схемах химиотерапии тропной токсичности отдельных цитостатиков. Так сообщается, что в схеме CMF метотрексат не оказывает нефротоксического действия, а циклофосфа-

мид не вызывает развитие геморрагического цистита [13]. Мы предлагаем рассматривать изменения в системе глутатиона как один из универсальных и ключевых механизмов развития, как тропной токсичности, так и её нивелирования в схемах химиотерапии.

Актуальным с этой точки зрения является изучение сдвигов в системе глутатиона в различных органах при введении различных цитостатиков и определение возможных сходных сдвигов в пределах отдельных групп (так например, нами определены синхронные сдвиги при введении антимаболитов – 5-фторурацила и метотрексата).

Стабилизация системы глутатиона оправдана с теоретической точки зрения в условиях лечения МТ, т.к. известные механизмы резистентности к МТ не связаны с метаболизмом тиолов. В качестве возможного антидота была исследована месна (2-меркаптоэтансульфонат).

Описано влияние месны на различные ткани и органы (печени [11,12,17], легких [5], почек [17], кишечника [16]), что свидетельствует о ней как об универсальном антиоксиданте. Нами предложено использование месны – урропектора, антидота оксазофосфофинов (циклофосфида и ифосфида) – в качестве нефропротектора при введении МТ.

Механизм действия месны обусловлен связыванием и обезвреживанием нефротоксических метаболитов оксазофосфофинов. Но несоответствие фармакодинамики и фармакокинетики препарата и описанных антиоксидантных эффектов в ряде патологических состояний, сопровождающихся оксидативным стрессом в различных органах [5,11,12,16,17] позволяет предполагать наличие опосредованного механизма реализации антиоксидантных эффектов. Мы предполагаем, что система глутатиона является центральным звеном развития антиоксидантных эффектов месны.

Ранее в своих исследованиях мы показали стойкое и выраженное снижение концентрации глутатиона в печени и почках при введении МТ, что согласуется с гипотезой о взаимосвязи изменений системы глутатиона с развитием тропной токсичности [3].

Цель работы: исследование влияния МТ на концентрацию восстановленного глутатиона (GSH), активность ферментов и концентрацию производных тиобарбитуровой кислоты (TBARS), а также коррекция месной возможных сдвигов в системе глутатиона.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 118 мышках обоего пола: внутрибрюшинно однократно вводили МТ в дозе 150 мг/кг, а также трёхкратно внутрибрюшинно вводили месну в дозе 30 мг/кг отдельно и вместе с МТ: за 15 мин до введения химиопрепарата, через 4 и 8 ч после введения. Концентрацию GSH и активность трёх главных ферментов его метаболизма: глутатионтрансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) определяли стандартными спектрофотометрическими методами [2]. Концентрацию TBARS как маркера перекисного окисления липидов (ПОЛ) в печени мышей измеряли по методу J. Stocks и соавт. [14] в модификации И.А. Волчегорского [1]. Измерения проводили через 24 и 72 ч после введения МТ.

Исследования были проведены с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, ис-

пользуемых для экспериментов или в научных целях. Протокол исследований был одобрен на заседании Этического Комитета ИГМУ.

Результаты статистически обработаны с использованием критериев F, t Стьюдента и t Велча. Описаны только значимые изменения ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

МТ снижал концентрацию GSH как в почках, так и печени через 24 ч (табл. 1 и 2). Снижение концентрации GSH метотрексатом носило стойкий характер и

Таблица 1
Влияние метотрексата и месны на концентрацию глутатиона, активность ферментов его метаболизма и концентрацию МДА в печени

Показатели	GSH печень	ГТ печень	ГР печень	ГПО печень	TBARS печень
Контроль	5,44±0,09 (n=57)	1019±36,0 (n=53)	29,4±0,74 (n=53)	62,9±1,77 (n=53)	0,059±0,006 (n=21)
Месна 30 мг/кг x3 24 ч	6,84±0,51 ^a (n=7)	1840±286 ^a (n=7)	44,4±4,57 ^a (n=7)	82,3±12,3 (n=7)	0,041±0,011 (n=7)
Месна 30 мг/кг x3 72 ч	6,76±0,36 ^b (n=7)	1028±137 (n=7)	23,6±2,61 (n=7)	76,4±15,1 (n=7)	0,043±0,007 (n=5)
MTX 150 мг/кг 24 ч	4,73±0,17 ^b (n=16)	1342±95,9 ^b (n=17)	39,7±1,97 ^c (n=17)	58,7±4,69 (n=17)	0,076±0,006 (n=6)
MTX 150 мг/кг 72 ч	5,02±0,16 ^a (n=15)	749±51,3 ^c (n=16)	21,6±1,23 ^c (n=16)	72,8±5,63 (n=16)	0,106±0,007 ^c (n=5)
MTX 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 24 ч	7,52±0,49 ^{bl} (n=6)	1558±200 ^a (n=6)	31,2±4,34 (n=6)	76,2±8,41 (n=6)	0,040±0,007 ^{al} (n=6)
MTX 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 72 ч	5,45±0,30 (n=10)	1081±130 ^k (n=10)	29,3±3,14 ^k (n=10)	73,9±12,2 (n=10)	0,07±0,014 ^k (n=10)

Примечание: в таблицах 1 и 2 приняты следующие обозначения: a – $p \leq 0,05$, b – $p < 0,01$, c – $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой; k – $p \leq 0,05$, l – $p < 0,01$, m – $p < 0,001$ в сравнении с группой мышей, которым вводили только метотрексат; активность ферментов выражена в нмоль/мин на 1 мг белка; концентрация GSH выражена в мкмоль на грамм ткани.

сохранялось через 72 ч. Месна через 24 и 72 ч увеличивала концентрацию GSH в почках и печени. Учитывая фармакодинамику и фармакокинетику препарата, продолжительное увеличение концентрации GSH в почках и печени свидетельствует о том, что месна не только непосредственно участвует в качестве тиола, но также действует и опосредованно, действуя на активность ферментов системы глутатиона. Совместное введение МТ с месной предотвращало снижение концентрации GSH в почках и печени: увеличение концентрации GSH, по сравнению с контролем через 24 ч и нормализация через 72 ч.

МТ не изменял активность ГПО ни в почках, ни в

Таблица 2
Влияние метотрексата и месны на концентрацию глутатиона, активность ферментов его метаболизма и концентрацию МДА в печени

Показатели	GSH почки	ГТ почки	ГР почки	ГПО почки	TBARS почки
Контроль	3,70±0,10 (n=23)	413±41,3 (n=6)	67,3±4,82 (n=6)	109±11,5 (n=6)	0,077±0,003 (n=6)
Месна 30 мг/кг x3 24 ч	4,82±0,10 ^c (n=6)	529±33,9 ^a (n=7)	87,5±10,5 (n=7)	191±18,9 ^b (n=7)	0,059±0,010 (n=5)
Месна 30 мг/кг x3 72 ч	4,51±0,12 ^c (n=6)	403±39,9 (n=7)	53,4±2,94 ^a (n=7)	177±13,7 ^b (n=7)	0,043±0,007 ^b (n=6)
MTX 150 мг/кг 24 ч	3,26±0,07 ^c (n=16)	275±20,6 ^a (n=6)	73,0±7,11 (n=6)	109±15,1 (n=6)	0,101±0,008 ^a (n=6)
MTX 150 мг/кг 72 ч	3,11±0,18 ^b (n=15)	241±38,5 ^a (n=5)	67,4±6,19 (n=5)	117±11,0 (n=5)	0,124±0,011 ^b (n=5)
MTX 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 24 ч	4,82±0,13 ^{cm} (n=6)	378±66,3 (n=6)	53,5±4,99 ^k (n=6)	233±19,1 ^{cm} (n=6)	0,070±0,011 ^k (n=6)
MTX 150 мг/кг + Месна 30 мг/кг x3 72 ч	3,87±0,21 ^k (n=7)	226±17,6 ^b (n=5)	59,2±7,44 (n=5)	220±16,3 ^{sc} (n=5)	0,144±0,024 ^a (n=5)

печени. Месна увеличивала активность ГПО в почках через 24 и 72 ч, не изменяя её в печени. При совместном введении МТ и месны активность ГПО выражено возрастала в почках и на 24, и на 72 ч.

Введение МТ сопровождалось выраженным снижением активности ГТ в почках на оба срока. Тогда как в печени увеличение активности ГТ через 24 ч сменялось снижением через 72 ч. Месна увеличивала активность ГТ как в печени, так и в почках через 24 ч, не влияя на активность ГТ на 72 ч. Месна при введении с МТ нормализовывала активность ГТ в почках через 24 ч, но через 72 ч не предотвращала снижение активности фермента. В печени увеличивала активность ГТ через 24 ч и нормализовывала через 72 ч.

МТ увеличивал в печени активность ГР через 24 ч, но активность фермента снижалась через 72 часа. Месна в печени увеличивала активность ГР через 24 ч. В почках отмечалось снижение активности ГР через 72 ч. Совместное введение МТ с месной предотвращало изменения активности фермента как в печени так и в почках.

МТ увеличивает концентрацию продуктов ПОЛ в почках через 24 ч, через 72 ч уровень TBARS остаётся высоким, в печени увеличение TBARS наблюдается через 72 ч. Данные изменения свидетельствуют о прооксидантном действии МТ на печень и в большей степени на почки. В почках ОС развивается в ранние сроки и сохраняется продолжительное время. Месна снижает концентрацию TBARS в сравнении с контролем в почках через 72 ч, в печени концентрация TBARS не изменяется. Введение месны совместно с МТ предотвращает развитие ПОЛ в печени как через 24, так и через 72 ч. В почках месна снижает концентрацию TBARS через 24 ч, не предотвращая развитие ПОЛ в отдаленный период через 72ч.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000. – 167 с.
2. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Сотникова Г.В., Ковтун В.Ю. Влияние направленного изменения концентрации глутатиона на температуру тела и толерантность к ишемии головного мозга // Биохимия. – 2003. – Т. 68. №5. – С.656-663.
3. Колесниченко Л.С., Лалетин В.С. Влияние противоопухолевых антиметаболитов на систему глутатиона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – №7. – С.50-51.
4. Devrim E., Cetin R., Kiliçoğlu B., et al. Methotrexate causes oxidative stress in rat kidney tissues // Ren. Fail. – 2005. – Vol. 27. №6. – P.771-773.
5. El-Medany A., Hagar H.H., Moursi M., et al. Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis in rats by mesna // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 509. №1. – P.61-70.
6. Fong C.M., Lee A.C. High-dose methotrexate-associated acute renal failure may be an avoidable complication // Pediatr. Hematol. Oncol. – 2006. – Vol. 23. №1. – P.51-57.
7. Grönroos M.H., Jahnukainen T., Möttönen M., et al. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children // Pediatr. Blood Cancer. – 2008. – Vol. 51. №4. – P.535-539.
8. Izzedine H., Launay-Vacher V., Karie S., et al. Is low-dose methotrexate nephrotoxic? Case report and review of the literature // Clin. Nephrol. – 2005. – Vol. 64. №4. – P.315-319.
9. Jahovic N., Cevik H., Sehirli A.O., et al. Melatonin

Таким образом, ключевыми факторами развития ОС в тканях тропных органов при введении МТ является снижение активности ГТ, а также непосредственно истощение GSH. Отсутствие увеличения активности ГПО в условиях развития ПОЛ также является одним из факторов усугубления прооксидантного действия МТ.

МТ вызывает значительные негативные сдвиги в системе глутатиона почек и печени, создавая условия для развития выраженного окислительного стресса. Прооксидантные эффекты МТ в почках возникают уже в ранние сроки и носят стойкий характер. В печени через 24 ч наблюдается адекватный ответ системы глутатиона на развитие ОС, который проявляется в виде увеличения активности ГТ и ГР, что предотвращает развитие ПОЛ. Но данная фаза сменяется снижением активности ГТ и ГР, в связи с этим система глутатиона теряет возможность эффективно функционировать, что влечет за собой развитие ОС. Введение месны позволяет предотвратить негативные сдвиги, увеличивая концентрацию GSH, активность ГТ и ГПО через 24 ч. Через 72 ч после совместного введения антиоксидантные эффекты месны сохраняются, но выражены они в меньшей степени, чем через 24 ч. Следовательно, выявлены антиоксидантные эффекты месны, в реализации которых участвует система глутатиона. Хотя месна имеет короткий период полувыведения, оказывает достаточно продолжительное антиоксидантное действие, длительность которого связана с модулированием системы глутатиона (как концентрации GSH, так и ферментов его метаболизма). Месна нормализует систему глутатиона, предотвращая в ранние сроки и снижая в отдаленный период развитие ПОЛ – предполагаемого фактора развития гепатонепротоксичности МТ.

Полученные нами данные говорят о возможности использования месны в качестве антидота МТ.

prevents methotrexate-induced hepatorenal oxidative injury in rats // J. Pineal Res. – 2003. – Vol. 34. №4. – P.282-287.

10. Oktem F., Yilmaz H.R., Ozguner F., et al. Methotrexate-induced renal oxidative stress in rats: the role of a novel antioxidant caffeic acid phenethyl ester // Toxicol. Ind. Health. – 2006. – Vol. 22. №6. – P.241-247.

11. Sener G., Kabasakal L., Sehirli O., et al. 2-Mercaptoethane sulfonate (MESNA) protects against biliary obstruction-induced oxidative damage in rats // Hepatol. Res. – 2006. – Vol. 35. №2. – P.140-146.

12. Sener G., Sehirli O., Ercan F., et al. Protective effect of MESNA (2-mercaptoethane sulfonate) against hepatic ischemia/reperfusion injury in rats // Surg. Today. – 2005. – Vol. 35. №7. – P.575-580.

13. Skretkovicz J., Sekulska M., Danilewicz M., et al. Effect of some anticancer drugs and combined chemotherapy on renal toxicity // Biol. Signals. – 1996. – Vol. 5. №1. – P.51-58.

14. Stocks J., Gutteridge J.M., Sharp R.J., et al. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids // Clin. Sci. Mol. Med. – 1974. – Vol. 47. №3. – P.215-222.

15. Treon S.P., Chabner B.A. Concepts in use of high-dose methotrexate therapy // Clin. Chem. – 1996. – Vol. 42. №8. – P.1322-1329.

16. Ypsilantis P., Lambropoulou M., Tentes I., et al. Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury // J. Surg. Res. – 2006. – Vol. 134. №2. – P.278-284.

17. Ypsilantis P., Tentes I., Anagnostopoulos K., et al. Mesna protects splanchnic organs from oxidative stress induced by pneumoperitoneum // Surg. Endosc. – 2009. – Vol. 23. №3. – P.583-589.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания 1, кафедра биохимии ИГМУ, e-mail: greensleaves@list.ru, Лалетин Всеволод Сергеевич – аспирант, Колесниченко Лариса Станиславовна – заведующая кафедрой, профессор, д.м.н.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОГО ЭЗОФАГИТА*Е.С. Нетесин, И.Е. Голуб, В.А. Агеенко, Е.А. Кельчевская**(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб)*

Резюме. Проведен анализ результатов лечения 94 больных с эрозивно-язвенным эзофагитом, осложненным кровотечением. Проведена оценка риска рецидива кровотечений в зависимости от распространенности патологического процесса. Эндоскопический гемостаз и консервативная гемостатическая и заместительная терапия привели к окончательной остановке кровотечения у 98,9% больных.

Ключевые слова: эрозивно-язвенный эзофагит, кровотечение, эндоскопический гемостаз, интенсивная терапия.

INTENSIVE THERAPY OF EROSIIVE ULCEROUS ESOPHAGITIS*E.S. Netesin, I.E. Golub, V.A. Ageenko, E.A. Kelchevskaya**(Irkutsk State Medical University)*

Summary. The analysis of results of treatment of 94 patients with erosive ulcerous esophagitis, complicated with bleeding, has been carried out. The estimation of risk of relapse of bleeding, depending on prevalence of pathological process, has been conducted. The endoscopic hemostasis and conservative hemostatic and replaceable therapy have led to final stop of bleeding in 98,9% of patients.

Key words: erosive ulcerous esophagitis, a bleeding, endoscopic hemostasis, intensive therapy.

Различные острые поражения верхних отделов ЖКТ были и остаются частой причиной обращения за экстренной медицинской помощью и не имеют тенденции к снижению [2,4,7]. В последнее время наметилась устойчивая тенденция к увеличению больных, госпитализированных в хирургическое отделение с различными заболеваниями пищевода, осложненными кровотечениями. Так по данным отделения анестезиологии и реанимации МУЗ Клиническая больница №1 г. Иркутска в 1990 г. таких больных было 16 человек, в 2000 г. – 28, то в 2007 г. – уже 41. Во многом это обусловлено анатомо-физиологическими особенностями пищевода, но в тоже время имеет прямую связь с особенностями питания населения, увеличением количества потребляемых консервантов и суррогатных алкогольных напитков [1,5].

Ведение больных с острыми заболеваниями пищевода, осложненными кровотечениями, осуществляется по общим принципам консервативной терапии кровотечений из верхних отделов ЖКТ (т.е. желудка и 12-перстной кишки). Однако при этом не учитываются существенные моменты, связанные с анатомо-физиологическими особенностями пищевода [3,6,7].

В настоящее время не существует единой тактики вверения больных данной категории, не конкретизированы показания к госпитализации данных больных в отделения интенсивной терапии, не разработаны базисные стандарты лечения [8].

Цель исследования: оценить течение эрозивно-язвенного эзофагита в зависимости и от распространенности патологического процесса, выраженности клинических проявлений кровотечения и проводимой интенсивной терапии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 94 больных, поступивших в МУЗ «Клиническую больницу №1 г. Иркутска» в экстренном порядке за период с 2006 по 2009 г. У всех больных при поступлении на основании данных эзофагогастроскопии (ЭГДС) установлен диагноз эрозивно-язвенного эзофагита с признаками кровотечения различной интенсивности.

Среди обследованных больных женщины – 24 (27,1%), мужчины – 70 (72,9%). Средний возраст обследованных составил – $48,6 \pm 12,8$ лет.

В зависимости от распространенности патологического процесса все больные были распределены на 3

группы: 1 – больные с тотальным эрозивно-язвенным эзофагитом (n=23); 2 – больные с эрозивно-язвенным эзофагитом средней и нижней трети пищевода (n=31); 3 – больные с эрозивно-язвенным эзофагитом нижней трети пищевода (n=42).

При поступлении в стационар в течение первых 1-2 часов всем больным выполнялась ЭГДС. При крайне тяжелом состоянии больного ЭГДС выполнялась в отделении анестезиологии и реанимации. Все больные с подтвержденным диагнозом эрозивного эзофагита, осложненного кровотечением, госпитализировались в отделение анестезиологии и реанимации, где им проводилась консервативная терапия.

Оценивали следующие клинико-лабораторные показатели: АД, ЧСС, ЧД, ЦВД, показатели эритроцитов, гемоглобина и гематокритного числа, общего белка, глюкозы и креатинина в сыворотке крови, концентрацию электролитов (Na^+ , K^+), нарушения КОС, количественный и качественный состав проводимой инфузионной терапии.

Статистическую обработку результатов проводили с учетом полученных характеристик распределения. Данные представлены в виде медианы и процентильного размаха (25 и 75 процентиля). Количественные различия между группами оценивали по критерию Манна-Уитни, качественные показатели сравнивали с использованием точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам клинико-лабораторного обследования больных с эрозивно-язвенным эзофагитом наиболее тяжелое состояние больных отмечалось в 1 группе больных с тотальным поражением пищевода.

Так, показатели систолического АД (рис. 1) в 1 группе составляли 90 (90; 110) мм рт.ст. (медиана и процентильный размах) и были статистически значимо ниже других групп ($p=0,032$ и $p=0,023$). Во 2 группе – 110 (100; 140) мм рт.ст., в 3 – 120 (110; 130) мм рт.ст.

Диастолическое АД между группами статистически значимо не различалось и находилось в пределах 60-80 мм рт.ст. ЧСС во всех группах превышала нормальные показатели и составляла: в 1 группе – 98 (88; 120), во 2 – 96 (90; 100), в 3 группе – 100 (83; 110) уд./мин. и не имела статистически значимых различий.

ЧСС во всех трех группах несколько превышало

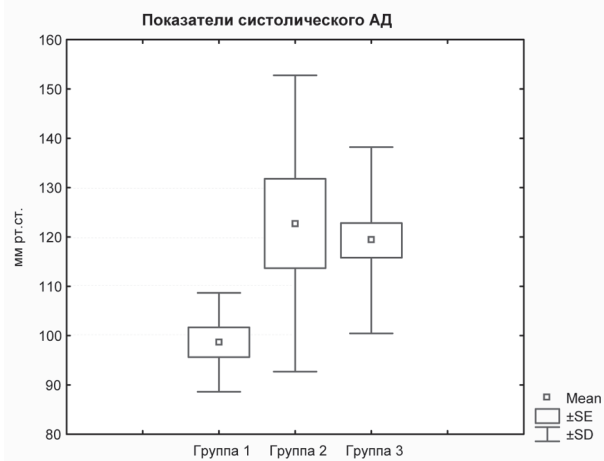


Рис. 1. Показатели систолического артериального давления.

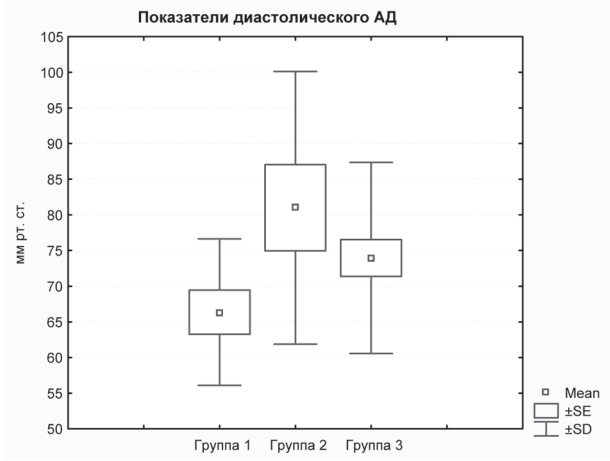


Рис. 2. Показатели диастолического артериального давления.

нормальные значения и находилось в пределах 96-100 уд.мин., не имея статистически значимых различий. ЦВД во всех группах было ниже нормальных значений

значимо ($p=0,005$) выше, чем во 2 и 3 группах (16 (14;18), 14 (12;18) соответственно).

Показатели «красной крови» имели наиболее низкие значения в 1 группе и составили: эритроциты $3,3 (2,9; 3,5) \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 108 (98; 115) г/л, гематокрит – 33 (30; 34)% (табл. 1).

Концентрация общего белка в 1 группе так же имела наиболее низкие значения и составила 54 (52; 56) г/л,

Таблица 1
Основные клиничко-лабораторные показатели обследованных больных

Исследованные показатели	Группы больных		
	1 (n=23)	2 (n=31)	3 (n=42)
АД систолическое (мм рт.ст.)	90 (90; 110)	110 (100; 140) $p=0,032$	120 (110; 130) $p=0,023$
АД диастолическое (мм рт.ст.)	60 (60; 70)	75 (70; 90) $p=0,090$	80 (60; 80) $p=0,386$
ЧСС (уд. в мин)	98 (88; 120)	96 (90; 100) $p=0,326$	100 (83; 110) $p=0,858$
ЧД (раз в мин)	18 (18; 20)	16 (14;18) $p=0,005$	14 (12;18) $p=0,005$
ЦВД (мм вод.ст.)	10 (0; 20)	40 (20; 60) $p=0,011$	40 (40; 60) $p=0,007$
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	3,3 (2,9; 3,5)	4,1 (3,65; 4,35) $p=0,012$	4,1 (3,5; 4,4) $p=0,006$
Гемоглобин (г/л)	108 (98; 115)	120 (114; 138) $p=0,041$	120 (110; 140) $p=0,008$
Гематокрит (%)	33 (30; 34)	38 (34; 40) $p=0,029$	38 (36; 44) $p=0,010$
Общий белок (г/л)	54 (52; 56)	59 (56; 63,5) $p=0,028$	64 (58; 68) $p=0,006$
Креатинин (мкмоль/л)	110 (90; 120)	84 (78; 92) $p=0,050$	83 (75; 91) $p=0,083$
Глюкоза (ммоль/л)	8,4 (7,0; 12,3)	7,4 (5,6; 8,8) $p=0,284$	7,5 (5,25; 12,4) $p=0,507$

Примечание: здесь и далее в таблицах p – значимость различий с 1-й группой.

и имело наиболее низкие показатели в 1 группе – 10 (0; 20) мм вод.ст., во 2 – 10 (0; 20) мм вод.ст. и статистически значимо отличалось от показателей 2 и 3 групп (40 (20; 60) мм вод.ст.).

Частота дыханий имела наиболее высокие показатели в 1 группе – 18 (18; 20) в мин. и был статистически

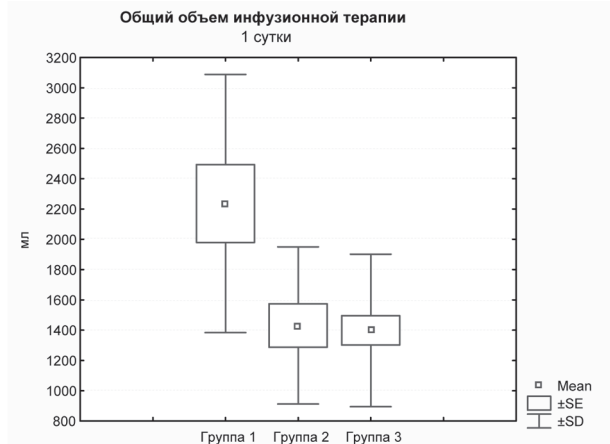


Рис. 3. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом в I сутки.

статистически значимо ($p=0,028$ и $p=0,006$) отличаясь от показателей 2 и 3 групп (59 (56; 63,5), 64 (58; 68) г/л).

Содержание креатинина во всех группах находились

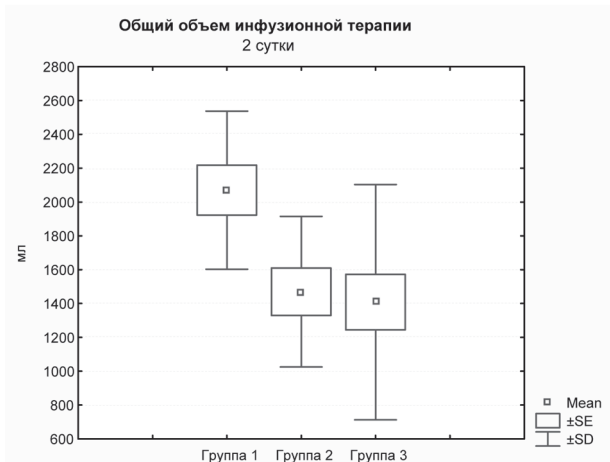


Рис. 4. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом во II сутки.

в пределах нормальных значений и статистически значимо не различались.

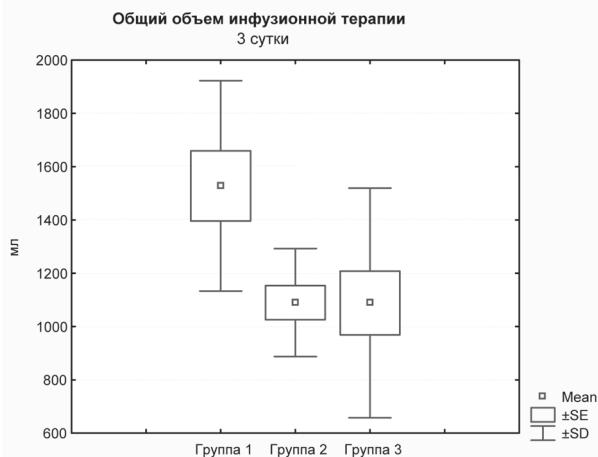


Рис. 5. Общий объем инфузионной терапии у больных с эрозивно-язвенным эзофагитом в III сутки.

Концентрация глюкоза в 1 группе составила 8,4 (7,0; 12,3) ммоль/л и была выше чем во 2 (7,4 (5,6; 8,8) ммоль/л при $p=0,284$) и 3 группах (7,5 (5,25; 12,4) ммоль/л при $p=0,507$).

Таким образом, полученные результаты клинико-лабораторного исследования показывают, что тяжесть состояния больных 1 группы существенно выше, чем тяжесть состояния больных 2 и 3 групп, что обусловлено большим объемом поражения пищевода (тотальный эзофагит) и более значимой величиной кровопотери.

Все больные, госпитализированные в отделение анестезиологии и реанимации, получали инфузионную, гемостатическую, антисекреторную и корригирующую терапию, обусловленную наличием кровотечения с риском его рецидива.

Наиболее значимые объемы инфузионной терапии отмечались в 1 группе и составили: в I-е сутки – 2700 (1300; 3000) мл, во II-е сутки – 2100 (1800; 2400) мл, в III-и сутки – 1500 (1200; 1600) мл и имели статистически значимые различия со 2 и 3 группами, где объемы инфузионной терапии оказались существенно ниже (табл. 2).

Более высокая тяжесть состояния больных 1 группы потребовала проведение гемотранс-

фузии в данной группе у 10 (43,5%) больных. Во 2 группе к гемотрансфузиям прибегли всего у 2 (6,5%) больных, в 3 – гемотрансфузии не проводились. Коррекцию коагуляционного гемостаза проводили СЗП, которая в 1 группе использовалась у 14 (60,1%) больных, во 2 – у 6 (19,4%) и в 3 группе – у 2 (4,8%) больных.

Рецидивы кровотечений наиболее часто отмечались в 1 группе – 6 (26,1%) больных, во 2 – у 1 (3,2%) больных, в 3 группе рецидивов кровотечения не наблюдалось.

Длительность лечения больных с эрозивно-язвенным эзофагитом соответственно по группам составила: в 1 – $4,1 \pm 1,6$ дней, во 2 – $2,6 \pm 1,1$ день, в 3 – $1,8 \pm 0,7$ дней.

На основании полученных результатов можно сделать заключение, что больные с эрозивно-язвенным эзофагитом и объемом поражения до 1/3 пищевода в большинстве случаев не нуждаются в госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации и могут получать консервативную терапию в условиях хирургического отделения, поскольку нет необходимости в больших объемах инфузионной терапии, коррекции кислородотранспортной функции крови и имеют небольшой риск рецидива кровотечения. Исключение могут составлять больные с тяжелой сопутствующей патологией. Больные с эрозивно-язвенным эзофагитом и поражением более 2/3 пищевода нуждаются в проведении консервативной инфузионной, гемостатической и корригирующей терапии в условиях отделения

Таблица 2
Основные показатели интенсивной терапии

Исследованные показатели		Группы больных		
		1 (n=23)	2 (n=31)	3 (n=42)
Общий объем инфузии	1 сутки (мл)	2700 (1300; 3000)	1400 (1100; 2400) $p=0,021$	1400 (1200; 1800) $p=0,028$
	2 сутки (мл)	2100 (1800; 2400)	1350 (1200; 2400) $p=0,017$	1200 (1000; 2150) $p=0,272$
	3 сутки (мл)	1500 (1200; 1600)	1100 (1000; 1200) $p=0,062$	1200 (900; 1250) $p=0,686$
Гемотрансфузий (кол-во / % больных)		10 / 43,5%	2 / 6,5%	0
Трансфузия СЗП (кол-во / % больных)		14 / 60,1%	6 / 19,4%	2 / 4,8%
Эндоскопический гемостаз:				
- обкальвание адреналином		2	8	3
- орошение ферракрилом		16	15	14
Рецидивов кровотечения		6 / 26,1%	1 / 3,2%	0
Длительность пребывания в оАиР		$4,1 \pm 1,6$	$2,6 \pm 1,1$	$1,8 \pm 0,7$
Летальность		4,3%	0	0

анестезиологии и реанимации с применением полного комплекса лечебных мероприятий.

1987. – 256 с.

6. Сотников В.Н., Дубинская Т.К., Разживина А.А. Эндоскопическая диагностика острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта: Учебное пособие. – М., 2000. – 24 с.

7. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от мифов прошлого к реалиям настоящего (памяти А.Л.Гребенева) // Клиническая медицина. – 2003. – №6. – С.4-8.

8. Ефендиев В.М., Касумов Н.А., Кязимов А.К. и др. Ваготомия в лечении кровоточащего рефлюкс-эзофагита и гастроуденальных кровотечений // Хирургия. – 2004. – №6. – С.24-26.

ЛИТЕРАТУРА

- Аруин Л.И., Исаков В.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и *Helicobacter pylori* // Клиническая медицина. – 2000. – №10. – С.62-68.
- Гастроэнтерология. Клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина, В.А.Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 265 с.
- Горбашко А.И. Острые желудочно-кишечные кровотечения. – Л.: Медицина, 1974. – 240 с.
- Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. – 2007. – №4. – С.62-65.
- Петров В.П., Ерюхин И.А., Шемякин И.С. Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта. – М.: Медицина,

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 703715, e-mail: Jeinnet@yandex.ru, Нетесин Евгений Станиславович – ассистент, к.м.н.; Голуб Игорь Ефимович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Агеенко Вера Александровна – ассистент, к.м.н.; Кельчская Елена Арнольдовна – ассистент, к.м.н.

БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

В.А. Подкаменный^{1,2}, С.Ю. Бородашкина², Ю.В. Желтовский^{2,3}, С.Ф. Гордеенок², Д.И. Лиханди²,
Е.Е. Чепурных^{2,3}, А.В. Медведев², А.В. Ярошевич²

(¹Иркутский институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра клинической ангиологии и сосудистой хирургии, зав. – к.м.н., доц. В.В. Чернявский; ²Иркутская орден «Знак почета» областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н., П.Е. Дудин, кардиохирургическое отделение №1, зав. – д.м.н., проф. Ю.В. Желтовский, кардиохирургическое отделение №2, зав. – В.Н. Медведев; ³Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной хирургии, зав. – д.м.н., член-корр. РАМН, проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Проведено сравнение ближайших результатов коронарного шунтирования (КШ) на «работающем сердце» у 50 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) и у 50 больных ИБС без СД 2. Больные обеих групп не различались по возрасту, полу и клиническим проявлениям ИБС, а также поражением коронарных артерий. При сравнительном анализе не получено значимых отличий по послеоперационной и 30-дневной летальности, а также по количеству осложнений в раннем послеоперационном периоде. Периоперационный инфаркт миокарда имел место у 4% больных с СД 2 и у 2% больных без диабета ($p=0,88$). Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у равного количества больных обеих групп (2% и 2% соответственно) ($p=0,95$). Эпизод мерцательной аритмии, купированный медикаментозно, имел место у 6% больных основной группы и у 10% больных второй группы ($p=0,78$). По поводу послеоперационного кровотечения оперирован 1 больной второй группы ($p=0,83$). Гнойно-септических осложнений в обеих группах не наблюдалось. Таким образом, полученные данные показали, что сопутствующий СД 2 не влияет на ближайшие результаты КШ на «работающем сердце».

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование без искусственного кровообращения, коронарное шунтирование на «работающем сердце», ближайшие результаты.

OUTCOME OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

V.A. Podkamenny^{1,2}, S.YU. Borodashkina², YU.V. Zheltovskii^{2,3}, S.F. Gordeenok², D.I. Likhandi²,
E.E. Chepurnykh^{2,3}, A.V. Medvedev², A.V. Yaroshevich²

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education; Irkutsk Regional Hospital, Irkutsk State Medical University)

Summary. We compared outcome of coronary artery bypass grafting (CABG) in 50 patients with coronary artery disease (CAD) and type 2 diabetes mellitus (DM) and 50 non-diabetic patients with CAD. The patients of both groups had no differences concerning age, gender, clinical and stenoses of coronary artery. The operative mortality was 0% in diabetic patients and 0% in non-diabetic. Perioperative complications were the following: myocardial infarction 4% in diabetic patients and 2% in non-diabetic ($p=0,88$), stroke 2% and 2% ($p=0,95$), arterial fibrillation 6% and 10% ($p=0,78$), bleeding – 0% and 2% ($p=0,83$). The findings indicated that the presence of type 2 DM in patients with CAD has no significant impact on hospital mortality and the incidence of major complications.

Key words: type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, Off-Pump Coronary Artery Bypass, coronary artery bypass grafting without extracorporeal circulation, outcome.

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) относится к наиболее распространенным заболеваниям и характеризуется неуклонным ростом числа больных. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, число больных СД 2 удвоится и достигнет 300 млн. человек к 2025 году [5].

Среди больных СД 2 распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются следствием макроангиопатий, в 4-6 раз выше по сравнению с лицами того же возраста и пола, но без нарушений углеводного обмена [4,8,10]. В структуре смертности больных СД 2 ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место и составляет 40% [4,10,12,13]. Значительное количество больных с СД 2 и ИБС становятся кандидатами для проведения операции шунтирования коронарных артерий (КА). По данным различных клиник, доля больных СД 2 составляет от 15 до 40% от общего числа прооперированных, и эта цифра продолжает расти [3,7,9,12,14].

В настоящее время операция коронарного шунтирования (КШ) у больных ИБС выполняется как с искусственным кровообращением (ИК), так и без ИК, т.е. на «работающем сердце» [2]. КШ на «работающем сердце» имеет определенные преимущества: отсутствие специфических для ИК осложнений, сокращение сроков госпитализации и снижение стоимости лечения больных [1,2,9,11].

Исследования, позволяющие оценить эффективность КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2, немногочисленны, а результаты их противоречивы.

Целью настоящей работы явилось сравнение ранних результатов КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2 и больных ИБС без нарушения углеводного обмена.

Материалы и методы

Проанализированы данные 100 больных ИБС со стабильной стенокардией, оперированных в кардиохирургическом отделении №1 ГУЗ ИОКБ с декабря 2008 по декабрь 2009 года. После подписания информированного согласия больной включался в исследование. Всем больным выполнена операция КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце».

Из 100 оперированных больных основную группу (1 группа) составили 50 больных ИБС с сопутствующим СД 2. Группу сравнения (2 группа) составили 50 оперированных больных ИБС без СД 2. Больные обеих групп не различались по возрасту, полу и клиническим проявлениям ИБС (табл. 1).

Масса тела больных оценивалась по значению индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по

Таблица 1
Клиническая и демографическая характеристика оперированных больных (n=100)

Показатель	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Средний возраст, годы	57 (51-68)	56 (47-69)	0,72
Мужчины/женщины	46/4 (92/8)	47/3 (94/6)	0,89
Класс стенокардии: (CSS):			
Класс III	46 (92)	49 (98)	0,85
Класс IV	4 (8)	1 (2)	0,95
Перенесенный инфаркт миокарда	36 (72)	34 (68)	0,68
Фракция выброса, %	42,3 (32-51)	45,2 (36-55)	0,88
Фракция выброса < 30%	5 (10)	2 (4)	0,84
Гиперлипидемия	45 (90)	42 (84)	0,49
Артериальная гипертония 2 и 3 стадии	38 (76)	30 (60)	0,78
Ожирение (ИМТ>30)	35 (70)	20 (40)	0,01
Курение	26 (52)	23 (46)	0,84
Атеросклероз БЦА	16 (32)	9 (18)	0,70
Риск летальности EuroScore, %	2,7	2,2	0,89

формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела / рост². ИМТ более 30 кг/м² расценивался как ожирение.

Для характеристики общего предоперационного статуса и оценки риска операции использована общепринятая в Европейских странах и РФ логистическая система оценки риска летальности EuroSCORE [16].

Таблица 2
Распределение больных основной группы по степени тяжести и характеру течения СД (n=50)

Сахарный диабет	Всего больных	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)	абс.(%)
Легкое течение	12 (24)	12 (24)	0	0
Средней тяжести	30 (60)	24 (48)	6 (12)	0
Тяжелое течение	8 (16)	2 (4)	4 (8)	2 (4)

Диагностику СД 2 осуществляли в соответствии с критериями ВОЗ, согласно которым уровень гликемии 6,1 ммоль/л и выше натощак или 11,1 ммоль/л и выше через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы верифицируют как СД 2. Для оценки компенсации СД 2 кроме уровня гликемии определяли также гликозилированный гемоглобин (HbA1c). Этот показатель позволяет оценить уровень глюкозы в крови на протяжении последних 1,5-2 месяцев, так как именно этот промежуток времени необходим для гликирования гемоглобина в действующих и образующихся эритроцитах.

СД 2 считали компенсированным при следующих показателях: при гликемии натощак 6,5 ммоль/л и ниже; через 2 ч после еды ниже 8,0 ммоль/л; содержание гликозилированного гемоглобина ниже 7,0%. Диабет расценивали как субкомпенсированный при уровне гликемии натощак 6,5-7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – 8,0-10,0 ммоль/л и HbA1c 7,0-7,5%, а как декомпенсированный – при уровне гликемии натощак более 7,5 ммоль/л, через 2 ч после еды – более 10,0 ммоль/л и HbA1c более 7,5%.

По степени тяжести СД 2 больные разделены на группы легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Больные с легкой степенью СД 2 характеризуются состоянием, при котором компенсация диабета достигается только диетой, без микро- и макрососудистых осложнений. Больные средней степени тяжести характеризуются возможностью достижения компенсации

углеводного обмена инсулинотерапией или применением пероральных сахароснижающих средств, без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений (диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия; диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии; диабетическая нейропатия). У больных с выраженными поздними осложнениями (микро- и макроангиопатии, нейропатии), а также лабильным течением (выраженные колебания уровня сахара крови в течение суток, склонность к гипогликемии и кетоацидозу) степень СД 2 оценивается как тяжелая.

Согласно этим критериям, из 50 больных основной группы 12 (24%) больных имели СД 2 легкой степени, 30 (60%) – средней тяжести и 8 (16%) – тяжелое течение диабета (табл. 2).

Компенсация СД 2 на момент операции отмечалась у всех больных с легким течением СД 2 (12 больных), у 24 больных с СД 2 средней тяжести и у 2 с тяжелым течением СД 2. Состояние субкомпенсации СД 2 имело место у 6 больных СД 2 средней тяжести и у 4 больных с тяжелым течением СД 2. У 2 больных с тяжелым течением СД 2 наблюдалась декомпенсация СД 2.

Перед оперативным вмешательством 30 больных основной группы переведены на подкожное введение инсулина, а 20 – получали гипогликемические препараты до момента операции.

Всем больным как первой, так и второй группы, проведено стандартное предоперационное клиническое обследование, включающее в себя коронароангиографию. Все больные имели критические поражения коронарных артерий (КА). Критическими поражениями ствола левой коронарной артерии (ЛКА) считали стеноз равный или более 50%, для поражений другой локализации – стеноз равный или более 70%.

Больные обеих групп имели сравнимые по локализации и степени поражения изменения КА (табл. 3).

Все больные оперированы без искусственного кровообращения и фармакоолодовой кардиоплегии, на «работающем сердце» с использованием систем Acrobat фирмы Guidant (Maquet CV) США. В качестве шунтов использовали большую подкожную вену и (или) левую внутреннюю грудную артерию.

Таблица 3
Ангиографическая характеристика оперированных больных

Локализация поражения КА	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Ствол ЛКА	9 (18)	7 (14)	0,71
ПМЖА	48 (96)	46 (92)	0,95
ПКА	46 (92)	40 (80)	0,89
ОА	46 (92)	42 (84)	0,84
1КА	1 (2)	5 (10)	0,56
2КА	13 (26)	16 (32)	0,76
3КА	36 (72)	29 (58)	0,68
Поражение дистальных отделов	22 (44)	12 (24)	0,85
Окклюзии	33 (66)	24 (48)	0,78

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия.

Группы больных сравнивали по следующим критериям: послеоперационная летальность и 30-дневная

летальность, частота возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде. Анализировались такие осложнения, как периоперационный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушения ритма, кровотечение, гнойно-септические осложнения. У больных основной группы оценивался характер течения СД 2.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Величина уровня значимости принималась равной 0,01.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные 100 больных ИБС со стабильной стенокардией, которым выполнена операция КШ без искусственного кровообращения на «работающем сердце». Результаты операции сравнивались у двух групп больных: основная группа (50 больных) с сопутствующим СД 2 и группа сравнения (50 больных) без нарушения углеводного обмена.

Больные обеих групп не различались по возрасту, а также по соотношению оперированных мужчин и женщин (46/4 и 47/3). У равного количества больных с СД 2 и без СД 2 ранее диагностировались инфаркт миокарда (72% и 68% соответственно). В обеих группах отмечалось одинаковое соотношение курящих и некурящих. Среди больных основной группы значимо чаще отмечалось ожирение (70% и 40% соответственно).

Больные основной группы достоверно чаще страдали стенокардией IV функционального класса (8% и 2% соответственно), артериальной гипертензией (76% и 60% соответственно), нарушением сократимости левого желудочка (ФВ ниже 30%). У них достоверно чаще отмечались атеросклеротические изменения в сонных артериях (32% и 18% соответственно).

Среди больных с СД 2 (основная группа) достоверно чаще наблюдались поражение ствола левой коронарной артерии (18% и 14% соответственно), поражения трех магистральных КА (72% и 58% соответственно), поражение дистальных сегментов КА (44% и 24% соответственно), а также окклюзия КА (66% и 48% соответственно).

Таблица 4

Характер и частота осложнений в раннем послеоперационном периоде

Осложнение	Группы больных		p
	1 (n=50) абс.(%)	2 (n=50) абс.(%)	
Послеоперационная летальность	0	0	
30-дневная летальность	0	0	
Инфаркт миокарда	2 (4)	1 (2)	0,88
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (2)	1 (2)	0,95
Мерцательная аритмия	3 (6)	5 (10)	0,78
Кровотечение	0	1 (2)	0,83
Гнойно-септические осложнения	0	0	

У больных основной группы в 24% наблюдений отмечался СД 2 легкой степени, у 60% – средней тяжести и у 16% больных отмечалось тяжелое течение диабета. В состоянии компенсации СД 2 находились 38 (76%) больных, в состоянии субкомпенсации СД 2 – 10 (20%), в декомпенсированном состоянии СД 2 – 2 (4%) больных.

Перед оперативным вмешательством 30 больных основной группы находились на подкожном введении инсулина короткого действия, а 20 получали гипогликемические препараты.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 7 (14%) больных основной группы и

8 (16%) больных группы сравнения (p=0,95). Частота и характер осложнений представлен в таблице 4.

Сравнительная оценка результатов КШ в двух группах показала достоверное отличие по количеству осложнений в раннем послеоперационном периоде. Периоперационный инфаркт миокарда имел место у 2 (4%) больных с СД 2 и у 1 (2%) больного без диабета (p=0,88). Острое нарушение мозгового кровообращения развилось у равного количества больных обеих групп (2% и 2% соответственно) (p=0,95). Эпизод мерцательной аритмии, купированный медикаментозно, имел место у 3 (6%) больных основной группы и у 5 (10%) больных второй группы (p=0,78). По поводу послеоперационного кровотечения оперирован 1 (2%) больной 2 группы (p=0,83). Гнойно-септических осложнений в обеих группах не наблюдалось.

Декомпенсация СД 2 возникла у одного больного (2%) с тяжелым течением СД 2, находящегося на подкожном введении препаратов инсулина короткого действия. У больных, находящихся на таблетированных сахароснижающих препаратах, не отмечалось развитие декомпенсации СД 2 и не возникала необходимость перевода их на инсулин в послеоперационном периоде.

Все оперированные больные обеих групп выписаны после операции на 7 сутки. 30-дневной летальности в обеих группах не отмечалось.

Согласно современным представлениям СД 2 является хроническим эндокринно-сосудистым заболеванием. Во всем мире отмечается его неуклонный рост. Сахарный диабет представляет собой классическую модель поражения микро- и макрососудистого русла, что проявляется в развитии типичных осложнений этого заболевания: диабетической ретинопатии – у 80-90% больных, диабетической нефропатии – у 35-40%, атеросклероза магистральных сосудов (сердца, мозга, нижних конечностей) – у 70% больных [3-5,8]. Столь масштабного поражения всего сосудистого русла не происходит ни при одном другом заболевании (иммунной или иной природы). Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД 2 является поражение сердечно-сосудистой системы (ИБС, инфаркт, инсульт) [8,10]. При СД 2 частота развития ИБС в 4-6 раз выше по сравнению с лицами без СД 2 [4,8,10].

В связи с большой распространенностью СД 2 среди населения, а также частым выявлением ИБС у больных СД 2 многие из них становятся кандидатами для проведения операции КШ. КШ является эффективным методом лечения ИБС, позволяющим увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больного.

Сведения, касающиеся раннего прогноза заболеваемости и смертности у больных СД 2, подвергшихся КШ, ограничены и носят противоречивый характер. Имеются данные о неблагоприятном воздействии СД 2 на раннюю послеоперационную летальность у больных, подвергшихся КШ [13]. В ряде работ упоминается о возможности влияния СД 2 на частоту возникновения острого нарушения мозгового кровообращения [14] и гнойно-септических осложнений [15] в послеоперационном периоде. При этом необходимо отметить, что все исследования проводились у больных, оперированных в условиях ИК. В настоящем исследовании проводился сравнительный анализ результатов КШ, выполненных на «работающем сердце» без ИК. При этом не отмечено тенденции к более частому возникновению после КШ острого нарушения мозгового кровообращения и гнойно-септических осложнений у больных с СД 2 по сравнению с больными без нарушения углеводного обмена. Аналогичные данные, касающиеся ранних результатов КШ у больных СД 2, были получены и в других работах. Необходимо отметить, что в этих работах исследованная группа была неоднородна, так часть больных оперировалась с ИК, а другая – на «работающем сердце» [6,7,12].

В ряде публикаций отмечается, что послеоперационная летальность больных ИБС зависит от таких факторов, как возраст, пол, указание на предшествующую операцию на сердце, фракцию выброса левого желудочка, процент стеноза ствола левой коронарной артерии, количества пораженных сосудов, экстренность проведения операции. При этом летальность после КШ не связана с наличием у больного СД 2 [2,10,13]. В нашем исследовании мы не отметили зависимости послеоперационной летальности от этих факторов, что возможно связано с выполнением операций без ИК.

В данной работе отмечается отсутствие декомпенсации СД 2 в послеоперационном периоде не зависимо от метода гипогликемической терапии. Это позволяет предположить, что если КШ выполняется на «работающем сердце», то перевод всех больных СД 2 перед опера-

цией на инсулин короткого действия является обязательным. Безусловно, небольшое количество наблюдений не позволяет нам сделать окончательных выводов и является предметом дальнейшего исследования.

Таким образом, больные ИБС с СД 2, направляемые на КШ, значимо чаще страдают ожирением, недостоверно чаще страдают артериальной гипертензией, нарушенной сократимостью левого желудочка, периферическим атеросклерозом, дистальным поражением коронарных артерий. Ближайшие результаты КШ на «работающем сердце» у больных ИБС с сопутствующим СД 2 сопоставимы с результатами КШ больных ИБС без СД 2. КШ на «работающем сердце» не оказывает отрицательного влияния на течение СД 2. Возможно, что развитие декомпенсации СД 2 в раннем послеоперационном периоде не зависит от метода гипогликемической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акчуринов Р.С., Бранд Я.Б., Барскова Т.Ю. и др. Оценка эффективности энтеротерэктомии из коронарных артерий // Хирургия. – 2003. – №10. – С.10-15.
2. Арзикулов Т.С., Жбанов И.В. Реваскуляризация миокарда на работающем сердце // Анналы хирургии. – 2006. – №2. – С.14-18.
3. Даурбекова Л.В., Орлов В.А. Современный подход к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №1. – С.72-79.
4. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь: необходимость совместных действий // Ишемическая болезнь сердца. – М.: Форум, 2002. – С.1-5.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом: метод. рек. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 88 с.
6. Лобанова Т.Е. Оценка результатов шунтирования коронарных артерий у больных ИБС в сочетании с сахарным диабетом II типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 20 с.
7. Меришин К.В., Галаятдинов Д. М., Ширяев А.А. и др. Коронарное шунтирование у больных сахарным диабетом: предоперационный статус, особенности операций, риск осложнений в раннем послеоперационном периоде // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. – №3. – С.19-22.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Д. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в

русской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – №1. – С.4-9.

9. Barzilay J.I., Kronmal R.A., Bittner V., et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry) // Am J Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P.334-339.

10. Betteridge D.J. Epidemiology of the Cardiac Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // Medicographia. – 2001. – Vol. 23. – P.95-99.

11. Bhan A., Das B., Wusir H.S., et al. Profile of coronary arterial disease in diabetic patients undergoing coronary arterial bypass grafting // Int J Cardiol. – 1991. – Vol. 31. – P.155-160.

12. Faglia E., Favales F., Brivio M., et al. Coronary angiography and aorto-coronary bypass surgery in type 2 diabetic patients // Diabetic Metab. – 1995. – Vol. 21. – P.420-427.

13. Herlitz J., Wognsen G.B., Emanuelsson H., et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19. – P.698-703.

14. Lynn G.M., Stefanko K., Reed J. F., et al. Risk factors for stroke after coronary artery bypass // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1992. – Vol. 104. – P.1518-1523.

15. Milano C.A., Kesler K., Archibald N., et al. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P.2245-2253.

16. Roques F., Michel P., Goldstone A.R., et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients // Eur Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P.882-883.

Информация об авторах: 664079, г.Иркутск, мкр. Юбилейный, 100 ГУЗ ИОКБ, КХО №1, т. 40-78-51, 40-78-50, e-mail: pvdmi@inbox.ru, likhandi_di@mail.ru, chernigas@mail.ru, Подкаменный Владимир Анатольевич – сердечно-сосудистый хирург, д.м.н., профессор; Бородашкина Светлана Юрьевна – кардиолог; Лиханди Дмитрий Игоревич – сердечно-сосудистый хирург; Гордеев Сергей Федорович – сердечно-сосудистый хирург; Чепурных Елена Евгеньевна – к.м.н., сердечно-сосудистый хирург; Медведев Александр Владимирович – сердечно-сосудистый хирург; Ерошевич Александр Викторович – сердечно-сосудистый хирург.

© УСОЛЬЦЕВ И.В., ШЕНДЕРОВ В.А., ГОЛЬДБЕРГ О.А., БОНДИРЕВА Г.В., СУДАКОВ Н.П., ЛЕПЕХОВА С.А., НИКИФОРОВ С.Б. – 2010

ВЛИЯНИЕ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСТЕОГЕНЕЗ И КОСТНЫЙ МОЗГ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

И.В. Усольцев, В.А. Шендеров, О.А. Гольдберг, Г.В. Бондырева, Н.П. Судаков, С.А. Лепехова, С.Б. Никифоров
(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, Иркутск, директор – д.м.н., проф. член-корр. РАМН Е.Г. Григорьев)

Резюме. В статье представлен анализ данных литературы и результаты собственных исследований по изучению процессов остеогенеза, наблюдаемых в костной ткани проксимального отдела бедренной кости и клеточных изменений костного мозга при имплантации различных по конфигурации титановых имплантатов в эксперименте.

Ключевые слова: титановые имплантаты, эндопротезирование тазобедренного сустава, остеогенез, костный мозг.

INFLUENCE OF TITANIUM IMPLANTS ON OSTEOGENESIS AND BONE MARROW IN EXPERIMENT

I.V. Usoltsev, V.A. Shenderov, O.A. Goldberg, G.V. Bondireva, N.P. Sudakov, S.A. Lepekhova, S.B. Nikiforov
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk)

Summary. In the article given the analysis of the literature data and the results of the own data in experimental researching

of the osteogenesis processes, which take place in the bone tissue of proximal part of the hip and cell alterations after fixation of metal implant, which different in configuration in experiment.

Key words: titan implants, total hip joint arthroplasty, osteogenesis, bone marrow.

Известно, что заболевания и травмы крупных суставов относятся к числу наиболее распространенных патологических процессов опорно-двигательной системы, среди них поражения тазобедренного сустава по частоте занимают одно из первых мест [11,12,14,21]. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС) – одно из основных направлений здравоохранения РФ в ортопедии для оказания высокотехнологичной помощи больным с тяжелыми формами поражения тазобедренного сустава [1-4,13,24,26]. Стабильная имплантация эндопротеза – основная задача оперирующего хирурга. Прочная первичная фиксация эндопротеза предопределяет достижение положительного результата операции и зависит от многих факторов, основными из которых являются конструктивные особенности эндопротезов и, прежде всего: конфигурация тазового и бедренного компонентов; рельеф контактных с костью поверхностей, включая пористое покрытие; дополнительные средства фиксации – винты, шурупы, шпонки, а костный цемент, биологические компоненты. В тоже время дальнейшая судьба эндопротеза, в том числе прочность его фиксации зависит от метаболизма костной ткани, а так же ее возможности к самообновлению и поддержанию собственного гомеостаза.

Классическими работами А.Я. Фриденштейна и его школы установлено, что одним из важных источников остеобластов является костный мозг [5-10,15-20,22,30,31]. По сложности и объему оперативного вмешательства, травматичности, связанной с обширным повреждением тканей и разрушением их структурной основы, в том числе и костного мозга ТЭТС является высокотравматичным воздействием [2,3,13].

Цель исследования – изучение метаболических и морфологических процессов, наблюдаемых при взаимодействии имплантируемого титанового имплантата и костной ткани с оценкой влияния на костный мозг проксимального отдела бедренной кости.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование выполнено в научном отделе экспериментальной хирургии с виварием НЦРВХ СО РАМН, (виварий I категории, ветеринарное удостоверение № 18-005304 от 27 октября 2004 года) при свободном доступе к пище и воде на рационе питания, соответствующем нормативам ГОСТа. При выполнении исследования выполнялись все биоэтические нормы работы с экспериментальными животными согласно приказа Минздрава СССР от 12.08.1977 г. №755. Объектом исследований были крысы-самцы линии Wistar (возраст 6-8 месяцев). В эксперименте были использованы окончато-полые и полнотелые титановые имплантаты $d = 1,5$ мм, марка титана – Т 0.1. Животные были распределены на группы:

1. Контроль (n=10): определение физиологических показателей относительной плотности костной ткани, миелограмм костного мозга, морфологии проксимального отдела бедренной кости;

2. Ложнооперированные животные (n=10): эта группа выделена с целью исключения получения необъективной информации в ходе эксперимента, полученной как результат хирургической агрессии на проксимальном отделе бедренной кости;

3. Группа (n=10) с имплантацией окончато-полого титанового штифта в канал бедренной кости. Была выделена для исследования изменений в проксимальном отделе бедренной кости при имплантации в ее канал окончато-полого имплантата, с возможностью сохранения функций костного мозга;

4. Группа (n=10) с имплантацией полнотелого

титанового штифта в канал бедренной кости. Группа была выделена для исследования изменений в проксимальном отделе бедренной кости при имплантации в ее канал полнотелого имплантата, с невозможностью сохранения костного мозга.

Также проводили: рентгенологический контроль (срок 1 сутки и 60 суток) с компьютерной денситометрией цифровых черно-белых изображений рентгенограмм бедренных костей крыс с анализом цветовых параметров с помощью программы Adobe Photoshop 6.0; исследование методом иммуноферментного анализа маркера резорбции костной ткани – остеокальцина; клеточный состав костного мозга (оперированная конечность).

Препараты окрашивались стандартными методами (фиксатор Май-Грюнвальда, краска Романовского-Гимза). Идентификация и подсчет клеточных элементов произведен с использованием микроскопов «AxioStar+» фирмы «ZEISS», на иммерсии, увеличение $\times 1000$. Подсчет произведен на 400-500 клеток.

Морфологические исследования: костная ткань в зоне расположения титанового имплантата, поперечные и продольные срезы бедренной кости на различных уровнях. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Значимы различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рентгенологический контроль

Рентгенологический контроль проводили дважды. Непосредственно сразу после операции с целью определения исходной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости, а так же верификации локализации имплантируемого имплантата в канале бедренной кости. Второй – после 2-х месяцев наблюдения и вывода животных из эксперимента с целью определения конечной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости (рис. 1).



Рис. 1. Рентгенологический контроль. Крыса. 1-е сутки после операции. Титановый имплантат в проксимальном отделе бедренной кости (указан стрелкой).

Компьютерная денситометрия проводилась после предварительной съемки полученных рентгенограмм на негатоскопе. Полученные изображения адаптирова-

линии остеосинтеза в данном случае (рис. 2).

При сравнении результатов по данному показателю имеет место абсолютное снижение уровня остеокальцина во всех опытных

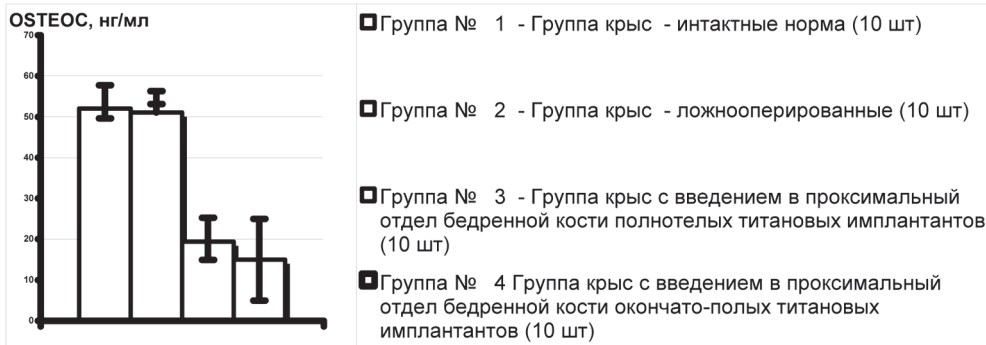


Рис. 2. Показатели сывороточного остеокальцина в группах исследования, нг/мл.

лись в черно-белый режим с анализом цветовых параметров. Показатель плотности костной ткани определялся в относительных единицах; точками сравнения были V поясничный позвонок; точками сравнения были V поясничный позвонок и костная ткань бедренной кости непосредственно в месте расположения металлического имплантата. Установлено, что относительная плотность костной ткани проксимального отдела бедренной кости составила в группе контроля 8,5 отн. ед., в группе ложнооперированных животных – 9,1 отн. ед., в группе с окончато-полыми полнотелыми титановыми имплантатами 23,3 отн. ед. и 22 отн. ед. соответственно. Выявлено, что титановый имплантат, независимо от его конфигурации, в срок 60 суток с момента имплантации, вызывает повышение плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости в сравнении с группой контроля и ложнооперированной группой животных ($p < 0,05$).

костного мозга групп контроля и ложнооперированных животных не было отмечено значимых различий по всем показателям. В тоже время в миелограмме костно-

цина во всех опытных группах по сравнению с контролем. Однако уровень остеокальцина в группе животных с введением в проксимальный отдел бедренной кости полнотелого имплантата значительно выше, чем в группе с использованием окончато-полого имплантата.

Миелограммы костного мозга

При сравнении клеточного состава

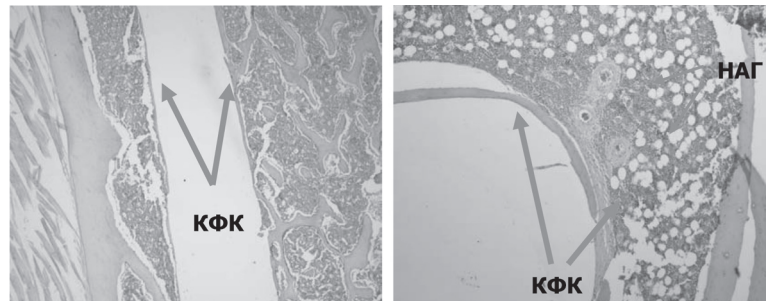


Рис. 4. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК) и явлением неоангиогенеза (НАО). Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток. X 200.

Исследование маркера метаболизма костной ткани

Остеокальцин, являясь одним из основных маркеров метаболизма костной ткани, синтезируется остеобластами и включается во внеклеточное пространство кости. Часть синтезированного остеокальцина попадает в кровоток, где и может быть определена. Измерение концентрации сывороточного остеокальцина предоставляет информацию о процессах снижении или об уве-

го мозга животных с окончато-полыми имплантатами было отмечено увеличение количества бластных клеток ($p < 0,05$) в сравнении с контролем (рис. 3). Клеточный состав костного мозга животных с полнотелыми имплантатами не отличался от контрольных.

Морфологическое исследование костной ткани

В костной ткани бедренной кости в группах контроля и ложнооперированных не наблюдалось патологических изменений, тогда как в группе животных с имплантированными окончато-полыми титановыми имплантатами формировалась костно-фиброзная капсула с явлениями неангиогенеза. У животных с имплантируемыми полнотелыми титановыми имплантатами также было отмечено образование костно-фиброзной капсулы в зоне расположения титанового имплантата, однако было установлено формирование вставочного дополнительного фрагмента костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой. Регистрировались признаки резорбции костной ткани в зоне расположения титанового имплантата (рис. 4, 5, 6).

В соответствии с рекомендациями оргкомитетов V и VI всемирных конгрессов по биоматериалам (Гавай, 2000), титан относится к группе биоинертных материалов. При имплантации данной группы материалов в костную ткань одной из наиболее общих реакций окружающих тканей на имплантат является формирование вокруг него «неприлипающей» фиброзной капсулы [23,25,27,28,29]. Полученная в данном исследовании морфологическая картина

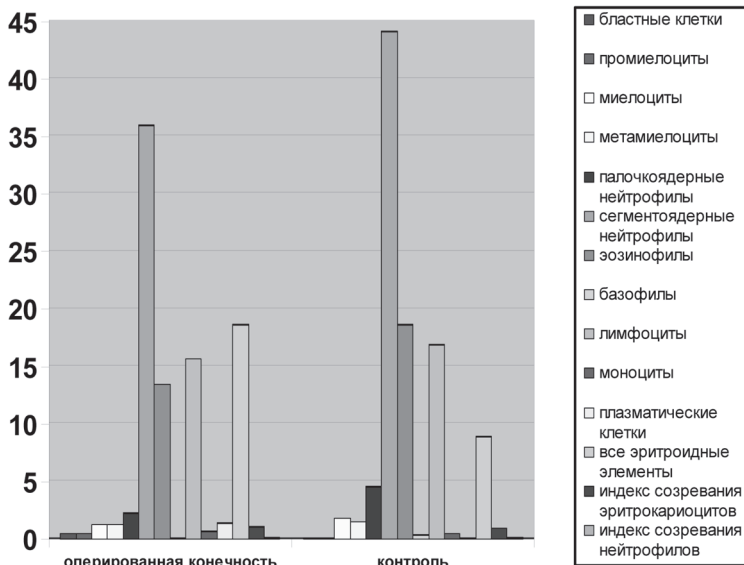


Рис. 3. Показатели миелограмм бедренной кости (оперированная конечность и контроль). Группа № 4 и № 1; 60 суток.



Рис. 5. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК), вставочным фрагментом костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата. Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток, х 200.

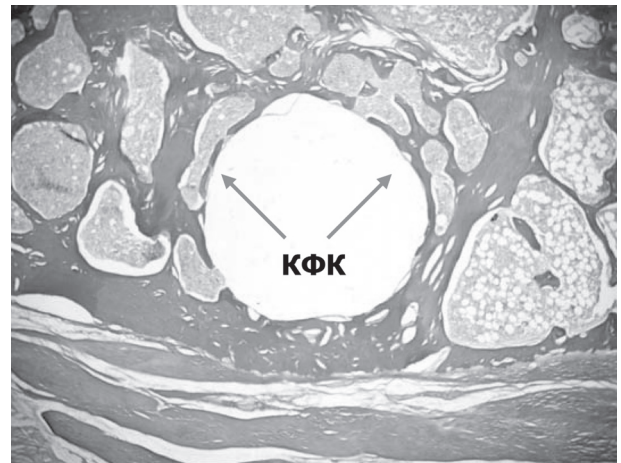


Рис. 6. Срез проксимального отдела бедренной кости крысы с новообразованной костно-фиброзной капсулой (КФК), Перист кортикальной пластинки с неровными контурами – морфология резорбции костной ткани. Окраска гематоксилин-эозин. 60 суток, х 200.

костной ткани в группе с окончато-полыми имплантатами соответствует общемировым данным литературы. Явление неоангиогенеза является смежным процессом, который происходит под действием общего стимулятора – фактора роста фибробластов-1, который обладает способностью стимулировать процессы ангиогенеза и остеогенеза как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами, не развивая фиброза или воспалительной реакции. Результаты, полученные в группе с имплантируемыми полнотелыми имплантатами, также согласуются с данными других авторов. Тем не менее, обнаружение вставочного фрагмента новообразованной костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата не было отмечено в доступных литературных источниках. Морфологическая картина резорбции костной ткани в данной группе свидетельствует о более сложных процессах взаимодействия костной ткани и имплантата.

Таким образом, полученная экспериментальная модель демонстрирует механизмы взаимодействия титанового имплантата и бедренной кости с форми-

рованием костно-фиброзной капсулы, адаптивной перестройки костной ткани, изменением состава костного мозга. Титановый имплантат, независимо от его конфигурации, способствует увеличению плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости ($p < 0,05$). Окончато-полый титановый имплантат оказывает действие на костный мозг проксимального отдела бедренной кости, характеризуемый увеличением количества бластных клеток ($p < 0,05$). Титановый имплантат окончато-полый конфигурации способствует более физиологической адаптивно-компенсаторной реакции костной ткани с формированием костно-фиброзной капсулы имплантата и процессом неоангиогенеза в проксимальном отделе бедренной кости крысы. Морфологическая перестройка костной ткани в зоне расположения полнотелого титанового имплантата характеризуется формированием костно-фиброзной капсулы имплантата, а также вставочного фрагмента новообразованной костной ткани между кортикальной пластинкой и костно-фиброзной капсулой вокруг имплантата. Резорбция костной ткани в данной группе свидетельствует о более сложных процессах взаимодействия костной ткани и имплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкин В.Н. Билатеральное эндопротезирование в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курган, 2007. – 24 с.
2. Горячев А.Н. Эволюция подходов к хирургическому лечению коксартрозов // Вестн. травматол. и ортопед. – 1996. – №3. – С.21-22.
3. Горячев А.Н., Туморин С.Н. Исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава // VI съезд травматологов и ортопедов России: тез. докл. – Н. Новгород, 1997. – С.541.
4. Кудинов О.А. Клинико-рентгенологическое и патологическое сопоставления при дегенеративно-дистрофических заболеваниях тазобедренного сустава в клинике эндопротезирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 21 с.
5. Кузнецов С.А., Лурия Е.А., Генкина Е.Н. Дифференцировка стромальной ткани в органах культуры костного мозга // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1978. – Т. 23. №11. – С.42-48.
6. Кузнецов С. А., Лурия Е.А., Генкина Е.Н. Образование очагов миелоидных клеток на колониях фибробластов тимуса и костного мозга в монослойных культурах // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – №5. – С.610-613.
7. Кулагина Н.И., Лурия Е.А., Астахова В.С. и др. К методике клонирования стромальных клеток костного мозга человека // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1981. – №11. – С.39.

8. Куралесова А.Н., Леонтович А.М., Круковец И.Л. и др. Количественные характеристики переноса гемопоэтического микроокружения // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1984. – №12. – С.739-741.
9. Лациник И.В., Сидорович С.Ю., Фриденштейн А.Я. Влияние трипсинизации костного мозга на эффективность образования колоний фибробластов в монослойных культурах // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – №9. – С.356-358.
10. Лурия Е.А., Оуэн М., Фриденштейн А.Я. и др. Образование кости в органных культурах костного мозга // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1986. – №4. – С.481-483.
11. Лучихина Л.В. Артроз. Ранняя диагностика и патогенетическая терапия. – М., 2001. – 167 с.
12. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Орлецкий А.К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы (аналитический обзор) // Вестн. травматологии и ортопедии. – 2001. – №2. – С.96-99.
13. Мовшович И.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава: за и против // Анналы травматол. и ортопед. – 1996. – №3. – С.24-27.
14. Насонова В.А., Сигидин Я.А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии // Тер. арх. – 1996. – №5. – С.5-8.
15. Панасюк А.Ф., Лурия Е.А. Образование колоний фибробластов в культурах клеток периферической крови // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1970. – №11. – С.96-98.
16. Панасюк А.Ф., Лурия Е.А., Фриденштейн А. Я. и др. Культуры фибробластоподобных клеток костного мозга че-

ловека // Пробл. гематологии и переливания крови. – 1972. – №8. – С. 34-39.

17. Фриденштейн А.Я., Грошева А.Г., Горская Ю.Ф. Образование костномозговых органов при трансплантации клеточных суспензий в пористых губках // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1981. – №5. – С.606-608.

18. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. – М.: Медицина, 1973. – 224 с.

19. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. – М.: Медицина, 1980. – 214 с.

20. Фриденштейн А.Я., Петракова К.В., Куралесова А.И. и др. Клетки-предшественники для остеогенной и кроветворной тканей. Анализ гетеротропных трансплантатов костного мозга // Цитология. – 1968. – №5. – С.557-567.

21. Цветкова Е.С., Алексеева Л.И. Возможности и перспективы фармакотерапии остеоартроза // Избранные лекции по клинической ревматологии / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 2001. – С.197-202.

22. Чертков И.Л., Фриденштейн А.Я. Клеточные основы кроветворения (кроветворные клетки-предшественники. – М.: Медицина, 1977. – 290 с.

23. Bruijn J.D., et al. The ultrastructure of the bone

hydroxyapatite interface in vitro // 6th World biomaterials congress. – Hawaii, USA, 2000. – P.454.

24. Danielsson L., Lindberg H. Prevalence of coxarthrosis in an urban population during four decades // Clin. orthop. – 1997. – №342. – P.106-110.

25. Hench L.L. Bioactive ceramics: Theory and clinical applications // Bioceramics. – Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, England. – 1994. – Vol. 7. – P.18-96.

26. Huo M.N., Cook S.M. What's new in hip arthroplasty? // J. Bone Jt. Surg. – 2001. – Vol. 83. № 10. – P.1598-1610.

27. Mu, et al. Metal ion release from titanium with active oxide species generated by rat macrophages in vitro / 6th World biomaterials congress. – Hawaii, USA, 2000. – P.630.

28. Thull R. Titan in der Zahnheilkunde-Grundlagen // Z. Mitteilungen. – 1992. – Vol. 82. – P.39-45.

29. Thull R. Nature wissenschaftliche aspekre von Werkstoffen der medicine // Naturwissenschaften. – 1994. – Vol. 81. – P.481-488.

30. Friedenstein A.J. Osteogenic stem cells in the bone marrow // J. Bone and Mineral Res. – 1990. – №7. – P.243-272.

31. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Gerasimov U.V. Bone marrow osteogenic stem cells: in vitro cultivation and transplantation in diffusion chambers // Cell Tissue Kinet. – 1987. – Vol. 20. №3. – P.263-273.

Информация об авторах: 664003 Иркутск, ул. Борцов Революции, 1 (3952) 29-03-44, 40-76-67, Усольцев Иван Владимирович – клинический ординатор, Шендеров Владимир Александрович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, Гольдберг Олег Аронович – к.м.н., заведующий лабораторией, Бондырева Галина Васильевна – научный сотрудник, Судаков Николай Петрович – к.б.н., научный сотрудник, Лепехова Светлана Александровна – к.б.н., заведующая научным отделом, Никифоров Сергей Борисович – д.м.н., старший научный сотрудник.

© ТЮРЮМИН Я.Л., КОЗЛОВА Н.М. – 2010

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО НЕКАЛЬКУЛЕЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА

Я.Л. Тюрюмин¹, Н.М. Козлова²

(¹Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор – член-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Козлова)

Резюме. Проведенное патогенетически обоснованное лечение селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (целекоксиб) и урсодезоксихолевой кислотой больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) с билиарным сладжем способствует восстановлению поглотительно-выделительной функции печени (разрешению хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и снижению «литогенности» печеночной желчи) и улучшению накопительно-выделительной функции желчного пузыря (разрешению хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза и снижению «литогенности» пузырной желчи), дезагрегации билиарного сладжа, повышению объемной скорости портального кровотока и снижению уровня общего холестерина в сыворотке крови.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ингибиторы циклооксигеназы-2, урсодезоксихолевая кислота, динамическая холесцинтиграфия, липиды сыворотки крови.

NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS

J.L. Turumin¹, N.M. Kozlova²

(¹Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS Irkutsk, ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The pathogenetically grounded treatment, carried out by the selective cyclooxygenase-2 inhibitors (celecoxib) and Ursodeoxycholic acid in the patients with chronic acalculous cholecystitis with biliary sludge, promotes the restoration of absorption and elimination functions of hepatocytes, (disappearance of 'soft' intrahepatic cholestasis and the decrease of lithogenicity of hepatic bile) and improvement of the accumulative-eliminative function of gallbladder (disappearance of chronic 'bland' intragallbladder cholestasis and diminishing lithogenicity of gallbladder bile), disaggregation of biliary sludge, the increase of volumetric portal blood flow and the decrease of soft serum total cholesterol.

Key words: chronic acalculous cholecystitis, cyclooxygenase-2 inhibitors, Ursodeoxycholic acid, dynamic radionuclide scintigraphy, serum lipid.

Ранее нами выявлена повышенная экспрессия циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в эпителиальных, гладкомышечных и стромальных клетках, способствующая возникновению и поддержанию хронического асептического воспаления в стенке желчных пузырей (ЖП) у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) [1]. Выраженность воспаления в стенке ЖП зависела от выраженности экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов [1].

Также нами было показано нарушение

поглотительно-выделительной функции печени (хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаз) и снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря (хронический «мягкий» внутрипузырный холестаз) у больных хроническим некалькулезным и калькулезным холециститом (ХНХ и ХКХ) [2]. Кроме того, у больных ХНХ и ХКХ выявлено снижение объемной скорости портального кровотока и повышение концентрации ОХС, Хс-ЛПНП и снижение ХС-ЛПВП в сыворотке крови [3].

Целью исследования явилось изучение динамики функциональных изменений в гепатобилиарной системе у больных хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) до и после лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 (целекоксиб) и урсодезоксихолевой кислотой.

Материалы и методы

Было обследовано 14 больных ХНХ до и после патогенетически обоснованного лечения (целекоксиб и урсодезоксихолевая кислота – УДХК) и 12 практически здоровых лиц (группа клинического сравнения – ГКС).

Средний возраст больных составил 56,7±3,7 лет, мужчин было 4, женщин – 10. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Больные предъявляли жалобы на тяжесть (21%), боли приступообразного (7%) или ноющего характера (57%) в правом подреберье, тошноту (21%), изжогу (14%), горечь во рту (36%), запоры (43%). При физикальном обследовании определялась болезненность в правом подреберье (86%), симптомы были положительны: Кера – в 71%, Василенко – в 64%, Ортнера – в 36%. Диагноз ХНХ был поставлен в соответствии с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (Протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения».

Целекоксиб назначали по 100 мг 2 раза в день в течение 5 дней, после чего назначали препараты урсодезоксихолевой кислоты (по 250 мг/кг веса на ночь) до 1 мес., при наличии билиарного сладжа – до 2-х мес.

Лабораторное и инструментальное обследование больным проводили до и после лечения.

Кроме обычного клинико-лабораторного и инструментального обследования исследовали липидный спектр сыворотки крови, проводили динамическую сцинтиграфию печени и желчевыводящих путей (ДСГ), ультразвуковую доплерографию сосудов печени.

Ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, ультразвуковую доплерографию сосудов печени проводили на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе Aloka PND 4000 с мультисекторным датчиком 2,5-6,5 МГц. Определяли объемную (V-о.ск.) скорость портального кровотока. Динамическую гамма-сцинтиграфию печени и желчного пузыря (ЖП) проводили с помощью ^{99m}Tc БРОМЕЗИДА.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Значимость различий определяли по критерию u-Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при p<0,05.

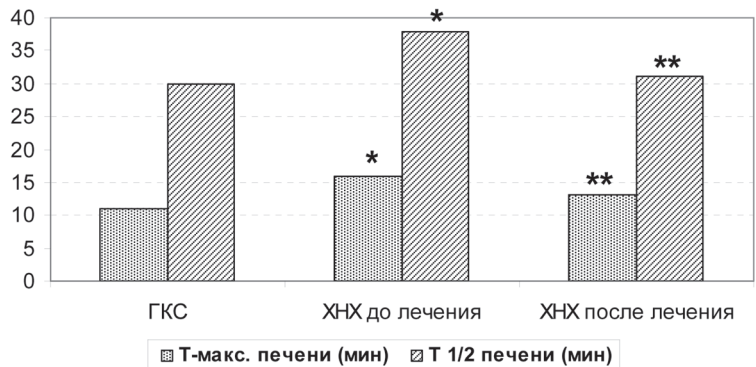
Результаты и обсуждение

Болевой синдром у больных ХНХ купировался на фоне лечения целекоксибом на 4,1±0,2 день. Учитывая, что целекоксиб эффективно блокирует активность ЦОГ-2, то выраженность болевого синдрома у больных ХНХ в большей степени обусловлена избыточной продукцией простагландинов ПГЕ₂ и 6-кето-ПГF_{1α} в стенке желчного пузыря [4,5]. По мере ингибирования активности ЦОГ-2 в стенке желчного пузыря и снижения концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГF_{1α} болевой синдром купируется [4,5,6,7,8].

У больных ХНХ, получавших лечение целекоксиб и УДХК, через 1 мес. выявлено уменьшение толщины стенки ЖП с 4,5±0,2 мм до 2,4±0,2 мм (p<0,001). У 29% больных ХНХ при лечении целекоксибом и УДХК уже через 2 недели на УЗИ толщина стенки ЖП

была 2-3 мм. Учитывая, что целекоксиб не обладает антибактериальными свойствами, то воспаление в стенке желчного пузыря в большей степени асептическое и обусловлено избыточной продукцией ПГЕ₂ и 6-кето-ПГF_{1α} в стенке желчного пузыря. В связи с уменьшением активности ЦОГ-2 и снижением концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГF_{1α} в стенке желчного пузыря асептическое воспаление купируется, снижается секреция гликопротеинового муцина и, как следствие, уменьшается толщина стенки ЖП [4,5,6,7,8].

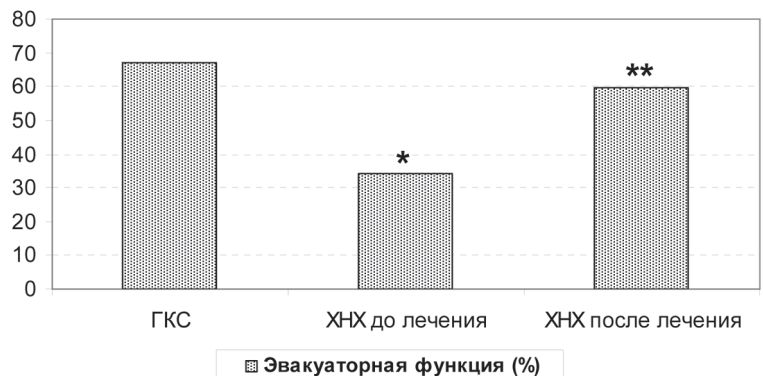
До лечения у 11 больных ХНХ (86%) в просвете желчного пузыря определялся билиарный сладж и неоднородное содержимое. Через 1 мес. после лечения УДХК содержимое ЖП было изменено только у 21% больных ХНХ в виде минимальных осадочных структур, через 2 месяца после начала приема УДХК содержимое было гомогенным у всех больных ХНХ. Соответственно, дезагрегация и элиминация билиарного сладжа составила 100%. Целекоксиб, блокируя активность ЦОГ-2 в эпителиальных клетках слизистой желчного пузыря, снижает секрецию гликопротеинового муцина слизистой оболочки. УДХК в пузырной желчи эффективно снижает ИНХ (индекс насыщения холестерином) меньше 1,0 и растворяет кристаллы моногидрата холестерина, образуя с ними жидкокристаллические ламеллы [9,10,11].



Примечание: * – различия значимы (p<0,05) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы (p<0,05) между группами ХНХ до лечения и после лечения.

Рис. 1. Характеристика накопительно-выделительной функции печени у больных ХНХ по данным динамической гаммасцинтиграфии (Т-макс. печени; Т_{1/2} печени). ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до и после лечения сиЦОГ-2 и УДХК.

В группе больных ХНХ после патогенетически обоснованного лечения (целекоксиб и УДХК) отмечено уменьшение Т-макс. печени до 13 мин и Т_{1/2} печени до 31 мин, восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря до 59% (p<0,05) (рис. 1, рис. 2).



Примечание: * – различия значимы (p<0,05) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы (p<0,05) между группами ХНХ до лечения и после лечения.

Рис. 2. Характеристика эвакуаторной функции (%) желчного пузыря у больных ХНХ по данным динамической гаммасцинтиграфии. ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до и после лечения сиЦОГ-2 и УДХК.

УДХК снижает содержание гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот в печеночной, пузырной и дуоденальной желчи [9,10,11], и, тем самым, способствует разрешению хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза у больных ХНХ.

Гипомоторная дисфункция желчного пузыря у больных ХНХ может быть обусловлена 3 причинами: 1) наличием асептического воспаления в стенке желчного пузыря (повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных, стромальных и эпителиальных клетках, избыточная продукция ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α}) [5,12,13]; 2) ослабленная реакция гладкомышечных клеток ЖП на холецистокинин (повышение концентрации холестерина в мембранах гладкомышечных клеток ЖП) [14]; 3) замедление стимулированной секреции холецистокинина (ХЦК) (увеличение пассажа печеночной желчи в просвет двенадцатиперстной кишки (ДПК) [15,16].

Целекоксиб, ингибируя активность ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках стенки желчного пузыря, способствует снижению концентрации ПГЕ₂ и 6-кето-ПГФ_{1α} и восстановлению эвакуаторной функции желчного пузыря [4,5,6,8,12,13].

УДХК уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот (хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и литохолевой кислот) в печеночной, пузырной и дуоденальной желчи, конкурентно ингибируя всасывание этих желчных кислот в кишечнике, что увеличивает стимулированную секрецию холецистокинина [9,10,11].

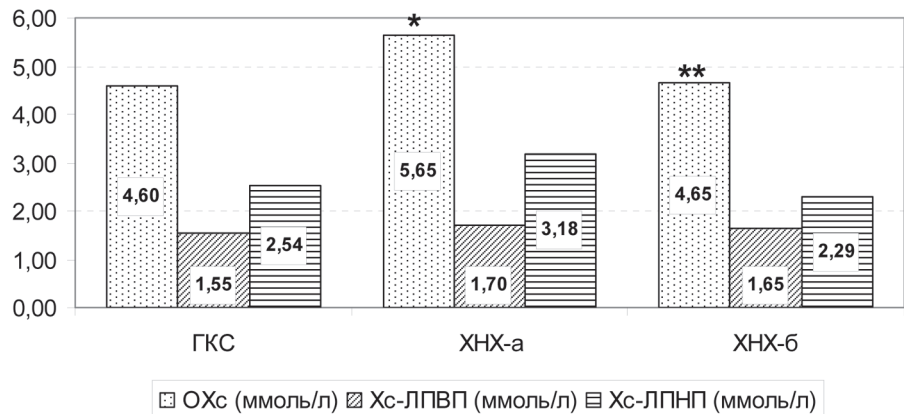
УДХК, снижая литогенность печеночной и пузырной желчи, возможно, способствует снижению накопления и, тем самым, повышению элиминации холестерина из гладкомышечных клеток и улучшению сократительной функции ЖП [17,18].

Полученные данные позволяют предположить, что избыточная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ЖП может быть причиной болевого синдрома и гипомоторной дисфункции ЖП, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в стромальных и эпителиальных клетках ЖП может быть причиной утолщенной стенки ЖП (по дан-

пузыря (по данным УЗИ).

После проведенного лечения селективными ингибиторами ЦОГ-2 и УДХК у больных ХНХ отмечено повышение объемной скорости портального кровотока на 107% (p<0,05) по сравнению с данными до лечения (p<0,05) (рис. 3). Полученные данные свидетельствуют, что целекоксиб и УДХК улучшают объемную скорость портального кровотока (p<0,05). УДХК уменьшает концентрацию желчных кислот (ХДХК, ДХК, ЛХК), участвующих в пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции, конкурентно ингибируя всасывание этих желчных кислот в кишечнике, и, тем самым, уменьшает их концентрацию в воротной вене, и, как следствие, способствует восстановлению скорости портального кровотока [9,10,11].

В группе больных ХНХ, получивших курс лечения, отмечено снижение уровня ОХс в сыворотке крови на



Примечание: * – различия значимы (p<0,05) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы (p<0,05) между данными до и после лечения.

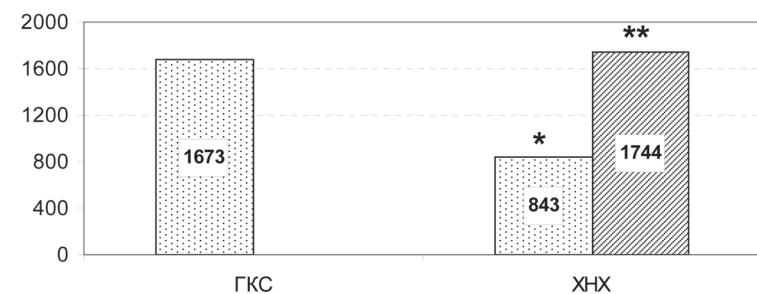
Рис. 4. Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных ХНХ до и после лечения (ОХс; Хс-ЛПВП; Хс-ЛПНП). ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – группа больных ХНХ до (А) и после (Б) лечения сиЦОГ-2 и УДХК.

18% (p<0,05) (рис. 4). Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП у больных ХНХ может быть обусловлено наличием хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза и гипомоторной дисфункцией желчного пузыря. Разрешение хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза (УДХК) и восстановление эвакуаторной функции желчного пузыря (селективные ингибиторы ЦОГ-2 и УДХК) после лечения способствует снижению уровня ОХс в сыворотке крови (p<0,05).

Продолжительность ремиссии у больных ХНХ с билиарным сладжем после лечения целекоксибом и УДХК составила 19,3±2,1 мес.

На основании полученных результатов, патогенетическое лечение больных с заболеваниями ЖВП как при некалькулезном и калькулезном холециститах, так и при дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу, должно включать: 1) селективные ингибиторы ЦОГ-2 (для купирования болевого синдрома и хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря, восстановления эвакуаторной функции желчного пузыря); 2) УДХК (для лечения хронического «мягкого» внутрипеченочного и внутрипузырного холестаза, восстановления портального кровотока, восстановления эвакуаторной функции желчного пузыря, снижения липидов в сыворотке крови).

Патогенетическая коррекция метаболических и морфо-функциональных нарушений в желчном пузыре и печени у больных ХНХ позволит сократить сроки выраженности болевого синдрома, увеличить период ремиссии и снизить риск образования желчных камней в желчном пузыре.



Примечание: * – различия значимы (p<0,05) по сравнению с ГКС, ** – различия значимы (p<0,05) между данными до и после лечения.

Рис. 3. Изменение объемной скорости портального кровотока (V-o.ск. – мл/мин) у больных ХНХ до и после лечения. ГКС – группа клинического сравнения; ХНХ – сиЦОГ-2 и УДХК.

ным УЗИ) и гиперсекреции гликопротеинового муцина. Повышение концентрации гликопротеинового муцина в пузырной желчи свыше критической точки полимеризации (> 2,0 мг/мл) способствует формированию и проявлению билиарного сладжа в просвете желчного

Таким образом, патогенетическое лечение у больных хроническим некалькулезным холециститом способно: эффективно купированию болевого и диспептического синдрома, снижению интенсивности хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря, дезагрегации и элиминации билиарного сладжа, восстановлению накопительно-выделительной функции печени и эвакуаторной функции желчного пузыря, восстановлению объемного кровотока, снижению концентрации общего холестерина в сыворотке крови. Лечение больных с хроническим некалькулезным холециститом должно быть направлено на коррекцию ме-

таболических и морфо-функциональных нарушений в желчном пузыре и печени: 1) для купирования болевого синдрома и снижения интенсивности хронического асептического воспаления в стенке желчного пузыря, восстановления абсорбционной и эвакуаторной функций желчного пузыря – селективные ингибиторы ЦОГ-2; 2) для лечения хронического «мягкого» внутрипеченочного и внутрипузырного холестаза, восстановления портального кровотока, снижения литогенности печеночной и пузырной желчи, снижения липидов в сыворотке крови – УДХК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлова Н.М., Голубев С.С., Тюрюмин Я.Л. и др. Повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т. 5. №51. – С.97-100.

2. Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Тюрюмина Е.Э. и др. Сравнительная характеристика функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей по данным ультрасонографии и гепатобилисцинтиграфии // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2006. – Т. 66. №8. – С.55-59.

3. Тюрюмин Я.Л., Козлова Н.М. Липидный спектр сыворотки крови и нарушения функционального состояния печени и желчного пузыря при заболеваниях желчевыводящих путей // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – Т. 67. №9. – С.18-20.

4. Akriviadis E.A., Hatzigavriel M., Kapnias D., et al. Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo controlled study // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 113. №1. – P.225-231.

5. Behar J., Lee K.Y., Thompson W.R., Biancani P. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol stones // Gastroenterology. – 1989. – Vol. 97. – P.1479-1484.

6. Goldman G., Kahn P.J., Alon R., Witztzer T. Biliary colic treatment and acute cholecystitis prevention by prostaglandin inhibitor // Dig Dis Sci. – 1989. – Vol. 34. №6. – P.809-811.

7. Kowdley K.V. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease // Am. J. Med. – 2000. – Vol. 108. – P.481-486.

8. Longo W.E., Panesar N., Mazuski J.E., et al. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of

cyclooxygenase-1 and 2 // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 1999. – Vol. 60. №2. – P.77-85.

9. Mas M.R., Comert B., Mas N., et al. Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on in vitro contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. №32. – P.4336-4339.

10. Myers S.I., Bartula LL, Colvin M.P., et al. Cholecystokinin (CCK) down regulates PGE2 and PGI2 release in inflamed Guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. – 2005. – Vol. 73. №2. – P.121-126.

11. Thimister P.W.L., Roeloffzen W.W.H., Hopman W.P.M., et al. Effect of intraduodenal sodium-taurodeoxycholate on cholecystokinin stimulated gallbladder motility and plasma release // Gastroenterology. – 1996. – Vol. 110. №4. – P.479.

12. Van Berge-Henegouwen G.P., Venneman N.G., van Erpecum K.J., et al. Drugs affecting biliary lipid secretion and gallbladder motility: their potential role in gallstone treatment and prevention // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. – 2005. – Vol. 5. №2. – P.185-191.

13. Van der Werf S.D., van Berge Henegouwen G.P., Palsma D.M., Ruben A.T. Motor function of the gallbladder and cholesterol saturation of duodenal bile // Neth. J. Med. – 1987. – Vol. 30. – P.160-171.

14. Xiao Z.L., Biancani P., Carey M.C., Behar J. Hydrophilic but not hydrophobic bile acids prevent gallbladder muscle dysfunction in acute cholecystitis // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – P.1442-1450.

15. Xiao Z.L., Chen Q., Biancani P., et al. Abnormalities of gallbladder muscle associated with acute inflammation in guinea pigs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – Vol. 281. – P.G490-497.

Информация об авторах: 664025, г. Иркутск, а/я 413, тел. (3952) 24-34-33, e-mail: natkova@yandex.ru, Козлова Наталия Михайловна – заведующая кафедрой, д.м.н.; Тюрюмин Яков Леонидович – старший научный сотрудник, д. м.н., e-mail: alex20060550@yandex.ru.

© ЦААН А.А., МИРОНОВ А.Н., БУШМЕНКОВ Д.С., РОМАНОВА А.А., КОЛБАСОВ С.Е. – 2010

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТОКСИЧНОСТИ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КРАСНУХИ, ПРОИЗВОДСТВА ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

А.А. Цаан¹, А.Н. Миронов¹, Д.С. Бушменков¹, А.А. Романова¹, С.Е. Колбасов²
(¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, генеральный директор – Л.В. Григорьев; ²ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, директор – С.П. Ничипоренко)

Резюме. Специалистами ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России разработана вакцина против краснухи культуральная живая. На базе ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России проведено доклиническое изучение иммунотоксичности новой вакцины против краснухи на белых мышах линии BOLB/c. Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии у вакцины иммунотоксических свойств.

Ключевые слова: краснуха, вакцина, доклинические исследования, иммунотоксичность.

ASSESSMENT IMMUNOTOXICITY VACCINES AGAINST RUBELLA, MANUFACTURES MICROGEN FEDERAL STATE COMPANY

А.А. Tsaan¹, А.Н. Mironov¹, Д.С. Bushmenkov¹, А.А. Romanova¹, С.Е. Kolbasov²
(¹MICROGEN Federal State Scientific-Industrial Company for Immunobiological Medicines of the Ministry of Health of Russia (MICROGEN Federal State Company), Moscow; ²Federal medical and biologic agency Federal official body of a science toxicology institute)

Summary. Performed nonclinical studies of vaccine rubella included assessment immunotoxicity on white mice of line

BOLB/c. The obtained data testifies about absence at the studied vaccine immunotoxicity influences on an organism of animals.

Key words: rubella, vaccine, preclinical, immunotoxicity.

Краснуха – это острая инфекционная болезнь, вызываемая РНК-вирусом рода Rubivirus, характеризующаяся лихорадкой, розовой мелкопятнистой сыпью, катаральными явлениями, затылочным лимфаденитом. Выраженные терратогенные свойства вируса краснухи, способные формировать врожденные дефекты развития и повсеместное распространение инфекции, определяют актуальность проводимых противэпидемических мероприятий в отношении этой инфекции [3]. Внутриутробное инфицирование плода приводит к множественным порокам развития, провоцирует спонтанные аборт, гибель плода и рождение детей – инвалидов [8]. Основная стратегия борьбы с краснухой – это предупреждение заражения беременных женщин. По оценкам специалистов ВОЗ, в развивающихся странах каждый год возникает более 100 тыс. случаев СВК [11]. До разработки вакцин для предупреждения СВК (синдром врожденной краснухи) широко применялись гипериммунные или нормальные иммуноглобулины, которые содержат специфические антитела [1]. В настоящее время специфические иммуноглобулины вводят беременным женщинам, которые не желают прерывать беременность после подтверждения инфицирования краснухой. На сегодняшний день основным средством предупреждения заболевания краснухой и СВК служит вакцинация [1]. В настоящее время в мировой практике здравоохранения (кроме Китая и Японии) для профилактики краснухи используют вакцины, приготовленные на основе штамма RA 27/3. Вакцина на основе этого штамма была впервые лицензирована в Европе [10].

Вакцинация против краснухи в России введена в Национальный календарь профилактических прививок лишь в 1997 г. [3]. Однако по причине нехватки, закупаемой за рубежом вакцины, охват прививками был недостаточным для формирования иммунной прослойки среди населения. В период с 1997-2000 гг. охват вакцинацией против краснухи детей в возрасте 24 месяцев составлял всего 12,7% [6].

По данным Роспотребнадзора уровень заболеваемости краснухой за последнее время неуклонно снижается. За 2009 год в Российской Федерации заболеваемость краснухой составила 1,14 на 100 тыс. населения, что ниже этого показателя за 2008 г. в 5,9 раза [2]. Снижение уровня заболеваемости краснухой населения России было достигнуто благодаря усилению эпидемиологического надзора за этой инфекцией в стране и более широкому охвату профилактическими прививками групп населения, обозначенных в Национальном календаре профилактических прививок. Для поддержания широкомасштабной профилактической компании против краснухи в настоящее время Минздравсоцразвития России продолжает закупать импортные препараты.

Наибольшую социальную опасность представляет синдром врожденной краснухи (СВК), частота которого среди детей с врожденной патологией может достигать 15-35% [7,9]. Показано, что врожденная краснуха обуславливает 27-35% всей внутриутробной патологии [4].

Стратегический план Европейского регионального бюро ВОЗ на 2005-2010 гг. определяет борьбу с врожденной краснухой (ВК) в числе приоритетов и предусматривает элиминацию эндемичной краснухи и снижение заболеваемости ВК в странах региона до уровня менее 1 случая на 100 тыс. живых новорожденных [5].

Учитывая широкую распространенность краснухи и, во многих случаях, невозможность предупреждения возникновения заболевания с помощью карантинных мер, многие страны проводят массовую вакцинацию против этой инфекции. Наиболее эффективным путем защиты от приобретенной и врожденной краснухи признается иммунизация населения живыми аттенуиро-

ванными вакцинами против краснухи [12].

Ввиду отсутствия в Российской Федерации отечественного препарата для профилактики краснухи, специалистами Московского подразделения по производству бактериальных препаратов ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России была разработана Вакцина против краснухи культуральная живая, на основе штамма RA-27/3.

Необходимым этапом в изучении безопасности новой вакцины является определение иммунотоксичных свойств препарата.

В рамках доклинических исследований новой отечественной вакцины против краснухи было проведено изучение влияния вакцины на иммунную систему организма животных.

Материалы и методы

Вакцина против краснухи культуральная живая приготовлена на основе штамма RA-27/3. Вакцинный штамм RA-27/3 получен из Института анатомии и биологии WISTAR (США).

В одной дозе вакцины (0,5 мл) содержится аттенуированный вакцинный штамм RA-27/3 вируса краснухи, культивированный на диплоидных клетках человека MRC-5, с активностью не менее 1000 ТЦД₅₀.

Доклиническое исследование иммунотоксичности вакцины проведено на лабораторной базе ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России. В исследовании использовали белых мышей линии BALB/c (самках и самцах), массой 18-22 г. Перед началом исследования белые мыши прошли акклиматизационный период продолжительностью 14 сут., в течение которого проводили ежедневный осмотр каждого животного. Животные, отвечающие критериям включения в эксперимент (по возрасту, массе тела, без внешних признаков заболеваний), были включены в исследование. В течение исследования каждое животное осматривали ежедневно, оценивая общее поведение и состояние животных.

Изучение влияния вакцины на иммунную систему животных включало проведение следующих тестов:

- изучение влияния на гуморальный иммунитет;
- изучение влияния на клеточный иммунитет;
- изучение фагоцитирующей активности макрофагов.

Влияние вакцины на гуморальный иммунный ответ изучили путем определения титра антител к эритроцитам барана (ЭБ) в опытных и контрольных группах мышей обоего пола.

Опытной группе животных вводили однократно подкожно (п/к) одну прививочную дозу вакцины против краснухи. Животным контрольной группы однократно п/к вводили воду для инъекций в объеме 0,5 мл.

Затем мышам внутрибрюшинно иммунизировали 0,2 мл 10% раствора ЭБ в физиологическом растворе. На 7 сутки получили сыворотку крови. Для инактивации комплемента сыворотку прогрели в течение 30 минут при температуре 56°C.

В рамках изучения влияния вакцины на гуморальный иммунитет определяли количество антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей после их иммунизации. В эксперименте использовали животных опытной и контрольной групп.

Опытную группу мышей внутрибрюшинно иммунизировали одной прививочной дозой изучаемой вакцины, контрольной группе мышей внутрибрюшинно вводили 0,5 мл воды для инъекций. Через 30 мин животным обеих групп внутривенно ввели эритроциты барана (ЭБ) в дозе 2×10^7 . На 7-е сутки после иммунизации у всех животных провели забор селезенки. Гуморальный

иммунный ответ оценивали по количеству АОК в селезенке.

Изучение влияния новой вакцины против краснухи на клеточное звено иммунного ответа провели путем определения гиперчувствительности замедленного типа. Сенсибилизацию мышей осуществляли путем однократного подкожного введения 1×10^7 ЭБ в объеме 0,1 мл, одновременно внутривентриально вводили одну прививочную дозу изучаемой вакцины. Контрольной группе животных одновременно с сенсибилизацией вводили воду для инъекций. На 5 сут. в качестве разрешающей дозы вводили 2×10^8 ЭБ в объеме 0,05 мл под апоневротическую пластинку одной из конечностей. В контралатеральную лапу вводили в таком же объеме воду для инъекций.

Через 24 ч оценивали выраженность местной реакции по соотношению величины отека стопы опытной и контрольной лап. Объем стопы измеряли с помощью штангенциркуля. Индекс реакции (ИР) вычисляли по формуле

$$ИР = [(h_o - h_k) / h_k] \times 100\%$$

где h_o – объем стопы у животных опытной группы; h_k – объем стопы у животных контрольной группы.

Оценку влияния вакцины на естественную резистентность организма проводили, определяя фагоцитарную активность макрофагов в опытных (получавших вакцину) и контрольных (получавших воду для инъекций в соответствующем объеме) группах мышей обоего пола.

Животным опытной группы вводили однократно п/к одну прививочную дозу вакцины.

Белым мышам контрольной группы вводили однократно п/к воду для инъекций в объеме 0,5 мл. Через 24 ч после введения производили забор перитонеального экссудата. Исследование провели на спектрофотометре «Мультикан» при 450 нм.

Доинформационное изучение иммуноотоксичности Вакцины против краснухи, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России проведено в соответствии с требованиями Федерального закона «О лекарственных средствах» от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ, Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 №267), Руководящего документа по стандартизации РД 42-28-8-89 «Доинформационные испытания новых медицинских иммунобиологических препаратов. Основные положения» (1989). Все эксперименты выполнялись в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятыми Международным Советом Медицинских Научных Обществ (CIOMS) в 1985 г.

Результаты экспериментов обрабатывались методами вариационной статистики с использова-

нием t-критерия Стьюдента. При обработке результатов определения числа АОК оперировали логарифмическими показателями. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения величины титра гемагглютина в опытных и контрольных группах мышей, при определении влияния вакцины на гуморальный иммунный ответ представлены в таблице 1. В сыворотках определяли общий титр антител к ЭБ и величину титра IgG-антител к этому антигену.

Таблица 1

Величина титра гемагглютина в сыворотках опытных и контрольных групп мышей

№№ животных	Контроль				Вакцина			
	М		F		М		F	
	Общ. титр	Титр IgG	Общ. титр	Титр IgG	Общ. титр	Титр IgG	Общ. титр	Титр IgG
1	5,31	5,31	5,31	5,31	8,31	7,31	8,31	7,31
2	6,31	5,31	5,31	5,31	6,31	6,31	8,31	7,31
3	9,31	8,31	7,31	6,31	9,31	9,31	8,31	8,31
4	7,31	7,31	7,31	7,31	8,31	8,31	5,31	5,31
5	8,31	8,31	8,31	8,31	6,31	6,31	7,31	7,31
6	8,31	8,31	6,31	6,31	8,31	8,31	8,31	7,31
7	7,31	7,31	7,31	7,31	9,31	8,31	7,31	6,31
8	8,31	8,31	7,31	7,31	9,31	9,31	8,31	8,31
M ± m	7,56 ± 0,45	7,31 ± 0,46	6,74 ± 0,43	6,60 ± 0,42	8,19 ± 0,44	7,94 ± 0,42	7,69 ± 0,38	7,19 ± 0,35

При анализе полученных результатов статистически значимых отличий в показателях гуморального иммунитета у животных опытной и контрольной группы не выявлено. Таким образом, показано, что изучаемая вакцина не оказывает негативного влияния на гуморальный иммунный ответ у экспериментальных животных.

Результаты, полученные при определении количества АОК в селезенке мышей после иммунизации вакциной, свидетельствуют об индуцировании вакциной

Таблица 2

Количество АОК в селезенке мышей после иммунизации

Экспериментальная группа	Число АОК на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки	p <	Число АОК на весь орган	p <
Контроль	7,9 (10,2 ÷ 6,2)		1000 (1230 ÷ 813)	
Вакцина	15,8 (18,2 ÷ 13,8)	0,05	3162 (3548 ÷ 2818)	0,01

гуморального иммунного ответа. Количество АОК в селезенке мышей опытной группы в три раза превышает этот показатель у мышей в группе контроля (табл. 2).

Анализ результатов, полученных при изучении влияния вакцины на клеточное звено иммунного ответа показывает, что вакцина не обладает стимулирующим, либо ингибирующим действием в отношении реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышей, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцины на клеточный иммунитет (табл. 3).

Таблица 3

Влияние вакцины на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа мышей

Экспериментальные группы	Пол	Индексы реакций, %						M ± m	t-критерий Стьюдента
		100	67	80	67	100	100		
Контроль	M	100	67	80	67	100	100	85,7 ± 6,7	
	F	67	92	100	67	67	100	82,2 ± 6,9	
Вакцина	M	100	100	93	67	100	77	89,5 ± 5,8	0,43 (p > 0,05)
	F	93	89	67	67	92	100	84,7 ± 5,8	0,28 (p > 0,05)

Результаты изучения фагоцитарной активности макрофагов представлены в таблице 4.

позволяет рекомендовать препарат как перспективное средство вакцинопрофилактики краснухи.

Показатели фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов мышей после применения вакцины

Экспериментальные группы	Пол	Количество измерений	Оптическая плотность	t-критерий Стьюдента	Вероятность (p)
Контроль	M	12	0,575 ± 0,014	–	–
	F	12	0,606 ± 0,012	–	–
Вакцина	M	12	0,584 ± 0,011	0,54	> 0,05
	F	12	0,581 ± 0,011	1,53	> 0,05

Представленные данные свидетельствуют, что применение вакцины не вызывает значимых изменений фагоцитарной активности в опытных группах по сравнению с контрольными группами экспериментальных животных.

Таким образом, данные, полученные при изучении иммунокислеческих свойств новой отечественной вакцины против краснухи, свидетельствуют об отсутствии у разработанного препарата негативного влияния на иммунную систему экспериментальных животных, что

организм экспериментальных животных, а также выраженную индукцию гуморального иммунного ответа. В соответствии с требованиями руководящих документов, регламентирующих обращение лекарственных средств на территории РФ, были проведены доклинические исследования разработанной вакцины в полном объеме.

Наряду с полученными результатами доклинического изучения новой отечественной вакцины против краснухи, результаты изучения иммунокислеческих свидетельствуют о безопасности разработанного препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бектимиров Т.А. Мировой опыт иммунопрофилактики краснухи // Биопрепараты. – 2005. – №1. – С.21-23.
2. Данные заболеваемости Роспотребнадзора. <http://www.gospotrebnadzor.ru>.
3. Лаврентьева И.Н., Семериков В.В., Жебрун А.Б. и др. Краснуха в России: Изменчивость возбудителя в период вакцинопрофилактики инфекции // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – №3. – С.26-31.
4. Нисевич Л.Л., Бахмут Е.В., Талалаев А.Г. и др. Врожденная краснуха и ее роль в развитии внутриутробной патологии // Краснуха. Синдром врожденной краснухи: Инф. сборник. – М.-СПб., 1997. – С.31-39.
5. Стратегический план Европейского региона ВОЗ 2005 – 2010 гг.
6. Селезнева Т.С., Зраргарьянц А.И., Яковлева И.В., Белевская А.А. Современная ситуация по заболеваемости краснухой на территории Российской Федерации // Эпидемиология и вак-

цинопрофилактика. – 2009. – №5. – С.9-19.

7. Семериков В.В., Попов В.Ф., Седельникова Т.А. и др. Краснуха в России: выявление врожденной краснухи, стратегия и тактика вакцинации // Журн. микробиол. – 1998. – №1. – С.46-49.
8. Цыбалова Л.М., Тимофеева Е.В., Бузицкая Ж.В. и др. Эпидемиологический процесс при краснухе в условиях массовой иммунизации детей // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2009. – №5. – С.47-51.
9. Ясинский А.А., Михеева И.В., Лыткина И.Н., Жукова Г.А. Проблемы профилактики краснухи в России // Детские инфекции. – 2004. – №2. – С.11-13.
10. Plotkin S.A., Farkuhar J.D., Katz M., Bauer F. // Am. J. Dis. Child. – 1969. – Vol.118. – P.409-439.
11. Robertson S., et al. // Pan-American J. Public Health. – 2003. – Vol. 14. №5. – P.306-315.
12. Horstmann D.M. Rubella: the challenge of its control // Rev. Infect. Dis. – 1971. – Vol. 123. – P.640-654.

Информация об авторах: 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская, 15, тел. (495) 790-77-73, факс 783-88-04, e-mail:

a.a.tsaan@microgen.ru, Цаан Андрей Александрович – главный специалист; Миронов Александр Николаевич – начальник Управления регистрации и медицинских исследований; Бумшенков Дмитрий Сергеевич – начальник отдела доклинических исследований; Романова Анна Александровна – начальник отдела фармаконадзора; Колбасов Сергей Евгеньевич – заведующий токсикологической лаборатории.

© КОНЬКОВА-РЕЙДМАН А.Б., ЗЛОБИН В.И. – 2010

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУЛЯЦИОННОГО СПЕКТРА ЛИМФОЦИТОВ ЛИКВОРА И МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

А.Б. Конькова-Рейдман¹, В.И. Злобин^{2,3}

(¹Челябинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф., чл.-корр. РАМН Н.И. Долгушин, кафедра инфекционных болезней, зав. – д.м.н., проф. Л.И. Ратникова; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра микробиологии, зав. – д.м.н., проф., акад. РАМН В.И. Злобин; ³ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва, директор – д.м.н., проф., акад. РАМН Д.К. Львов)

Резюме. Проведена цитофлуориметрическая оценка популяционного состава лимфоцитов ликвора у больных клещевыми нейроинфекциями (клещевой энцефалит, нейроборрелиоз и их сочетанные формы). В работе представлены данные по изучению качественного и количественного состава иммунных белков в ликворе и сыворотке крови больных, маркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера. Представлены оригинальные данные по изучению характера цитокин-нитроксидазной регуляции, содержанию внутриклеточных белков теплового шока (ферритина) в ликворе и сыворотке крови больных клещевым энцефалитом, нейроборрелиозом и микст-инфекцией в остром периоде заболевания.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, иксодовые клещевые боррелиозы, оксид азота, гематоэнцефалический барьер, иммунные клетки.

CHARACTERIZATION OF POPULATION SPECTRUM OF LIQUOR LYMPHOCYTES AND INFLAMMATION MEDIATORS AT TICK-BORNE NEUROINFECTION

A.B. Kon'kova-Reidman¹, V.I. Zlobin^{2,3}

(¹Chelyabinsk State Medical Academy; ²Irkutsk State Medical University; ³Ivanovsky Institute of Virology, Moscow)

Summary. In the first place of modern technologies to study estimate population composition of cerebrospinal fluid lymphocyte ranges in patients with tick-borne neuroinfections (tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis and their combined forms). The paper presents data on the qualitative and quantitative composition of immune proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with tick-borne neuroinfections, markers of blood-brain barrier permeability. Presented original data on the nature of the cytokine-ergic regulation, maintenance of intracellular heat shock proteins (ferritin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with encephalitis, neyroboreliozom and mixed infection in the acute period.

Key words: tick-borne encephalitis and Ixodes tick-borne borrelioses, nitric oxide, blood-brain barrier, immune cells.

Клещевые нейроинфекции (клещевой энцефалит (КЭ), нейроборрелиоз (НБ) и их сочетанные формы) приводят к формированию иммунного ответа как на системном уровне, так и на уровне ЦНС [4,6,7]. Исследование иммунных клеток и уровня иммунных молекул в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях свидетельствуют об активном участии нейтроглии, астроцитов мозга в инициации и развитии воспаления в ЦНС в условиях патологии [9,10,11]. Особую актуальность приобретает изучение резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) на разных стадиях патологического процесса, особенно в направлении мозг-кровь, и оценке степени соответствующего ему повреждения нейронов. В последние годы получила подтверждение теория контроля воспаления в ЦНС иммунокомпетентными клетками периферической крови (ПК), мигрирующими через ГЭБ. Из этого следует, что иммунологическое исследование ликвора становится все более актуальным в клинической практике, хотя еще и не получило повсеместного распространения.

Целью настоящей работы явилось количественное изучение продуктов индуцированной секреции медиаторов воспаления в сыворотке крови и СМЖ больных клещевым энцефалитом, нейроборрелиозом и клещевой микст-инфекцией, а также комплексное иммунологическое исследование ликвора для изучения его диагностических и прогностических возможностей в остром периоде клещевых нейроинфекций.

Материалы и методы

Обследовано 140 человек. В исследование включены больные с верифицированными формами клещевых нейроинфекций. Из них 90 больных с менингеальными и 27 с очаговыми формами клещевого энцефалита, 7 больных с нейроборрелиозом и 16 больных микст-инфекцией (сочетание эритемной и безэритемных форм ИКБ с менингеальной или менингоэнцефалитической формами КЭ). Этиологическая верификация проводилась с использованием дискриминаторных для каждой патологии прямых и непрямых методов диагностики, включая молекулярно-генетический (ПЦР) с тест-системой «Векто-Лайм-ДНК-ампли» производства «Вектор-Бест» с системой праймеров к антигену р41 (Flab) и серологические методы (ИФА): тест-системы «Боррелиоз-ИФА-IgM» и «Боррелиоз-ИФА-IgG» производства НПФ «Хеликс» (Санкт-Петербург), тест-система для индикацию специфических антител классов IgM и IgG к вирусу КЭ производства «Вектор-Бест».

Популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов ликвора изучали методом лазерной проточной цитометрии на цитофлюориметре фирмы «Beckman Coulter», модель Epics XL с использованием моноклональных антител фирмы «CALTAG Laboratories» против CD3, CD4, CD8, CD20, CD14, CD33, CD95, CD16+56. Количественную оценку содержания оксида азота (NO) в ликворе и крови проводили фотоколориметрическим методом с помощью реакции Грисса в модификации Н.Л. Емченко [3] по суммарному содержанию конечных стабильных метаболитов оксида азота. Общую актив-

ность комплемента ликвора и крови определяли по 50% гемолизу, а активность компонентов классического пути активации системы (C1-C5) – методом молекулярного гемолитического титрования. Определение содержания субклассов IgG (G1-G4), уровня TNF-α и белков теплового шока (ферритина) в ликворе и сыворотке крови проводили методом ИФА (с помощью тест-систем фирмы «Вектор-Бест» и «Биохиммак», соответственно).

Для статистической обработки результатов использовали стандартные методы вариационной статистики в рамках программного обеспечения Statistica for Windows, версия 5,5. Для проверки «нулевой» гипотезы применяли непараметрические критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

На основе рутинного цитологического и биохимического исследования ликвора в группе больных клещевыми нейроинфекциями выявлено повышение общего количества клеток в ликворе и лимфоцитарный плеоцитоз. Общее количество клеток в ликворе больных было максимальным при нейроборрелиозе ($Me=360$ клеток/мл) и минимальным при КЭ ($Me=107$). Для клеточного состава ликвора при всех изучаемых клещевых нейроинфекциях было характерным превалирование лимфоцитов, число которых достигало уровня 81-91 клеток/мл, при минимальном содержании нейтрофильных клеток (от 9 до 12) в анализируемых вариантах нейроинфекций.

При обследовании ликвора 10 больных КЭ, 4 больных с микст-инфекцией и 1 больной НБ (поражение ЦНС по типу менингоэнцефалита) с помощью проточной цитофлюориметрии установлено в спинно-мозговой жидкости (рис. 1) преобладание мононуклеарных клеток, при этом CD3 лимфоциты составили 58%, а CD14

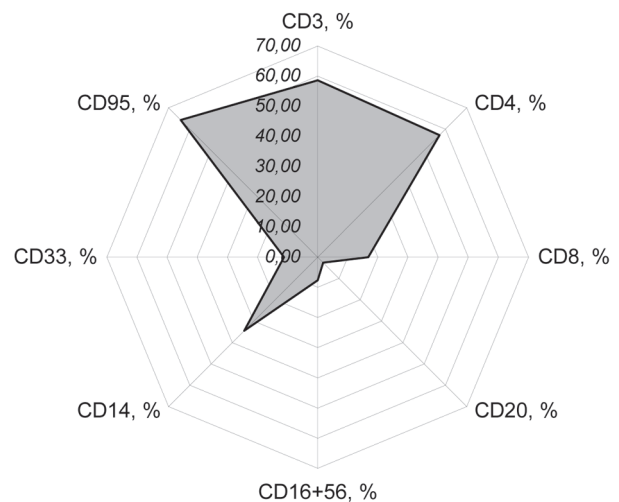


Рис. 1. CD-типирование мононуклеаров ликвора у больных клещевыми нейроинфекциями.

клетки – 34,4%. Количество CD4 лимфоцитов достигало 57,2%, число CD8 клеток было значительно меньше и составило всего 16,8%. Число CD20-лимфоцитов было минимальным (2,62%), а количество CD16+CD56+ клеток составило 7,68%. В исследуемой группе больных процент лимфоцитов ликвора, экспрессирующих рецептор готовности к Fas-зависимому апоптозу (CD95), был очень высоким и составил 64,3%.

ре у лиц без признаков нейроинфекции по данным Д.А. Сумной [5] составляет $3,9 \pm 0,6$ нг/мл. Установленные нами средние уровни ферритина в ликворе при клещевых нейроинфекциях превышали эти значения в 4-8 раз.

В результате проведенных исследований при клещевых нейроинфекциях с помощью рутинных методов оценки клеток ликвора подтверждены данные об общем росте клеток в СМЖ за счет мононуклеаров с формированием характерного для данных инфекций лимфоцитарного плеоцитоза, что является характерным дифференциально-диагностическим признаком клещевых нейроинфекций. С помощью проточной цитофлюориметрии выявлено формирование в СМЖ не только лимфоцитарного плеоцитоза (роста CD3, CD4, CD8), но и моноцитоза (число CD14+ клеток составило 34%). Преимущественный рост в ликворе мононуклеаров (CD14+ клеток и популяции CD4 лимфоцитов) и преобладание их в воспалительном экссудате характерны для Th-1-зависимого типа иммуноопосредованного воспаления, что не исключает участия CD8-цитотоксического действия лимфоцитов, численность которых в СМЖ в 8 раз превысила число В-клеток.

К выявленным особенностям клеточного состава ликвора у больных клещевыми нейроинфекциями следует отнести высокое содержание лимфоцитов с маркером CD95, отражающее готовность клеток к Fas-опосредованному рецептор-зависимому апоптозу. Увеличение числа лимфоцитов в ликворе с готовностью к апоптозу может быть связано с установленной в крови и ликворе повышенной продукцией NO, определяемого по содержанию конечных стабильных метаболитов оксида азота. Известно, что продукция NO осуществляется с помощью нейрональной NO-синтазы, а также индуцибельной ее формы, источником которой являются эндотелиоциты и в основном моноциты и макрофаги [6], о росте уровня

Таблица 1
Уровень конечных стабильных метаболитов NO, TNF- α , ферритина в сыворотке крови и СМЖ больных

Показатель	Больные, острый период	Контроль	Значимость отличий	
	Me QL-QU	Me QL-QU	P(KS)	P(MU)
NO ₂ , мкмоль/л (кровь)	5,14 4,15-7,25	3,70 3,20-4,04	p < 0,001	<0,001
NO ₃ , мкмоль/л (кровь)	28,40 24,60-33,97	13,40 11,34-14,40	p < 0,001	<0,001
NO _x , мкмоль/л (кровь)	22,55 18,44-28,20	9,30 8,30-10,50	p < 0,001	<0,001
TNF- α , пкг/мл (кровь)	12,27 0,00-19,56	0,32 0,22-0,40	p < 0,001	0,153
NO ₂ , мкмоль/л (СМЖ)	1,7 1,52-2,05	0,18 0,09-0,25	p < 0,05	<0,001
NO ₃ , мкмоль/л (СМЖ)	8,18 7,02-8,34	1,41 0,9-1,79	p < 0,001	<0,001
NO _x , мкмоль/л (СМЖ)	6,77 6,27-7,82	1,23 1,0-1,54	p < 0,001	<0,001
TNF- α , пкг/мл (СМЖ)	2,03 2,01-5,57	0,002 0,001-0,003	p < 0,001	<0,001

Результаты определения уровня TNF- α , метаболитов нитроксид-молекулы в сыворотке крови и ликворе представлены в таблице 2. Как следует из материалов таблицы 2, у больных клещевыми нейроинфекциями в остром периоде наблюдалось значимое увеличение концентрации конечных стабильных метаболитов оксида азота (NO₂, NO₃, NO_x). В полном соответствии с результатами анализа сыворотки крови находятся полученные нами данные об усилении нитроксидагических процессов на уровне ЦНС. Выявленная гиперпродукция NO на уровне ЦНС может объяснять активацию готовности лимфоцитов к апоптозу, установленную на основании определения CD95 мембранного рецептора в 65% клеток ликвора. Выявлен существенный рост в остром периоде изучаемых нейроинфекций содержания TNF- α по сравнению с группой контроля, который способен через соответствующие рецепторы также инициировать рецептор-зависимый апоптоз клеток.

В рамках проводимого анализа важно было изучить состояние системы комплемента, патогенетическая роль компонентов которого в гибели нейронов отмечается рядом авторов. В сыворотке крови больных клещевыми нейроинфекциями в остром периоде отмечено снижение активности C2, C5 компонентов комплемента по сравнению со здоровыми лицами, что может быть связано с потреблением компонентов комплемента при образовании и элиминации антигенов и ЦИК. Значимых изменений общей активности комплемента и его компонентов в ликворе не отмечается.

Определение белков теплового шока (ферритина) в крови позволило выявить значимый рост уровня данных белков, достигающих значений 1291 нг/мл, являющихся показателем повреждения клеток экзогенными и эндогенными агентами, особенно при тяжелом течении нейроинфекции. Норма показателя ферритина в ликворе

Таблица 2
Содержание ферритина в сыворотке крови и ликворе больных КЭ, ИКБ, МИ

Группы обследованных лиц	Сыворотка крови, нг/мл	Ликвор, нг/мл	Значимость отличий на системном уровне (P)	Значимость отличий на локальном уровне (P)
Контрольная группа (1)	109,06 \pm 5,2 (n=10)	3,9 \pm 0,6 (n=10)		
КЭ (2)	165,7 \pm 31,2 (n=30)	32,04 \pm 8,3 (n=15)	p ₂₋₁ > 0,1	p ₂₋₁ < 0,01
ИКБ (3)	215,4 \pm 21,4 (n=30)	39 \pm 4,0 (n=5)	p ₃₋₁ < 0,001	p ₃₋₁ < 0,001
МИ (4)	220,6 \pm 31,9 (n=30)	22,6 \pm 5,2 (n=10)	p ₄₋₁ < 0,001	p ₄₋₁ < 0,01

которых свидетельствует увеличение CD14+ клеток в СМЖ у больных. Известно, что синтез i-NOS индуцируется под воздействием микробных антигенов, TNF- α , ИФН- γ [6,7,9]. Рост метаболитов NO зафиксирован также на уровне крови, что позволяет предполагать вазодилатационный эффект NO и связанный с ним рост проницаемости ГЭБ с распространением NO как газового мессенджера по объему с преодолением барьера по градиенту концентрации. Локальное действие NO на иммунные клетки может оказывать прямой апоптогенный эффект, описанный многими авторами для данного соединения и его метаболитов и согласуется с полученными нами данными о значимо высоких показателях готовности лимфоцитов ликвора к Fas-зависимой программированной гибели.

Несомненную значимость для патогенеза развития

поражений ЦНС при клещевых нейроинфекциях могут иметь флоггенные эффекты оксида азота и его синергистов (TNF- α и система белков комплемента). Четкой прямой связи между активностью комплемента и содержанием общего белка в спинномозговой жидкости нами не установлено. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования A.J. Henningsson [10] на 298 больных с нейроборрелиозом, на основании которого были получены убедительные доказательства активации комплемента по классическому пути с повышением концентрации C1, C4, C3, C3a в ликворе. Между активностью комплемента в сыворотке крови и ликворе также не было выявлено корреляции, что согласуется с данными Малашиха Ю.А. [4] и не позволяет связывать уровень активности комплемента с увеличением проницаемости ГЭБ. Рост показателей активности системы комплемента в ликворе может быть связан с топической активацией системы комплексами антиген-антитело и с локальной продукцией белков комплемента элементами глии в ответ на антигенные стимулы.

Представляют особый интерес данные, характеризующие содержание «стресс-белков» в крови и ликворе больных. По данным литературы, в крови при инфекционных заболеваниях в течение первых 48 часов у всех больных, независимо от этиологии инфекционного процесса, уровень ферритина, который относится к БТШ и является маркером «клеточного стресса», повышается и достигает максимальных значений к концу 1-й недели лихорадки за счет повышения внутриклеточного синтеза белка. Нами обнаружен значимый рост ферритина в крови при тяжелом течении нейроинфекций в сопоставлении с контрольной группой здоровых доноров. В

спинномозговой жидкости у больных с клещевыми инфекциями с поражением ЦНС по типу менингита или менингоэнцефалита содержание ферритина в ликворе возрастает более значительно, чем в сыворотке крови, что делает необходимым исследование данного показателя именно в данной среде, где его изменения наиболее информативно свидетельствуют о локальном повреждении («мозговой катастрофе»). Повышение концентрации БТШ защищает клетку от апоптоза [8]. В основе антиапоптогенного действия ферритина может лежать его способность связывать железо, тормозить избыточный синтез оксида азота, который обладает выраженным проапоптогенным действием. Факт обнаружения ферритина в спинномозговой жидкости и динамика его снижения к периоду реконвалесценции позволяет считать данный БТШ достаточно объективным маркером процессов повреждения клеток на уровне ЦНС при клещевых нейроинфекциях.

Таким образом, ликвор является средой, четко реагирующей на патологические процессы в ЦНС. Объективная лабораторная оценка состава иммунных клеток, БТШ, характера цитокин-нитроксидазной регуляции на уровне ликвора и крови при клещевых нейроинфекциях позволяет уточнить диагноз, выявить значимость отдельных клеточно-молекулярных механизмов патогенеза заболевания. Динамическое исследование показателей сывороточного и спинномозгового ферритина можно рекомендовать как независимый тест, входящий в группу прогностических показателей в отношении тяжести поражения мозговых оболочек и вещества головного мозга при клещевых нейроинфекциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В. Принципы лабораторного исследования ликвора. – Екатеринбург: УГМА, 2003. – 20 с.
2. Беляева И.А., Чехонин В.П., Гусев Е.И. и др. Гематоэнцефалический барьер // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – №8. – С.57-62.
3. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // Клинич. лаб. диагностика. – 1994. – №6. – С.19-20.
4. Малашиха Ю.А., Надаеревили З.Г. Мозг как орган иммунитета // Журн. неврологии и психиатрии. – 1999. – №9. – С.64-69.
5. Сумная Д.Б. Изучение динамики про и противовоспалительных гуморальных факторов в спинномозговой жидкости в остром периоде черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Челябинск, 2003. – 45 с.

6. Boje K., Arora P. Microglial – produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuronal cell death // Brain Res. – 1992. – №7. – P.250-256.
7. Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger // J. Neuron. – 1994. – Vol. 8. №1. – P.3-11.
8. Calderwood S.K., Theriault J., Gong P.J., et al. Cell surface receptors for molecular chaperones // Methods. – 2007. – Vol. 43. – P.199-206.
9. Fawcett J.W. Migratory process in CNS repair // European Congress on Dialogue between Glia and Neurons. – Greece, 1998. – №10. – P.33.
10. Henningsson A.J. Complement act. in Lyme neuroborreliosis // J. Neuroimmunol. – 2007. – №6. – P.183-199.
11. Olsen C.W., Kehren J.C., Dybdahlsisoko N.R. Apoptosis as cause of death in measles virus- infected cell // J. Virol. – 1996. – Vol. 70. – P.663-666.

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

© АЛЕКСЕНКО Е.Ю., ГОВОРИН А.В. – 2010

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин

(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. С целью оценки функции эндотелия было обследовано 79 больных остеоартрозом (54 женщины и 24 мужчины) в возрасте $43,7 \pm 5,8$ лет. Группа контроля состояла из 24 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Выявлены признаки наличия эндотелиоза у больных ОА в виде увеличения количества десквамированных эндотелиоцитов, повышения концентрации эндотелина, усиления активности фактора Виллебранда. Зарегистрировано снижение нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия у больных остеоартрозом. Установлены нарушения потокозависимой вазодилатации плечевой артерии в виде изменения коэффициента чувствительности. Дисфункция эндотелия усугубляется при прогрессировании ОА и увеличении длительности болезни.

Ключевые слова: остеоартроз, дисфункция эндотелия.

ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

E. Yu. Alexenko, A. V. Govorin
(Chita State Medical Academy)

Summary. In order to evaluate endothelial dysfunction were examined 79 patients with osteoarthritis (54 women and 24 men), aged 27 to 56 years. The control group consisted of 19 healthy people matched by age and sex. In patients with OA as a sign of endotheliosis identified an increase in the number of desquamated endothelial cells, increasing concentrations of endothelin, elevated activity of von Willebrand factor. In patients with OA was identified the decreasing NO-producing endothelial function. Disruption of the flow dependent vasodilatation of brachial artery as a change in the sensitivity coefficient was revealed. Endothelial dysfunction is exacerbated with the progression of OA and increasing the duration of the disease.

Key words: osteoarthrosis, endothelial dysfunction

Исследования последних лет убедительно доказали важную роль изменений функционального состояния эндотелия и сосудодвигательной функции при различных патологических процессах [4,10,18]. Среди причин, способных инициировать дисфункцию эндотелия, следует особо выделить системное воспаление и активацию процессов липопероксидации [13,16]. По данным исследователей, медиаторы воспаления способны вызывать активацию и повреждение эндотелия, ведущие к его дисфункции, что убедительно доказано при суставной патологии: ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите [5,13]. Роль воспаления в развитии и прогрессировании остеоартроза (ОА) в настоящее время является общепризнанной [1,2,6,7,9]. Учитывая общность механизмов хронического воспаления, признаки изменения функционального состояния эндотелия и сосудодвигательной функции выявляются у больных с ОА [14]. Доминирующее влияние в развитии дисфункции эндотелия при ОА оказывают окислительный стресс [10,11], продукция мощных вазоконстрикторов (эндотелины, эндопероксиды, АТФ), а также провоспалительных цитокинов, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [11,17]. Недостаточно изученным является вопрос дисфункции эндотелия у больных ОА при различных клинических особенностях заболевания (рентгенологическая стадия, длительность болезни).

Целью работы явилось определение нарушений функционального состояния эндотелия и сосудодвигательной функции у больных первичным ОА в зависимости от длительности болезни и рентгенологической стадии.

Материалы и методы

В исследование были включены 79 больных, страдающих генерализованной формой первичного ОА: 25 (31,6%) мужчин и 54 (68,4%) женщины, средний возраст составил $43,7 \pm 5,8$ лет. Диагностика первичного ОА проводилась с учетом диагностических критериев Ассоциации ревматологов России [8], каждая клиническая ситуация была тщательно проанализирована для исключения возможности вторичного происхождения

ОА. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группу контроля составили 24 человека, сопоставимых по возрасту и полу с больными первичным ОА. Все больные были включены в исследование после подписания информированного согласия на участие в исследовании.

Всем обследуемым была проведена оценка функционального состояния с помощью лабораторных методов исследования. Количество десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭЦ) в крови определяли по методу J. Hladovec [12,19]. Для исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрата/нитрита, суммарных метаболитов (NOx) в сыворотке крови по методу П.П. Голикова [3]. Количественное определение эндотелина (ЕТ-1) человека в сыворотке проводилось с использованием иммуноферментного набора компании «БиоХимМак». Для определения активности фактора Виллебранда (vWF) использовали набор реактивов НПО РЕНАМ, Россия.

Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводили с помощью доплерографии (УЗДГ) на ультразвуковом аппарате «Sequoia». В покое измеряли диаметр плечевой артерии и максимальную линейную скорость кровотока. При изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и нитроглицерином (ЭНЗВД). Рассчитывали следующие показатели: потокозависимая вазодилатация, нитроглицеринзависимая вазодилатация, напряжение сдвига (исходное и при реактивной гиперемии) по формулам: $\tau_0 = 4\eta V_0/D_0$ и $\tau = 4\eta V/D$, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига кровотока на эндотелии по формуле: $KЧ = (\Delta D/D_0)/(\Delta\tau/\tau_0)$, где ΔD – изменение диаметра плечевой артерии, $\Delta\tau$ – изменение напряжения сдвига, КЧ – коэффициент чувствительности.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между несколькими группами использовались критерий Крускалла-Уоллиса и медианный тест. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни [15]. Различия между анализируемыми группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Первоначально было осуществлено сравнение перечисленных показателей больных ОА и группы контроля. При ОА средний показатель суммарных метаболитов оксида азота составил 24,9 мкмоль/л, а в группе контроля – 32,8 мкмоль/л ($p=0,047$). Средние концентрации ЕТ-1 были ниже в группе контроля, медиана ЕТ-1 составила у них 3,8 фмоль/мл против 8,9 фмоль/мл у больных ОА ($p=0,032$). Количество ДЭЦ в крови больных ОА выявлено в 2,7 раза больше по сравнению со здоровыми и составило $6 \cdot 10^4$ /л ($p=0,0001$). Активность vWF у больных ОА превышала таковую здоровых в 2,3 раза. Найденные различия перечисленных параметров позволили провести дальнейший анализ по стадиям и длительности заболевания.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных остеоартрозом

Клиническая характеристика		Количество (n=79)	
		n	%
Длительность заболевания	до 5 лет	41	51,9
	более 5 лет	38	48,1
Стадия ОА (по J. Kellgren и J. Lawrence)	I стадия	16	20,3
	II стадия	53	67,1
	III стадия	10	12,6
Степень нарушения функции суставов	0 степень	17	21,5
	1 степень	39	49,4
	2 степень	18	22,8
	3 степень	5	6,3
Интенсивность боли по ВАШ	40-60 мм	47	59,5
	более 60 мм	32	40,5

Показатели функции эндотелия у больных с различной стадией ОА (медиана, 25% - 75% процентиля)

Показатель	Стадия ОА по J. Kellgren и J. Lawrence			Уровень статистической значимости
	I стадия (n=16)	II стадия (n=53)	III стадия (n=10)	
ЕТ-1, фмоль/мл	5,6 [2,2-11,4]	11,4 [7,3-12,6]	12,6 [5,8-15,6]	$p_{1-2}=0,008$ $p_{1-3}=0,009$
ДЭЦ * 10 ⁴ /л	4 [2,5-6]	6 [4-8]	6 [4-8]	$p_{1-2}=0,043$ $p_{1-3}=0,043$
vWF, %	73 [58-108]	105 [80-152]	101 [78-110]	$p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}=0,049$
NOx, мкмоль/л	28,4 [26,4-31,5]	27,4 [19,6-30,8]	26,3 [25,2-36]	$p_{1-2}=0,046$ $p_{1-3}=0,039$

Как видно из данных представленных в таблице 2, наиболее выраженное нарушение функции эндотелия отмечалось у больных с II и III стадией. Значение ЕТ-1 при II стадии увеличивалось в 2 раза ($p<0,01$), а при III – в 2,3 раза ($p<0,01$) по сравнению с этим же показателем в I стадии ОА. Количество ДЭЦ при II и III стадиях не различалось, но было в 1,5 раза больше, чем в I группе. Активность vWF возрастала при II и III стадиях ОА на 28-30% по сравнению с параметрами при I стадии болезни. Содержание NOx по мере утяжеления рентгенологической стадии ОА практически не изменялось.

Характеристика показателей функции эндотелия больных ОА в зависимости от длительности болезни (медиана, 25%-75% процентиля)

Показатель	Больные ОА с длительностью болезни		Уровень статистической значимости
	до 5 лет (n=41)	более 5 лет (n=38)	
ЕТ-1, фмоль/мл	4,7 [2,8-10,7]	6,1 [4,4-11,7]	$p_{1-2}=0,038$
ДЭЦ * 10 ⁴ /л	5 [4-6]	6 [6-8]	$p_{1-2}=0,049$
vWF, %	72 [68-125]	109 [91-133]	$p_{1-2}=0,032$
NOx, мкмоль/л	27,9 [26,4-31,9]	25,7 [23,1-30]	$p_{1-2}=0,044$

У больных ОА с увеличением длительности заболевания отмечалось усиление проявлений эндотелиальной дисфункции (табл. 3). При сравнении групп обследованных больных с длительностью заболевания до 5 и более 5 лет по всем исследуемым параметрами обнаружены различия. Уровень ЕТ-1 увеличивался при длительно-

ЛИТЕРАТУРА

1. Арабидзе Г.Г., Желваков С.В. Остеоартрозы // *Терапевт.* – 2010. – №6. – С.60-65.
2. Артеменко Н.А., Чвамания М.О. Клинические и лабораторные особенности различных форм остеоартроза // *Клиническая медицина.* – 2009. – №2. – С. 45-50.
3. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. – М.: Медпрактика, 2004. – 180 с.
4. Запругаева М.Е., Мач Э.С. Влияние функции эндотелия на состояние микроциркуляции при патогенезе некоторых ревматических заболеваний // *Научно-практическая ревматология.* – 2003. – №2. – С.40.
5. Инамова О.В., Ребров А.П. Повреждение и дисфункция эндотелия при ревматоидном артрите на фоне различной терапии // *Научно-практическая ревматология.* – 2005. – №3. – С.52.
6. Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю. Остеоартроз: вопросы клиники и диагностики (сообщение 1). // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* – 2005. – №1. – С.97-101.
7. Клековкина Е.В., Немцов Б.Ф. Медиаторы иммунного воспаления в крови и синовиальной жидкости у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом // *Цитокины и воспаление.* – 2006. – Т. 5. №3. – С.55-57.
8. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.99-111.
9. Королев А., Цурко В. Роль цитокинов в развитии остеоартроза // *Врач.* – 2003. – №6. – С.58-61.
10. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регу-

Таблица 2

сти ОА более 5 лет на 29,8% по сравнению с показателем при сроке болезни до 5 лет, активность vWF – на 51,4%, количество ДЭЦ возрастало на 20%. С увеличением длительности болезни выявлено снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия.

По исходному диаметру плечевой артерии и скорости кровотока различий между контрольной группой и больными ОА не выявлено. При ОА определено меньшее по сравнению с группой здоровых изменение диаметра плечевой артерии в ответ на активную гиперемию (0,02 см против 0,09 см, при $p=0,02$). Уровни ЭЗВД ($p=0,004$) и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига ($p=0,039$) у больных ОА были ниже группы контроля.

При рассмотрении параметров УЗДГ плечевой артерии у больных ОА в зависимости от продолжительности болезни не выявлено различий средних величин D_1 , V_1 , ΔD , Δt , а также показателей ЭНЗВД. Значения КЧ были отрицательные, установлены различия между группами ($p=0,018$). Минимальными значениями показателя определены у больных со сроком заболевания более 5 лет ($Me=-0,11$ против $Me=-0,02$).

Установлены различия КЧ между группами больных с I и со II-III рентгенологическими стадиями ОА. При I стадии КЧ был равен -0,03, та при II стадии он составил -0,12 ($p=0,02$). Выраженность эндотелиальной дисфункции, по данным УЗДГ плечевой артерии, нарастала с прогрессированием ОА.

Таким образом, нами установлено наличие нарушений функционального состояния эндотелия и сосудодвигательной функции у больных ОА. Выявлены объективные признаки наличия эндотелиоза в виде увеличения количества ДЭЦ, повышения концентрации ЕТ-1, усиления активности vWF, снижение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, а также нарушения ЭЗВД плечевой артерии. Изменения этих показателей усугубляются при прогрессировании ОА и увеличении длительности болезни.

лятор местного кровотока // *Вестник КРСУ.* – 2003. – №7. – С.68-73.

11. Новикова Д.С., Попова Т.В., Насонов Е.Л. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите // *Тер. архив.* – 2009. – №5. – С.88-96.
12. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Е.В. Диагностическая ценность определения дасквмированных эндотелиальных клеток в крови // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2001. – №1. – С.50-52.
13. Поддубный Д.А., Ребров А.П. Дисфункция эндотелия у больных болезнью Бехтерева (анкилозирующим спондилоартритом) // *Клиническая медицина.* – 2007. – №7. – С.66-69.
14. Ребров А.П., Харитонова И.А. Особенности суточного профиля артериального давления и показатели жесткости артерий у больных остеоартрозом при наличии и отсутствии артериальной гипертензии // *Саратовский научно-медицинский журнал.* – 2009. – Т. 5. №1. – С.68-70.
15. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Programs application STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
16. Титов В.Н. Анатомические и функциональные основы эндотелий-зависимой вазодилатации, оксид азота и эндотелин // *Российский кардиологический журнал.* – 2008. – Т. 69. №1. – С.71-85.
17. Трунов А.Н., Славянская Т.А., Михайлова Т.В. Значения иммунобиохимических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при остеоартрозе // *Аллергология и иммунология.* – 2002. – Т. 3. №3. – С.434-436.
18. Deanfield J., Donald A., Ferri C., et al. Endothelial function

and dysfunction // J. Hypertension. – 2005. – Vol. 23. №1. – P.7-17.
19. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel

wall lesions // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27. №2. – P.140-144.

Информация об авторах: 672090, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел. (3022) 31-42-54;
e-mail: e-alexe@mail.ru; Алексенко Елена Юрьевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой,
Говорин Анатолий Васильевич – ректор, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© АРТЮХОВ И.П., НАРКЕВИЧ И.А., БОГДАНОВ В.В. – 2011

КЛАСТЕРИЗАЦИЯ МУНИЦИПАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПО СОСТОЯНИЮ ДОСТУПНОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (НА МОДЕЛИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ)

И.П. Артюхов¹, И.А. Наркевич², В.В. Богданов¹

(¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; ²Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н., проф. И.А. Наркевич)

Резюме. Проведено ранжирование 50 муниципальных образований Красноярского края по уровню доступности медицинской помощи, исходя из анализа социально-экономических и медико-демографических факторов. Для этого был рассчитан интегральный индекс путем определения «близости» анализируемых объектов по значениям исследуемых показателей. Авторами на основе метода кластерного анализа предложено разделение муниципальных образований на 5 групп-кластеров, обладающих общими типологическими признаками по состоянию доступности медицинской помощи населению изучаемых территорий.

Ключевые слова: муниципальные образования, медицинская помощь, доступность, кластерный анализ, ранжирование.

CLUSTERING OF MUNICIPAL UNIONS ACCORDING TO THE STATE OF AVAILABILITY OF MEDICAL CARE TO THE POPULATION OF THE SUBJECT OF THE RUSSIAN FEDERATION (ON THE MODEL OF THE KRASNOYARSK TERRITORY)

I.P. Artyukhov¹, I.A. Narkevich², V.V. Bogdanov¹

(¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky;
²St.Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy)

Summary. The ranking of 50 municipal unions of the Krasnoyarsk territory on the level of availability of medical care, proceeding from the analysis of social and economic and medical-demographic factors was carried out. For this purpose the calculation of the integrated index of «proximity» of analyzed objects on values of investigated indices was performed. On the basis of the method of cluster analysis the authors suggested dividing municipal unions into 5 groups-clusters possessing general typological signs according to the state of availability of medical care for the population of the studied territories.

Key words: municipal unions, medical care, availability, data clustering, ranking.

Одна из основных стратегических целей государства – это повышение качества и доступности медицинской помощи. Доступность медицинской помощи определяется как свободный доступ к службам здравоохранения вне зависимости от географических, экономических, социальных, культурных, организационных или языковых барьеров. Она обусловлена рядом объективных факторов: сбалансированностью необходимых объемов медицинской помощи населению с возможностями государства, наличием и уровнем квалификации медицинских кадров, наличием на конкретных территориях необходимых медицинских технологий, возможностью свободного выбора пациентом лечащего врача и медицинской организации, имеющимися транспортными возможностями, обеспечивающими своевременное получение медицинской помощи, уровнем общественного образования по проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний [9]. Оценка доступности медицинской помощи населению на уровне конкретной административной территории тесно связана с анализом экономических факторов, воздействующих на конъюнктуру ее рынка, а также социально-экономического и демографического состава населения [6,8]. Но существуют объективные различия доступности медицинской помощи не только между субъектами Российской Федерации, но и внутрирегиональные различия между муниципальными образованиями [1,2].

Целью исследования стало выделение и описание групп муниципальных образований Красноярского края (МО), обладающих общими типологическими признаками, по состоянию доступности медицинской помощи для населения. Исходя из цели исследования, были определены следующие задачи:

1. Ранжировать МО Красноярского края с точки зрения состояния доступности медицинской помощи для населения по социально-экономическим и медико-демографическим показателям.
2. Разделить территории Красноярского края в группы-кластеры по сходному уровню состояния медицинской помощи населению.
3. Определить особенности групп-кластеров МО по состоянию доступности медицинской помощи для населения.

Материалы и методы

В качестве субъекта исследования для кластеризации МО по состоянию доступности медицинской помощи был выбран Красноярский край. Красноярский край является типичной территорией для России с позиции политической оценки, социально-экономического развития и демографических процессов, поэтому полученные результаты могут иметь значение, как для теоретического осмысления, так и

для практического применения для других субъектов Федерации [3]. Красноярский край – географический центр России, протяженность края более 3 тыс. км. Площадь края составляет 2366,8 тыс. км² (около 14% территории и 2-е место в России после республики Саха-Якутия), численность населения – более 2,8 млн. чел. Плотность населения 1,22 человека на 1 км², колеблется от 2679,4 в г. Красноярске до 0,02 в Эвенкийском муниципальном районе (на начало 2010 года). Административно-политический центр Красноярского края – город Красноярск. В крае насчитывается 581 муниципальное образование, из них: 17 городских округов, 44 муниципальных района, 36 городских поселений, 484 сельских поселений. Всего в Красноярском крае 1763 населенных пунктов [5].

Для проведения анализа и определения индекса состояния медицинской помощи были отобраны показатели 50 МО, исключая закрытые автономные территориальные образования и северные территории Красноярского края за 2009 год, представленные в таблице 1. Северные МО (Северо-Енисейский, Туруханский, Эвенкийский, Таймырский муниципальные районы и г. Норильск) исключены из исследования т.к. в данных районах исторически сложившийся низкий уровень доступности медицинской помощи и, для компенсации этого уровня, созданы особые способы оказания медицинской помощи, такие как санитарная авиация, вахтовый метод работы специалистов, телемедицина и т.д. [3].

Рейтинговая оценка МО была проведена с помощью метода, основанного на принципе определения «близости» анализируемых объектов по значениям оценочных показателей к объекту-эталоноу путем деления на значения объекта-эталоноа. За эталон принималось значение показателя одного МО, имеющего максимальное или минимальное (в зависимости от контекста) значение оценочного показателя, в отношении которого и осуществляется стандартизация и взвешивание показателей других

социально-экономическому показателю рассчитан коэффициент ($K_{1,1}-K_{1,5}$), представляющий долю от максимального эталонного коэффициента. Значения коэффициентов было присвоено показателям следующим образом: плотность постоянного населения территории – $K_{1,1}$, удельный вес трудоспособного населения территории – $K_{1,2}$, удельный вес населения территории старше трудоспособного возраста – $K_{1,3}$,



Рис. 1. Основные этапы рейтинговой оценки территорий.

удельный вес безработных – $K_{1,4}$, среднемесячная реальная заработная плата – $K_{1,5}$. После чего был рассчитан суммарный коэффициент социально-экономического состояния территории $K_{сум1}$ путем арифметического суммирования коэффициентов $K_{1,1}-K_{1,5}$ по каждому МО.

Таблица 1

Перечень показателей отражающих состояние доступности медицинской помощи населению МО

Социально-экономические показатели	Единица измерения
Плотность постоянного населения территории	чел. / км ²
Удельный вес трудоспособного населения территории	%
Удельный вес населения территории старше трудоспособного возраста	%
Удельный вес безработных	%
Среднемесячная заработная плата	руб.
Протяженность автомобильных дорог с твердым покрытием	тыс. км.
Медико-демографические показатели	Единица измерения
Коэффициент естественного прироста/убыли населения	‰
Обеспеченность населения врачами	на 10000 чел.
Обеспеченность детского населения врачами педиатрами	на 10000 чел.
Обеспеченность населения стационарной помощью	‰
Первичная заболеваемость населения	‰
Обеспеченность населения больничными койками	на 10000 чел.
Обеспеченность населения лечебно-профилактическими учреждениями	на 10000 чел.

МО. Измерение и оценка конкретной территории по отношению к другим объектам устанавливается суммой значений расстояний по линейной шкале, определяющей его близость к показателю территории, принятой за эталон (рис. 1).

По каждому социально-экономическому показателю было выбрано МО с максимальным благоприятным значением показателя, который был принят за эталонный и ему было приравнено значение коэффициента $K=1$. По каждому

Аналогичным образом, по каждому медико-демографическому показателю был рассчитан коэффициент ($K_{2,1}-K_{2,7}$). Значения коэффициентов были присвоены показателям следующим образом: коэффициент естественного прироста – $K_{2,1}$, обеспеченность населения врачами – $K_{2,2}$, обеспеченность детского населения врачами педиатрами – $K_{2,3}$, обеспеченность населения стационарной помощью – $K_{2,4}$, первичная заболеваемость населения – $K_{2,5}$, обеспеченность населения больничными койками – $K_{2,6}$, обеспеченность населения лечебно-профилактическими учреждениями – $K_{2,7}$. После чего был рассчитан суммарный коэффициент медико-демографического состояния территории $K_{сум2}$ путем арифметического суммирования коэффициентов $K_{2,1}-K_{2,7}$ по каждому МО.

Путем арифметической суммы $K_{сум1}$ и $K_{сум2}$ был рассчитан интегральный индекс – Кинтегр, показывающий состояние доступности медицинской помощи в МО на основе анализа социально-экономических, демографических и медицинских показателей. Обработка данных производилась в пакете Microsoft Office Excel 2007.

Для классификации МО и выявления групп районов со сходным состоянием доступности медицинской помощи был использован кластерный анализ: агломеративный иерархический алгоритм «дендрограмма». Разделение на кластеры проводилось методом Уорда, при котором внутри кластеров оптимизируется минимальная дисперсия и в итоге создаются кластеры приблизительно равных размеров. Для

обработки и расчета показателей методом кластерного анализа использована программа Statgraph.

Для определения коэффициентов, характеризующих состояние доступности медицинской помощи территории, исследовались значения показателей за 2009 год. Для более глубокого изучения влияния каждого показателя на доступность помощи проводится метод экспертных оценок. Метод дает возможность с помощью квалифицированных специалистов в сфере здравоохранения определить ведущие и второстепенные факторы и определить вес каждого отдельного фактора в оценке доступности медицинской помощи [4,7].

Результаты и обсуждение

Ранжирование МО по состоянию доступности медицинской помощи

По результатам проведенного ранжирования и кластерного анализа муниципалитеты были разделены на 4 кластера по значению суммарного коэффициента медицинской помощи: с высоким рейтингом (3 первых МО), с рейтингом выше среднего (13 МО), средним рейтингом (18 МО) и ниже среднего (16 МО).

Наиболее благоприятные по социально-экономическому и медико-демографическому состоянию с точки зрения доступности медицинской помощи населения группы территорий составили: г. Красноярск – 1 место, Балахтинский район – 2, г. Ачинск – 3, Рыбинский район – 4, Мотыгинский район – 5 место. Наиболее неблагоприятные по состоянию доступности медицинской помощи для населения оказались районы: Боготольский – 50 место, Пировский – 49, Бирюлюсский – 48, Тасеевский – 47, Шарыповский – 46 место.

Кластеризация МО по состоянию доступности медицинской помощи для населения Красноярского края

Согласно представленной дендрограмме (рис. 2) МО были разделены на 5 кластеров, обладающих общими типологическими признаками, состав которых приведен в таблице 2.

Исходя из особенностей средних значений показателей каждого кластера (табл. 3), мы можем сформулировать следующую структуру групп МО:

Кластер 1 характеризуется средними показателями по большинству изучаемых факторов, но при этом с самой низкой обеспеченностью населения стационарной помощью, низкой обеспеченностью населения ЛПУ при высоком количестве коек. По рейтингу состояния медицинской помощи муниципалитетов в эту группу вошли МО со средним рей-

тингом и рейтингом ниже среднего в равном количестве.

Кластер 2 характеризуется отрицательным естественным приростом, самой низкой в крае обеспеченностью населения врачами и низкой первичной заболеваемостью, низкой обеспеченностью населения больничными койками и стационарной помощью, но имеющий сравнительно высокую обеспеченность населения ЛПУ. По составу входящих в него МО преобладают муниципалитеты, опоясывающие крупные города, являющиеся центрами территориальных округов края. Жители этих МО имеют реальную географическую возможность получения медицинской помощи в территориальном центре. В основном представлены муниципалитеты по со-

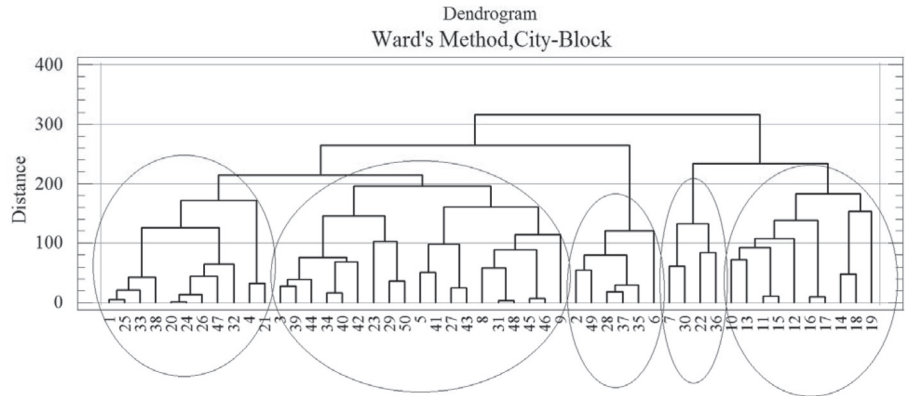


Рис. 2. Дендрограмма распределения МО по изучаемым факторам доступности медицинской помощи населению.

стоянию доступности медицинской помощи имеют средний и ниже среднего рейтинг.

Кластер 3 характеризуется низкой плотностью населения, выраженной убылью населения, высоким удельным весом безработного населения, средней среднемесячной реальной заработной платой, средней обеспеченностью населения врачами, но при этом высокими заболеваемостью, обеспеченностью населения стационарной помощью и ЛПУ. Это самый большой по количеству входящих в него муниципалитетов кластер. С точки зрения полноты использования медицинской помощи, в данных районах она наиболее полно востребована населением, что может объясняться демографическими особенностями этих МО. В основном представленные МО имеют средний рейтинг и ниже среднего.

Кластер 4 характеризуется положительным естественным приростом, самой низкой в крае плотностью населения, высоким удельным весом трудоспособного населения при минимальном удельном весе безработных, самым высоким в крае уровнем средней реальной заработной платы и высоким уровнем обеспеченности как лечебными учреждениями, так

Таблица 2

Структура кластеров территорий

Кластер	Кол-во МО	Уд. вес, %	МО (рейтинг)
1	11	22	Абанский р-н (45), Иланский р-н (38), Курагинский р-н (24), Нижнингащский р-н (32), Дзержинский р-н (33), Идринский р-н (44), Ирбейский р-н (25), Ужурский р-н (35), Краснотуранский р-н (42), Березовский р-н (6), Емельяновский р-н (18).
2	6	12	Ачинский р-н (28), Шарыповский р-н (46), Канский р-н (34), Назаровский р-н (13), Минусинский р-н (27), Боготольский р-н (50).
3	19	38	Балахтинский р-н (2), Бирюлюсский р-н (48), Большемуртинский р-н (36), Большеулуйский р-н (41), Ермаковский р-н (30), Казачинский р-н (39), Каратузский р-н (31), Козульский р-н (29), Манский р-н (23), Новоселовский р-н (16), Партизанский р-н (17), Пировский р-н (49), Рыбинский р-н (4), Саянский р-н (37), Сухобузимский р-н (21), Тасеевский р-н (47), Тухтетский р-н (43), Уярский р-н (40), Шушенский р-н (11).
4	4	8	Богучанский р-н (9), Кежемский р-н (7), Енисейский р-н (26), Мотыгинский р-н (5).
5	10	20	г. Ачинск (3), г. Бородино (19), г. Дивногорск (10), г. Канск (20), г. Красноярск (1), г. Лесосибирск (15), г. Минусинск (12), г. Назарово (22), г. Сосновоборск (8), г. Шарыпово (14).

и специалистами. По составу включенных в этот кластер МО в него вошли районы Богучанской группы районов края, имеющие по состоянию медицинской помощи рейтинг выше среднего.

Кластер 5 характеризуется самой высокой плотностью населения, высокой средней реальной заработной

Средние значения показателей МО Красноярского края за 2009 год по кластерам

Кластер	плотность постоянного населения, чел/кв. км	удельный вес трудоспособного населения, %	удельный вес населения территории старше трудоспособного возраста, %	удельный вес безработных %	среднемесячная реальная заработная плата, руб.	Коэффициент естественного прироста, ‰	Обеспеченность населения врачами, на 10 тыс. чел.	Обеспеченность населения педиатрами, на 10 тыс. чел.	Первичная заболеваемость населения, ‰	Обеспеченность населения стационарной помощью	Обеспеченность населения койками на 10 тыс. чел.	Обеспеченность ЛПУ на 10 тыс. чел.
1	4,9	61,0	20,3	2,3	9480,4	-1,5	16,4	10,5	1295,1	1706,1	58,0	1,2
2	5,9	59,9	20,6	2,2	8778,2	-1,4	6,4	6,0	750,5	598,3	23,1	3,0
3	3,1	59,2	22,5	2,7	9535,2	-5,1	19,8	13,7	1559,8	2269,7	76,9	2,4
4	0,7	63,7	17,3	1,9	12413,2	0,5	26,2	16,5	1235,0	3243,4	89,7	3,3
5	1119,9	64,6	19,2	1,9	11286,5	-1,1	31,5	21,8	1748,6	2094,2	55,3	0,5

платой, высокой обеспеченностью населения врачами, средней обеспеченностью населения койками и низкой обеспеченностью населения ЛПУ, что связано с высокой численностью постоянного населения. По составу МО он представлен крупными городами, включая краевой центр. Данные муниципалитеты имеют рейтинг выше среднего и средний.

Таким образом, с точки зрения состояния доступности медицинской помощи для населения по социально-

экономическим и демографическим показателям ранжированы территории. Среди них выявлены территории лидеры (г. Красноярск, Балахтинский район, г. Ачинск, Рыбинский и Мотыгинский районы) и отстающие территории (Боготольский, Пировский, Бирюлюсский, Гасеевский, Шарыповский районы). Согласно проведенному кластерному анализу, по уровню состояния медицинской помощи населению муниципальные образования Красноярского края можно разделить на 5 групп-кластеров по сходному социально-экономическому и медико-демографическому состоянию территорий. Определены особенности, определяющие доступность медицинской помощи каждой группы. Особое внимание со стороны государственной власти при развитии медицинской помощи следует уделять МО 1 и 3 групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Н.А. Методологические подходы к реформированию системы муниципального здравоохранения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2001. – №4. – С.22-24.

2. Андрианова Г.Н., Сбоева С.Г. Анализ регионального рынка по результатам анкетного опроса (Тюменской области) // Экономический вестник фармации. – 2000. – № 3. – С.100-105.

3. Артюхов И.П. Медико-демографические процессы в Восточной Сибири (по материалам Красноярского края): Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 1987. – 25 с.

4. Виноградов К.А. Управление региональным здравоохранением с использованием современных информационных технологий. – Красноярск: КМИАЦ, 2005. – 203 с.

5. Государственный доклад о состоянии здоровья насе-

ления и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2009 году. – Красноярск, 2010. – 254 с.

6. Музыра Ю.А. Эконометрические параметры доступности фармацевтической помощи // Вестник РУДН. – 2007. – №7. – С.149-154.

7. Применение методов экспертных оценок в научных исследованиях и в практической деятельности: Учебное пособие для послеузовской подготовки врачей / Под ред. И.П. Артюхова. – Красноярск: КрасГМА, 2008. – 54 с.

8. Чертухина О.Б. Изменение функции управления муниципальным здравоохранением в условиях рыночной экономики // Экономика здравоохранения. – 2003. – №8. – С.20-25.

9. Шарабчиев Ю.Т., Дудина Т.В. Доступность и качество медицинской помощи: слагаемые успеха // Медицинские новости. – 2009. – №12. – С.6-12.

Информация об авторах: Артюхов Иван Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, ректор, e-mail: rektorkgmu@rambler.ru, тел.: (391) 220-13-95; Наркевич Игорь Анатольевич – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой, ректор, e-mail: rector@srcra.ru, тел.: (812) 234-57-29; Богданов Вячеслав Владимирович – старший преподаватель, e-mail: ww.bogdanov@gmail.com

© ЛУДУПОВА Е.Ю., ЖИГАЕВ Г.Ф., КРИВИГИНА Е.В. – 2010

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ Г. УЛАН-УДЭ ПАТОЛОГИЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Е.Ю. Лудупова, Г.Ф. Жигаев, Е.В. Кривигина

(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, г. Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. Е.Ю. Лудупова)

Резюме. Представлен анализ заболеваемости населения города Улан-Удэ патологией органов пищеварения за 2007-2009 годы. Установлено, что на долю болезней органов пищеварения приходится примерно 8% от всей заболеваемости населения г. Улан-Удэ. Диспансеризацией охвачено около 30% больных с патологией органов пищеварения. Болезни билиарного тракта встречаются у 20% обратившихся по поводу заболеваний органов пищеварения, это 8956 больных на 100 тыс. населения в 2009 году. Среди всех заболеваний билиарного тракта регистрируется 25% желчнокаменной болезни и 75% – болезней желчевыводящих путей.

Ключевые слова: заболеваемость, органы пищеварения, холецистэктомия, гепатобилиарная система.

THE ANALYSIS OF MORBIDITY OF POPULATION OF ULAN-UDE-CITY WITH PATHOLOGY OF DIGESTIVE SYSTEM AND RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF DISEASES OF BILIARY TRACT

E. Y. Ludupova, G. F. Zhigaev, E. V. Krivigina

(Republican Hospital, Ulan-Ude)

Summary. The analysis of patients with diseases of digestive organs for 2007-2009 years has been presented. It has been established that the share of diseases of digestive organs amounted to 8 % of the total morbidity of population of Ulan-Ude-city. Prophylactic medical examination covered about 30% of patients with pathology of digestive organs. Diseases of biliary tract are revealed in 20% of patients, who addressed for medical help in connection with diseases of digestive organs: 8956 patients per 100 thousand of population in 2009 year. Among all diseases of biliary tract 25% of cholelithic disease and 75% of diseases of biferous ways are registered.

Key words: morbidity, digestive organs, cholecistectomy, hepatobiliary system.

Патология билиарного тракта является актуальной для современной медицины проблемой. В последнее десятилетие как

в Россия, так и за рубежом, несмотря на определенные успехи терапии, связанные с появлением на фармакологическом рынке новых эффективных средств для коррекции функциональных расстройств органов пищеварения, отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости желчевыводящей системы. Так, согласно данным научного прогнозирования, заболеваемость болезнями пищеварительной системы в ближайшие 15-20 лет возрастет в мире, по крайней мере, на 30-50% за счет увеличения числа болезней, в основе которых лежат стрессовые, дискинетические, метаболические механизмы. Желчнокаменная болезнь значительно «помолодела» и встречается не только в молодом, но и в раннем детском возрасте. Болезнь стала появляться довольно часто не только у женщин, но и у мужчин. В настоящее время показатели распространенности болезней желчевыводящих путей колеблется от 26,6 до 45,5 на 1000 населения.

Значение данной патологии определяется не только медицинскими, но и социальными аспектами, в связи с частой ее выявляемостью в наиболее трудоспособном возрасте и высокими показателями временной и стойкой утраты трудоспособности. Ранняя диагностика и лечение заболеваний желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию – в хронический холецистит и желчнокаменную болезнь, что происходит в результате нарушения коллоидной стабильности желчи и присоединения воспалительного процесса [1,4]. Интерес к проблеме объясняется также частым вовлечением в патологический процесс смежных органов (печени, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки) и возникновением тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации [2,3,6].

Цель исследования: провести изучение заболеваемости населения г. Улан-Удэ болезнями органов пищеварения, изучить особенности среди лиц с заболеваниями билиарного тракта.

Материалы и методы

Проведен анализ структуры общей и первичной заболеваемости патологией органов пищеварения у жителей города Улан-Удэ за 2007-2009 годы. Изучались общая и первичная заболеваемость, диспансеризация, временная нетрудоспособность.

Проанализированы результаты холецистэктомий у

больных Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (г. Улан-Удэ) за эти годы.

Данные представлялись в виде относительных величин и стандартизованных показателей, как это принято в статистике здравоохранения.

Результаты и обсуждение

В результате анализа заболеваемости по обращаемости установлено, что на долю болезней органов пищеварения приходится примерно 8% от всей общей заболеваемости населения г. Улан-Удэ (в 2007 году – 8,6%, в 2008 – 8,3%, в 2009 – 8,1%), доля первичной заболеваемости в структуре общей заболеваемости составляет примерно 2,5% (в 2007 году – 2,8%, в 2008 – 2,4%, в 2009 – 2,1%) (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость органов пищеварения по обращаемости у жителей г. Улан-Удэ за 2007-2009 годы на 100 тыс. населения

Наименование классов и отдельных болезней	Годы					
	2007		2008		2009	
	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	общая заболеваемость	первичная заболеваемость
Гастриты, дуодениты	12323	1380	11374	617	11122	580
Язвенная болезнь желудка и ДПК	9417	555	8801	521	7870	423
Болезни печени	2140	113	1997	132	1782	89
Болезни билиарного тракта	10315	727	9596	524	8952	524
Болезни поджелудочной железы и др.	5139	134	4942	117	4958	129
Всего заболеваний органов пищеварения	47797	5990	46102	5387	44006	4664
Всего по классам	552464	213791	556081	223202	546405	217381

Примечание здесь и далее: ДПК – двенадцатиперстная кишка.

Проведен анализ структуры патологии и обращаемости жителей с заболеваниями органов пищеварения за последние три года (табл. 1, 2). Выявлено небольшое уменьшение числа больных, хотя данный показатель статистически незначим.

Отмечается преобладание патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и билиарного тракта. Болезни билиарного тракта встречаются у 20% обратившихся по поводу заболеваний органов пищеварения.

Диспансеризацией охвачено около 30% больных с патологией органов пищеварения. Это наиболее сложные в курации больные, имеющие частые рецидивирование заболевания, осложнения, перенесшие оперативное лечение (табл. 3). Среди всех диспансеризируемых больных ежегодно 8% – это лица с заболеваниями билиарного тракта.

Проведен анализ временной нетрудоспособности, среднего пребывания на листе временной нетрудоспособности больных с патологией органов пищеварения (табл. 4, 5). Наибольшее число случаев временной нетрудоспособности дают болезни печени, билиарного тракта и поджелудочной железы. В пересчете на 100 работающих приходится 0,6 случаев этих заболеваний или 13,6 дней. Продолжительность нетрудоспособности при этой патологии составляет в сред-

Структура патологии органов пищеварения у жителей г. Улан-Удэ за 2007-2009 годы, %

Наименование классов и отдельных болезней	Годы					
	2007		2008		2009	
	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	общая заболеваемость	первичная заболеваемость	общая заболеваемость	первичная заболеваемость
Гастриты, дуодениты	25,8	23	24,7	11,5	25,3	12,4
Язвенная болезнь желудка и ДПК	19,7	9,3	19,1	9,7	17,9	9,1
Болезнь печени	4,4	1,9	4,1	2,5	4,0	1,9
Болезнь билиарного тракта	21,5	12,9	20,8	9,7	20,3	11,2
Болезнь поджелудочной железы и др.	29,6	52,9	31,1	66,6	32,5	65,4
Всего	100	100	100	100	100	100

их формирования связаны, с одной стороны, с нарушениями моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки, с другой – тем обстоятельством, что патологический процесс протекает в новых анатомо-физиологических условиях, т.е. при отсутствии желчно-

нем 19 дней.

Основным методом лечения желчнокаменной болезни яв-

Диспансеризация больных с заболеваниями органов пищеварения в г. Улан-Удэ за 2007-2009 годы

Наименование классов и отдельных болезней	Годы		
	2007	2008	2009
Гастриты, дуодениты	1641	1776	1771
Язвенная болезнь желудка и ДПК	7883	7264	6869
Болезнь печени	866	806	778
Болезни билиарного тракта	1413	1203	1086
Болезнь поджелудочной железы и др.	1423	1383	1764
Всего по классу болезней органов пищеварения	14579	14191	13128
Всего по классам	94778	106607	103477

ляется холецистэктомия. У 25% больных, перенесших холецистэктомию, или сохраняются, или через некоторое время появ-

го пузыря.

Известно, что удаление желчного пузыря по поводу калькулезного холецистита не избавляет больных от обменных нарушений, в том числе от печеночно-клеточной дисхолии, которая сохраняется и после операции. У большинства больных после холецистэктомии определяется литогенная желчь с низким холато-холестериновым коэффициентом.

В результате формируются дискинезии сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, желчного и панкреатического протоков (сфинктера Одди), а деконъюгированные желчные кислоты обуславливают развитие диареи. Таким образом, у больных с удаленным желчным пузырем имеющиеся клинические проявления могут быть связаны с изменением химического состава желчи, нарушенным пассажем ее в двенадцатиперстную кишку, дискинезией сфинктера Одди, а также с избыточным бактериальным ростом в кишечнике, синдромами мальдигестии и мальабсорбции, дуоденитом и другими патологическими нарушениями в системе пищеварения [3,5].

В этой связи больным рекомендуется восстановить нормальное поступление желчи и панкреатического секрета из билиарных и панкреатических протоков в двенадцатиперстную кишку; нормализовать химический состав желчи; восстановить проходимость сфинктера Одди; восстановить нормальный состав кишечной микрофлоры; нормализовать процессы пищеварения и моторику тонкой кишки для профилактики дуоденальной гипертензии.

Таким образом, на долю болезней органов пищеварения приходится примерно 8% от всей заболеваемости населения г. Улан-Удэ. Диспансеризацией охвачено около 30% больных с патологией органов пищева-

Заболеваемость органов пищеварения с временной утратой трудоспособности в г. Улан-Удэ за 2007-2009 год, на 100 работающих

Причина нетрудоспособности	Годы					
	2007		2008		2009	
	случаи	дни	случаи	дни	случаи	дни
Болезни органов пищеварения	2,9	44,7	2,8	40,3	2,9	40,9
Язвенная болезнь желудка и ДПК	0,5	11,4	0,4	8,9	0,4	8,7
Гастриты, дуодениты	0,3	3,6	0,3	3,3	0,4	3,8
Болезни печени, билиарного тракта, поджелудочной железы	0,6	13,6	0,6	12,1	0,7	13,0

ляются абдоминальные боли и диспепсические расстройства, требующие лечения. Адекватная терапия больных зависит

рения. Болезни билиарного тракта встречаются у 20% обратившихся по поводу заболеваний органов пищеварения, это 8956 больных на 100 тыс. населения в 2009 году. Среди всех заболеваний билиарного тракта регистрируется 25% желчнокаменной болезни и 75% – болезней желчевыводящих путей. Своевременная и правильная оценка клинической симптоматики, развивающейся у больных после операции холецистэктомии, дает возможность подобрать адекватную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н. Желчнокаменная болезнь (патогенез, диагностика, клиника и лечение). – Новосибирск, 2004. – 77 с.

2. Григорьев П.Я., Агафонова Н.А., Солуянова И.П. и др. Постхолецистэктомический синдром: диагностика и лечение // Лечащий врач. – 2004. – №4. – С.29-34.

3. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. – М., 2004. – 200 с.

Среднее пребывание на листе нетрудоспособности жителей города Улан-Удэ с патологией органов пищеварения в 2007-2009 годах, дни

Причина нетрудоспособности	Годы		
	2007	2008	2009
Болезни органов пищеварения	15,2	14,4	14,1
Язвенная болезнь желудка и ДПК	21,7	20,1	20,1
Гастриты, дуодениты	11,5	11,2	11,1
Болезни печени, билиарного тракта, поджелудочной железы	21,1	18,97	18,7

от правильного понимания патогенеза клинических симптомов, развивающихся после холецистэктомии. Особенности

4. Маев И.В. Диагностика и лечение заболеваний желче-выводящих путей: Учебное пособие. – М., 2003. – 96 с.
5. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастро-

энтерол., гепатол. и колопроктол. – 2003. – №1. – С.81-92.

6. Хазанов А.И. Постхолестеролиемический синдром // Диагностика и лечение внутренних болезней. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С.291-300.

Информация об авторах: 670047, Улан-Удэ, ул. Павлова 12, Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, тел. (3012) 23-36-24, Лудупова Евгения Юрьевна – главный врач, к.м.н.; Жигаев Геннадий Федорович – профессор, д.м.н.; Кривигина Елена Владимировна – врач-эндоскопист.

© КОКОРИН П.А. – 2010

СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ УТОПЛЕНИЯ В ВОДЕ И ИНЫХ ЖИДКОСТЯХ ПО ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

П.А. Кокорин

(Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов; юридический институт, директор – к.ю.н., доц. О.П. Личичан)

Резюме. На основе изучения собственного материала были проанализированы эпидемиологические характеристики утопления в воде и иных жидкостях по Иркутской области и Усть-Ордынскому Бурятскому национальному округу. Представлен анализ случаев смерти от утопления за 10 лет (1996-2006 гг.). Выявлена зависимость случаев смерти от приема алкоголя.

Ключевые слова: утопление, водоем, эпидемиологические характеристики.

SOCIAL AND DEMOGRAPHIC INDICES OF DROWNING IN WATER AND OTHER LIQUIDS IN IRKUTSK REGION

P.A. Kokorin

(Irkutsk State University)

Summary. We have analyzed the epidemiologic drowning indices in water and other liquids in Irkutsk region and Ust-Ordynskiy Buryat District on the basis of the own material. We presented the analysis of death of drowning for the last 10 years (1996-2006). We have found out the direct dependence of death cases on taking alcohol.

Key words: drowning, pond, epidemiologic indices.

Утопление в воде является достаточно частым видом смерти почти во всех регионах земного шара, включая и нашу страну. По данным ВОЗ, смертность от утопления в мире имеет средний показатель равный 1,0-1,2 на 10 тыс. населения, причем, как правило, гибнут люди молодого возраста, в большинстве своем (70,0-90,0%) умевшие плавать [7,8,11,13].

Чаще всего при обнаружении трупа в водоеме следственные данные о роде смерти (убийство, самоубийство, несчастный случай) и обстоятельствах происшествия отсутствуют. Сложность задачи обусловлена не только отсутствием разработанной методики расследования данных происшествий в криминалистике, недостаточным количеством следов происшествия, сохраняющихся при попадании живого человека или трупа в воду, но и ограниченностью судебно-медицинских данных по этой проблеме. Имеющиеся работы посвящены отдельным аспектам проблемы утопления [2,3,4,6,9,10,12], в связи с чем, комплексная оценка всей экспертной информации затруднительна. Между тем, анализ всех данных на основе взаимосвязи установленных судебно-медицинских фактов, может восстановить целостную картину происшествия, ответить на многие вопросы следствия (давность смерти, способ лишения жизни, обстоятельства смерти, условия попадания тела человека в водоем, особенности обнаружения, изъятия и исследования следов на трупе, назначение судебно-медицинских и криминалистических экспертиз, опознание личности погибших, обнаруженных в водоемах и другие), помочь следователю установить род смерти и раскрыть интересующие его детали происшествия [1,5].

С этой целью исследовались эпидемиологические характеристики утопления в воде и иных жидкостях по Иркутской области и Усть-Ордынскому Бурятскому национальному округу.

Материалы и методы

Был проведен судебно-медицинский анализ случаев смерти от утопления по г. Иркутску и Усть-Ордынскому национальному округу за 1996-2006 годы (всего 680 случаев).

Собственные наблюдения (судебно-медицинское исследование трупов, обнаруженных в жидких средах), включали экспертизу 140 тел обоего пола, погибших от утопления. Кроме того, изучены материалы уголовных дел с обстоятельствами происшествия (200) и протоколы осмотра места происшествия при обнаружении трупов в жидкой среде (100 наблюдений). Статистическая обработка архивного материала и собственных наблюдений проведена с учетом возраста и пола утонувших, времени года, дней недели происшествия, обстоятельств утопления, факторов, способствующих утоплению и характера водоемов.

Результаты и обсуждение

Среди утонувших преобладают лица мужского пола (утопление у них встречается в 4 раза чаще). Из погибших дети до 9 лет составляют 4,9%. В возрастных группах до 9 лет и

Таблица 1
Распределение утонувших по полу и возрасту (n=680)

Возраст, лет	Пол				Всего	
	женский		мужской		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
До 9 лет	11	7,9	22	4,1	33	4,9
10-19	67	48,2	78	14,4	145	21,3
20-29	16	11,5	134	24,8	150	22,1
30-39	12	8,6	129	23,8	141	20,7
40-49	15	10,8	77	14,2	92	13,5
50-59	4	2,9	43	7,9	47	6,9
60-69	3	2,2	36	6,7	39	5,7
70-79	5	3,6	9	1,7	14	2,1
80-89	5	3,6	8	1,5	13	1,9
90-99	1	0,7	5	0,9	6	0,9
Итого	139	100,0	541	100,0	680	100,0
		24,0%		76,0%		100,0%

Таблица 2

Месяцы	янв.	фев.	март	апр.	май	июнь	июль	авг.	сент.	окт.	нояб.	дек.	Всего
Количество случаев	3	9	26	21	38	142	315	56	43	17	6	4	680
%	0,5	1,4	3,9	3,4	5,6	20,9	46,4	8,2	6,6	2,6	0,9	0,6	100,0

с 10 до 19 лет соотношение погибших между лицами мужского и женского пола примерно одинаковое. В возрастных группах с 20 до 29 лет и с 30 до 39 лет соотношение количе-

ние месяцы происходили чаще в закрытых водоемах (в бассейне, в ванне, колодце и пр.), а также при попадании под лед в результате несчастных случаев (табл. 2).

Таблица 3
Распределение утонувших по дням недели, % (n=680)

Дни недели	понед.	вторн.	среда	четв.	пятн.	субб.	воск.	День неизв.
Случаев утопления, %	12,1	10,4	11,3	7,5	10,5	16,9	18,6	12,7

ства утонувших женщин и мужчин выражается пропорцией как 1:9 - 1:10. Следует отметить, что наибольшее количество несчастных случаев на воде падает на возрастные группы:

Наибольшее количество наблюдений отмечали в воскресные и праздничные дни (табл. 3).

Анализ материала по времени суток показал, что чаще утопление происходило в дневное время с 10 до 17 часов (51,4%) и в вечерние часы с 18 до 24 часов (38,0%). Такое распределение объясняется массовым пребыванием людей у воды в более теплое дневное и вечернее время.

Утопление происходило при различных обстоятельствах, при этом учитывался факт приема спиртных напитков (табл. 4).

Из факторов, которые, безусловно, способствовали утоплению, прежде всего, следует отметить употребление алкоголя. Анализ материала показал, что 64,4% погибших находились незадолго до смерти в состоянии алкогольного опьянения.

Таблица 4
Распределение погибших по обстоятельствам утопления в зависимости от факта алкоголемии

Обстоятельства утопления	Количество утонувших (n=680)		Из них в опьянении (n=456)	
	абс.	%	абс.	%
Во время купания	291	42,8	196	67,4
Опрокидывания лодок	92	13,5	69	75,0
Случайные падения в воду	86	12,6	57	66,3
При спасении утопающих	13	1,9	4	30,1
Утопление в малых водоемах (бочке, канаве)	39	5,7	14	35,9
При падении в воду наземного транспорта	14	2,1	11	78,6
Суицид	33	4,9	29	87,9
Столкновение 2-х судов	34	5,0	25	73,5
Обстоятельства неизвестны	78	11,4	51	65,3
ВСЕГО	680	100,0	456	64,4

у женщин с 20 до 29 лет (59,7%), а у мужчин с 20 до 39 лет (48,6%). Средний возраст погибших у женщин составил 26,4 года, у мужчин – 38,1 года (табл. 1).

Из-за климатических условий нашего региона, в частности, короткого периода купания людей, смерть от утопления имела выраженный сезонный характер.

При анализе распределения умерших по месяцам года установлено, что на 2 месяца лета (июнь, июль) падает почти 70,0% несчастных случаев на воде (67,3%). Утопление в зим-

почти в половине случаев (42,8%) утопление имело место во время купания. В этой группе 67,4% утонувших людей находились в состоянии алкогольного опьянения.

Соотношение количества утонувших при купании в реке Ангара, Иркутском водохранилище и озере Байкал выражается как 4:2:1.

Утопление при опрокидывании лодок также не представляет редкости и наблюдалось в 13,5%. Преимущественно это происходило в реках (75,4%) и поездками, не связанными с производством. 75,0% погибших этой группы незадолго до происшествия употребляли алкоголь.

Утопление, как способ лишения жизни (происшествия суицидального характера) наблюдалось в 4,9% случаев, из них в состоянии алкогольного опьянения находилось 87,9% погибших.

Обращает на себя внимание и такой факт, что даже при спасении утопающих среди утонувших спасателей, почти треть из них находилась в алкогольном опьянении (30,1%). К сожалению, мы не нашли работ по социально-демографическим показателям утопления в других регионах страны, что делает данный аспект исследования еще более актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаев Ю.С., Кокорин П.А. Утопление в воде: медико-криминалистические аспекты. – Иркутск, 1995. – 166 с.
- Каунсилмен Д.Е. Наука о плавании. – М., 1972. – 436 с.
- Кокорин П.А. Судебная экспертиология в вопросах и ответах: учеб. пособие. – Иркутск: Изд-во ИГУ, 2001. – 134 с.
- Кокорин П.А. Судебная медицина: курс лекций. – Иркутск: Иркут. ун-т, 2005. – 202 с.
- Кокорин П.А. Расследование убийств, самоубийств и несчастных случаев: экспертиза на службе следствия: учеб. пособие. – Иркутск: Иркут. ун-т, 2006. – 96 с.
- Кокорин П.А. Патогенетические механизмы утопления и разработка судебно-медицинских критериев степени алкогольной интоксикации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1995. – 28 с.
- Лебедева Л.В., Уханова Н.В. Медицинская помощь уто-

нувшему. – Л.: Медицина, 1962. – 128 с.

8. Неговский В.А. Очерки по реаниматологии. – М.: Медицина, 1986. – 252 с.

9. Свейников В.А., Исаев Ю.С. Судебно-медицинская экспертиза утопления // Судебно-медицинская экспертиза. – 1986. – №1. – С.26-29.

10. Сундуков В.А. Судебно-медицинская экспертиза утопления. – Астрахань, 1986. – 65 с.

11. Суворкин В.Д. Медицинская помощь пострадавшим на воде. – М.: Изд-во ДОСААФ, 1964. – 134 с.

12. Тимченко Г.П. «Натриевый тест» для диагностики утопления в пресной воде // Краткие тезисы докладов научно-практич. конф., посвященной 50-летию образования СССР. – Л., 1973. – С.53-54.

13. Усенко Л.В., Аряев Л.Н. Первая помощь на воде и реанимация при утоплении. – Киев: Медицина, 1976. – 142 с.

Информация об авторе: 664022, г. Иркутск, б-р Гагарина, 4, ИОБСМЭ, Кокорин Павел Александрович – доцент, к.м.н.

АДРЕСНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ УСЛУГИ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Н.О. Карабинцева¹, Л.В. Мошкова², М.П. Бойко¹

(¹Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин, кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, зав. – к.б.н., доц. Н.О. Карабинцева; ²Российский университет дружбы народов, ректор – д.ф.-м.н., проф. В.М. Филиппов, кафедра управления и экономики фармации факультета повышения квалификации медицинских работников, зав. – д.ф.н., проф. Л.В. Мошкова)

Резюме. Представлены исследования по формированию адресного перечня фармацевтических услуг в области профпатологии для каждого целевого сегмента потребителей: индивидуальных (здоровых работников предприятий и имеющих диагноз профессионального заболевания, пенсионеров и инвалидов по профзаболеванию), промышленных предприятий, лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, сегменты потребителей, фармацевтические услуги.

THE ADDRESSED LIST OF THE PHARMACEUTICAL SERVICES IN OCCUPATIONAL DISEASES

N.O. Karabintseva¹, L.V. Moshkova², M.P. Boyko¹

(¹Novosibirsk State Medical University, ²Peoples, Friendship University of Russia)

Summary. The researches on forming the address list of the pharmaceutical services in the field of occupational diseases for each target segment of the consumers: the individual (the sound workers of enterprises and those, having diagnosis of the professional disease, pensioners and invalids on occupational diseases), industrial enterprises, medical-preventive and resort institutions have been presented.

Key words: professional diseases, segments of the consumers, pharmaceutical facilities.

Оказание эффективной и востребованной фармацевтической помощи возможно посредством адресных фармацевтических услуг. Фармацевтические услуги представляют собой результат взаимодействия фармацевтических работников и непосредственных потребителей этих услуг, в качестве которых могут выступать как пациенты, так и врачи [1,4,5,6].

Характер и перечень фармацевтических услуг могут изменяться в зависимости от нозологии, особенностей контингента потребителей фармацевтических услуг. Так, в области медицины труда и профпатологии фармацевтическими услугами является деятельность специалистов с фармацевтическим образованием, направленная на взаимодействие врачей, обслуживающих работников предприятий и лиц, имеющих профессиональные заболевания, пациентов (здоровых трудящихся и больных), работодателей, в процессе лекарственного обеспечения и непосредственно фармакотерапии, фармакопрофилактики и реабилитации, а также самолечения [3].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось формирование адресного перечня фармацевтических услуг в области ряда профессиональных заболеваний.

Материалы и методы

Для формирования адресного перечня фармацевтических услуг нами был предложен методический подход (рис. 1). На первом этапе исследований проводили изучение потребителей лекарственных средств (ЛС) для выявления базовых и целевых сегментов потребителей ЛС и фармацевтических услуг. Далее осуществляли формирование перспективного перечня фармацевтических услуг, а затем выявление потребности в фармацевтических услугах для каждой группы потребителей и возможно-

сти оказания услуг в разрезе факторов макро- и микросреды; сопоставление результатов и формирование адресного перечня фармацевтических услуг.

В работе использовалась статическая информация по профессиональным заболеваниям, оказанию медицинских услуг в области профпатологии. В качестве методов применялся контент-анализ, логический, метод экспертных оце-

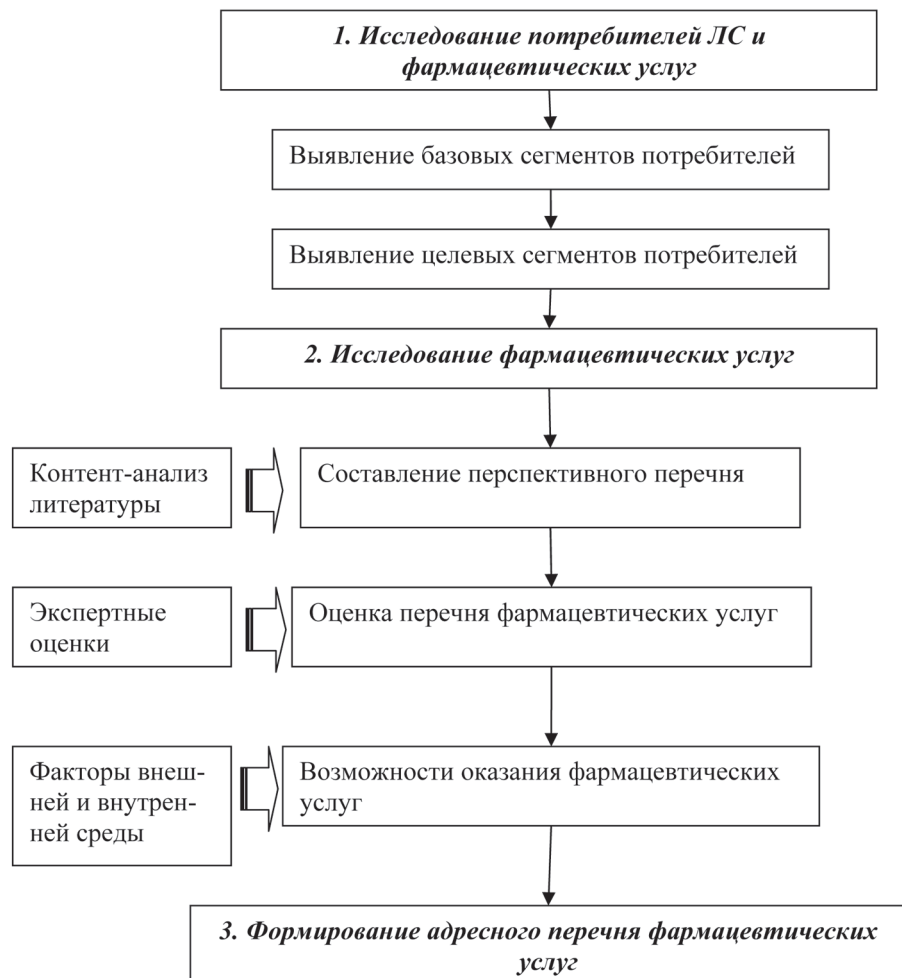


Рис. 1. Методический подход к формированию адресного перечня фармацевтических услуг.

нок, статистическая обработка результатов.

Оценку влияния факторов внешней и внутренней среды на фармацевтические услуги проводили методом экспертных оценок. Эксперты в матрице выставляли оценки в баллах от 0 до 5 в зависимости от степени влияния фактора на возможность оказания услуги: 0 – фактор не оказывает влияние на услугу, 1-2 – фактор оказывает влияние на услугу крайне редко и редко, 3 – фактор оказывает влияние на услугу, 4 – фактор оказывает постоянное влияние на услугу, 5 – фактор оказывает значительное влияние. Далее рассчитывали суммарный балл по каждой услуге для каждого сегмента, которые затем вносились в итоговую таблицу и проводили статистическую обработку. О возможности предоставления каждой услуги в каждом сегменте судили по средней величине, значению дисперсии и коэффициенту согласованности мнений экспертов [2].

Результаты и обсуждение

В целях изучения мотивации потребителей ЛС и разработки портфеля сопровождающих их фармацевтических услуг при проведении сегментирования потребителей ЛС в области профессиональных заболеваний было установлено, что базовыми являются три сегмента: индивидуальные потребители, лечебно-профилактические и санаторно-курортные учреждения, а также промышленные и сельскохозяйственные предприятия.

Для выявления целевых сегментов индивидуальных потребителей на основании анализа статистических данных по профессиональной заболеваемости и регистра профессиональных больных были установлены следующие критерии сегментирования: географический, социально-демографический, медицинский. В результате выявили, что целевыми сегментами являются работники производств, не имеющие, а также имеющие профессиональное заболевание; неработающие пенсионеры и инвалиды.

Сегментирование предприятий как потребителей ЛС и фармацевтических услуг проводили среди предприятий-производителей товаров и услуг, а также среди учреждений, оказывающих медико-профилактическую помощь трудящимся, работающим во вредных и опасных условиях производства, а также больным профессиональными заболеваниями. Сегментационным признаком являлась отрасль производства, что позволило выявить наибольшее количество лиц, занятых во вредных опасных условиях труда и нуждающихся в фармацевтической помощи; характер производства; содержание медико-социальных программ на предприятиях по профилактике и реабилитации профессиональных заболеваний. В результате выделены следующие целевые сегменты в области потребления ЛС и фармацевтических услуг: крупные промышленные предприятия, предприятия транспорта, связи и строительства, осуществляющие те или иные медико-социальные мероприятия по профилактике и реабилитации профессиональных заболеваний.

В качестве сегментационных признаков лечебных учреждений, оказывающих медицинскую помощь при профессиональных заболеваниях и являющихся потребителями ЛС и фармацевтических услуг, использовали наличие специализированных (профпатологических коек) и дополнительную квалификацию персонала по профпатологии. В результате исследования учреждений здравоохранения Новосибирской области на предмет соответствия этим критериям нами установлено, что к таким учреждениям относятся клиники научно-исследовательских институтов, муниципальные учреждения здравоохранения, санатории и санатории-профилактории, имеющие реабилитационные программы для больных профессиональными заболеваниями, медико-санитарные части предприятий и ведомств.

На основании выявленных групп потребителей (целевых сегментов) фармацевтических услуг в области профпатологии далее нами был сформирован перечень фармацевтических услуг для каждой группы потребителей.

Исследование фармацевтических услуг в области медицины труда проводили в несколько этапов. На первом этапе нами был проведен контент-анализ литературных данных по фармацевтическим услугам. На основании чего фармацевтические услуги, которые могут быть оказаны в рамках фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях,

были нами классифицированы, и составлен перспективный перечень услуг. Далее последовательно выявляли востребованные услуги в разрезе групп потребителей (сегментов), возможность их оказания, оптимальную структуру предоставляемых услуг на основе анализа возможностей и потребностей. В результате чего была сформирована структура фармацевтических услуг, оказываемых в рамках фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях.

В результате контент-анализа литературных данных и выявленных потребителей фармацевтических услуг нами был составлен перспективный перечень фармацевтических услуг, которые могут быть оказаны их потребителям в области профпатологии (табл. 1).

Таким образом, нами выделены услуги по реализации ЛС, маркетинговые, фармакоэкономические, информационно-консультационные услуги, санитарно-просветительские и образовательно-просветительские, валеологические услуги, профилактические услуги.

Особый интерес с точки зрения специалистов и потребителей услуг представляют собой услуги фармацевтической опеки, которые могут быть предоставлены как на этапах лечения и реабилитации, так и профилактики профессиональных заболеваний. Эти услуги включают в себя фармацевтические консультации, контроль за применением ЛС, индивидуальное дозирование ЛС, надзор за аллергическими и побочными реакциями, контроль за взаимодействием ЛС с другими ЛС, пищей, алкоголем и т.д., контроль за самолечением, ведение индивидуальных карт пациентов.

В аптеках, обслуживающих работников предприятий, неработающих пенсионеров, имеющих диагноз профессиональных заболеваний, инвалидов, возможно оказание первичных медицинских услуг: измерение артериального давления, температуры, массы тела, уровня сахара в крови, оказание первой доврачебной помощи, а также консультации врачом-специалистом.

Оказание всех этих видов фармацевтических услуг невозможно без организационной деятельности, которая определена нами как организационная услуга.

Далее нами с помощью экспертных оценок были выявлены наиболее значимые фармацевтические услуги для каждой группы потребителей в разрезе сегментов рынка. В качестве экспертов выступали врачи-профпатологи, сотрудники предприятий, в том числе и административного аппарата, фармацевтические специалисты (26 человек). Эксперты выставляли в матрицах мнений оценки в баллах, которые затем суммировались, и определялся общий балл.

По результатам экспертной оценки фармацевтических услуг оказалось, что для промышленных предприятий не востребованными являются маркетинговые услуги. Из фармакоэкономических услуг интерес представляют только услуги аудита, фармакоэкономической оценки схем терапии и моделирование затрат, что очевидно связано с затратами предприятия на лечение и профилактику профессиональных заболеваний. Не востребованы предприятиями услуги фармацевтической опеки, кроме фармацевтических консультаций. Все остальные услуги признаны экспертами, востребованными для промышленных предприятий.

Для лечебно-профилактических учреждений не актуальными являются услуги реализации средств защиты от производственных факторов, маркетинговые услуги. Среди информационно-консультационных услуг эксперты посчитали нецелесообразными услуги «справочной информации». Актуальной формой санитарно-просветительских образовательных услуг признан выпуск методических рекомендаций, а валеологических услуг – пропаганда здорового образа жизни. Профилактические услуги оказались полностью востребованными. Фармацевтическая опека может быть оказана в рамках ЛПУ в виде фармацевтических консультаций, контроля за применением ЛС и контроля за самолечением. Услуги по организации оказания всех видов услуг в условиях ЛПУ признаны целесообразными.

Для индивидуальных потребителей – работников предприятий эксперты посчитали востребованными все виды фармацевтических услуг, кроме услуг маркетингового и фармакоэкономического характера.

Для неработающих индивидуальных потребителей (пенсионеров и инвалидов) не востребованы услуги по реализации средств защиты, маркетинговые и фармакоэкономические,

Таблица 1

Перспективный перечень фармацевтических услуг в рамках профпатологии
всем группам потребителей

Услуга	Содержание
Услуги по реализации	Реализация ЛС, ИМН, парафармацевтической продукции
	Закуп ЛС
	Хранение ЛС
	Реализация средств защиты
Маркетинговые	Анализ товарной и фирменной структуры рынка, анализ конкуренции
	Анализ тенденций развития рынка и прогнозирование объемов сбыта продукции, в том числе в целевых сегментах рынка и в ассортиментном разрезе
	Анализ покупателей
	Анализ работы медицинских представителей
	Определение эластичности спроса и оптимальной цены на продукцию
	Анализ сбытовой структуры рынка и выбор оптимальной структуры каналов распределения и товародвижения
	Анализ внешней и внутренней среды маркетинга предприятия, оценка его конкурентоспособности
Фармакоэкономические	Фармакоэкономический аудит ЛПУ
	Фармакоэкономический анализ схем лечения
	Моделирование оптимального соотношения между затратами на лекарственное обеспечение и достигаемым терапевтическим эффектом
	Создание перечней лекарственных средств
	Разработка методических подходов к дополнению и исключению из перечня лекарственных средств
	Оптимизация работы формулярной комиссии
Информационно-консультационные	Информация о ЛС (фармакологическая, фармацевтическая)
	Информация о новых ЛС
	Справочная информация
Санитарно-, образовательно-просветительские	Выпуск методических рекомендаций
	Выпуск санитарных бюллетеней
	Участие в школах здоровья
	Участие в оздоровительных мероприятиях
	Популяризация знаний производственной санитарии и гигиены
Валеологические	Пропаганда здорового образа жизни
	Формирование перечней фармаковалеологических средств
	Программа «Антитабак»
	Программа «Антиалкоголь»
Профилактические	Фармакопрофилактика
	Информация о ЛС, БАД, применяемых для профилактики ПЗ
	Выпуск наглядной информации (Например, бюллетеней здоровья и пр.)
Фармацевтическая опека	Фармацевтические консультации
	Контроль за применением ЛС
	Индивидуальное дозирование ЛС
	Надзор за аллергическими и побочными реакциями
	Контроль за взаимодействием ЛС с ЛС, пищей, алкоголем т.д.
	Контроль за самолечением
Первичные медицинские услуги	Оказание первой доврачебной помощи
	Измерение артериального давления, температуры, массы тела, уровня сахара
Организационные	Организация оказания всех видов фармацевтических услуг

санитарно-образовательные и просветительные, профилактические услуги. Среди информационно-консультационных услуг эксперты посчитали нецелесообразными услуги информации о новых ЛС. Востребованными являются для этой группы потребителей услуги фармацевтической опеки, оказания первичной медицинской помощи и организаторские услуги.

Таким образом, нами была определена потребность в фармацевтических услугах для каждой группы потребителей. В результате чего нами был получен перечень наиболее значимых фармацевтических услуг, на основании которого составили матрицу, для выявления возможности оказания фармацевтических услуг группам потребителей. Для этого эксперты оценивали возможность оказания услуги в разрезе факторов макро- и микросреды. К факторам макросреды отнесли: социально-экономическую стабильность в обществе, политико-правовые (законодательство РФ о предотвращении производственного травматизма и профессиональных заболеваний, о лекарственной помощи), месторасположение предприятия, развитие новых производственных технологий, диктующих новые подходы к лечению и профилактике профессиональных заболеваний. Факторы внутренней среды представлены видом потребительской группой, наличием организации, оказывающей фармацевтические услуги, наличием специалистов с фармацевтическим образованием и дополнительной специализацией в области профпатологии, на-

личием оборудования и качеством фармацевтических услуг.

В результате установили, что для промышленных предприятий не могут быть оказаны услуги фармакоэкономические, информационно-консультационные по ЛС и услуги фармацевтической опеки за исключением индивидуальных фармацевтических консультаций.

Для лечебно-профилактических учреждений эксперты отметили, что не могут быть оказаны услуги по реализации средств защиты и контроля за самолечением. Работникам производств могут быть оказаны, по мнению экспертов, услуги предоставления информации о новых ЛС, выпуск методических рекомендаций о здоровом образе жизни, формирование перечней фармаковалеологических средств; для неработающих инвалидов и пенсионеров – услуги по пропаганде здорового образа жизни.

Далее нами были сопоставлены результаты предыдущих этапов исследования – определения потребностей в услугах и возможностей оказания услуги на основании влияния на них факторов макро- и микросреды. Для этого в таблицу объединялись результаты, полученные на первых двух этапах. Для обозначения потребностей и возможностей использовали обозначения:

0 – услуга не может быть предоставлена или не востребована потребителем;

1 – услуга может быть предоставлена и востребована;

«-» – услуга не существует.

В числителе проставляли возможность предоставления услуги, в знаменателе – ее востребованность.

После заполнения итоговой матрицы фармацевтических услуг, оказываемых в рамках фармацевтической помощи при профессиональных заболеваниях, установили, что существует 3 варианта состояния фармацевтических услуг и потребности для каждого сегмента потребителей:

0; 0 – услуга не может быть предоставлена и не востребована;

0; 1 – услуга не может быть предоставлена, но востребована;

1; 1 – услуга может быть предоставлена и востребована.

В результате анализа установили, что для промышленных предприятий востребованы и возможны услуги: реализации ЛС и средств защиты; санитарно-, образовательно-просветительские услуги; валеологические; профилактические; услуги индивидуальных фармацевтических консультаций; оказания первичной медицинской помощи и организаторские услуги.

Для лечебно-профилактических учреждений (профилактории, клиники, санатории и центры реабилитации) необходимы и возможны услуги закупа, хранения и реализации ЛС; фармакоэкономические; информационно-консультационные, за исключением справочных; пропаганда здорового образа жизни; услуги по профилактике профессиональных заболеваний; фармацевтическая опека в виде индивидуальных фармацевтических консультаций и контроля за применением ЛС; организационные услуги.

Работникам предприятий необходимы и могут быть оказаны услуги реализации ЛС; информационно-консультационные; санитарно-просветительские; валеологические; профилактические; фармацевтической опеки; первичной медицинской помощи и организационные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геллер Л.Н. Теоретические и организационно-экономические основы стратегического управления системой фармацевтической помощи на уровне субъекта РФ: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук – М., 2007. – 47 с.

2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант, 2003. – 432 с.

3. Карабинцева Н.О., Мошкова Л.В. Актуальность разработки основ фармацевтической помощи в области профессиональных заболеваний на примере Новосибирской области // Медицина в Кузбассе: научно-практический медицинский

журнал. – Кемерово, 2009. – №7. – С.88-89.

4. Кныши О.И., Задираченко Л.Н., Васнецова О.А. Методические аспекты разработки системы обеспечения служб планирования семьи и пациентов различными средствами контрацепции // Фармация. – 1998. – №1. – С.29-32.

5. Кононова С.В. Управление региональным фармацевтическим комплексом как система обеспечения качества фармацевтических услуг: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. – Пермь, 2002. – 40 с.

6. Федина Е.А. Провизор-консультант: функциональные обязанности и должностная инструкция // Новая Аптека. – 2006. – №2. – С.41-50.

Для неработающих инвалидов по профессиональным заболеваниям и пенсионеров актуальны услуги реализации ЛС; информационно-консультационные; пропаганда здорового образа жизни; фармацевтической опеки; первичной медицинской помощи и организационные.

Таким образом, нами была определена оптимальная структура фармацевтических услуг, оказываемых для каждой группы потребителей в области профпатологии.

В результате маркетинговых исследований установлены: базовые сегменты потребителей ЛС и фармацевтических услуг: индивидуальные потребители, промышленные предприятия, лечебно-профилактические и санаторно-курортные учреждения; целевые сегменты индивидуальных потребителей ЛС и фармацевтических услуг – работники производств, не имеющие профессионального заболевания; лица, имеющие диагноз профессионального заболевания, в том числе и работники предприятий, неработающие пенсионеры, инвалиды; целевые сегменты предприятий – потребителей ЛС и фармацевтических услуг в области профпатологии – крупные промышленные предприятия, осуществляющие те или иные медико-социальные мероприятия по профилактике и реабилитации профессиональных заболеваний; целевые сегменты учреждений здравоохранения – учреждения, имеющие профпатологические койки и персонал с дополнительной специализацией по профпатологии.

Сформированы адресные перечни фармацевтических услуг для каждой целевой группы потребителей, в которые вошли услуги реализации ЛС, маркетинговые, фармакоэкономические, информационно-консультационные, санитарно-образовательные, просветительские, валеологические, профилактические, услуги первой медицинской помощи и организационные.

Информация об авторах: 630075, г.Новосибирск, ул.Народная, 8/1-50, тел. (8617) 2250713 (доп.702), e-mail:

karnatol@yandex.ru, Карабинцева Наталия Олеговна – заведующая кафедрой, доцент, к.б.н.; 117198, Москва, ул.Миклухо-Маклая 8/1, кафедра УЭФ ФПК МР, Мошкова Людмила Васильевна – заведующая кафедрой, профессор, д.ф.н.; Бойко Марина Павловна – преподаватель.

© МАКСИКОВА Т.М., ГУБИН Д.Г., КАЛЯГИН А.Н., АГАПИТОВ А.Е. – 2010

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ЦЕНТРАХ ЗДОРОВЬЯ

Т.М. Максикова^{1,2}, Д.Г. Губин¹, А.Н. Калягин², А.Е. Агапитов³

(¹Областной врачебно-физкультурный диспансер «Здоровье», гл. врач – д.м.н., проф. Г.И. Губин; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; ³Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Авторами создана и апробирована методика контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья на территории Иркутской области. Создание данной методики базируется на ранее разработанных стандартах оказания медицинской помощи. Полученные результаты способствует повышению качества и эффективности медицинской помощи в центрах здоровья.

Ключевые слова: контроль качества медицинской помощи, центры здоровья.

MAINTENANCE OF QUALITY ASSURANCE OF MEDICAL AID IN THE HEALTH CENTERS

Т.М. Maksikova^{1,2}, D.G. Gubin¹, A.N. Kalyagin², A.E. Agapitov³

(¹Irkutsk Regional a medical-sports clinic "Health"; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk State Institute of Improvement of Doctors)

Summary. Authors create and approve a technique of quality assurance of medical aid in the health centers in territory of the Irkutsk Region. Creation of the given technique is based on earlier developed standards of rendering of medical aid. The received results

promotes improvement of quality and efficiency of medical aid in the health centers.

Key words: medical aid quality assurance, the health centers.

Неоднократное изменение формулировок федеральных приказов [2,3,4], требований по содержанию учетных форм; несовершенство стандартов; отсутствие в регионах единого подхода и инструкций по заполнению документации привело к тому, что объем и качество медицинских услуг в центрах здоровья не обеспечивается на должном уровне. Сложившаяся ситуация может создать препятствия по реализации постановления Правительства Российской Федерации, касающегося мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации [1].

Цель: на основании нового подготовленного стандарта и формализованных карт центра здоровья и здорового образа жизни (учетные формы № 025-ЦЗ/у-1 и № 002-ЦЗ/у-1, приказ 430 н) разработать систему по оценке контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья [2,3].

Задачи: 1) выявить основные дефекты качества; 2) разработать единые критерии оценки качества медицинской помощи в центрах здоровья Иркутской области.

Материалы и методы

Были изучено 100 протоколов контроля качества медицинской помощи, заполненных на основании карт центра здоровья ОВФД «Здоровье», в которых оценивались только 4 основные позиции: 1) соответствие объема медицинской помощи в ЦЗ стандарту [6]; 2) предоставление результатов обследования; 3) итоговая оценка состояния здоровья; 4) рекомендации.

Результаты и обсуждение

По итогам анализа протоколов контроля качества медицинской помощи, заполненных на основании карт центра здоровья ОВФД «Здоровье», в 100% случаев выявлены дефекты качества медицинской помощи.

В 90% случаев не был выполнен весь объем обследования в соответствии со стандартами: например, частота проведения ангиологического скрининга в 2,8 раз была ниже указанной в стандарте; комплексная оценка функций дыхательной системы показана 100% населения, а была проведена только 47% посетителей центров здоровья. Объяснить такое положение можно следующими причинами: 1) несоответствие стандартов обследования эпидемиологической ситуации и реальным потребностям населения; 2) проблемы в обеспечении расходными материалами; 3) отсутствие навыков работы медицинского персонала на оборудовании центров здоровья, недостаточное знание прописанных в стандарте методик; 4) отсутствие жесткого контроля за выполнением стандартов.

Практически во всех картах раздел «результаты обследования» представлен неверно или неполно: например, при скрининг-оценке уровня психофизиологического и соматического здоровья, адаптивных резервов организма на аппаратно-программном комплексе выносятся не результаты обследования, а итоговые заключения; при проведении спирометрии должны заноситься минимум четыре показателя: ЖЕЛ, ОФВ1; ФЖЕЛ; ОФВ1/ЖЕЛ, а заносится только один – ЖЕЛ; нет интерпретации полученных результатов по отношению к норме. Обусловлено это, прежде всего: 1) неоднократным изменением содержания карт на федеральном уровне; 2) отсутствием на региональном уровне единой инструкции, определяющей количество и характеристики вносимых показателей по каждой проводимой методике.

Приблизительно в 60% случаев выявлены дефекты при заполнении раздела «итоговая оценка состояния здоровья»: например, в карте отсутствует графа «заболевания», и при наличии артериальной гипертонии, инвалидности может выноситься заключение «здоров»; в 52% случаев в заключение не записываются функциональные нарушения, выявленные при обследовании на аппаратно-программном комплексе. Некачественное оформление заключения связано: 1) с возникновением затруднений у врачей при оценке выявленных изменений вследствие недостаточной теоретической

подготовки по вопросам ЗОЖ; 2) нехваткой времени для заполнения большого объема документации (работа в центрах здоровья осуществляется на функциональной основе); 3) отсутствием единых требований, определяющих характеристики заключений.

Очень важный момент касается рекомендаций. В основном рекомендации врач выносит в карту здорового образа жизни, которая передается на руки посетителю центра здоровья, при этом в карте центра здоровья рекомендации практически никак не отражаются, и контролировать их назначение не представляется возможным.

Таким образом, УКЛ (уровень качества лечения) в 100% карт ниже 1, но за счет большого объема обследования (при одном обследовании проводится не менее 10 методик) и использования нежесткого протокола контроля качества (центры работают всего 10 месяцев и не решены все организационные моменты на федеральном и региональном уровнях, позволяющие обеспечить достаточное качество услуг) УКЛ по отдельным картам не ниже 0,9.

Для повышения качества медицинской помощи в центрах здоровья нами подготовлен пакет документов по стандартизации данного вида деятельности, одним из них является: «Алгоритм контроля качества медицинской помощи для центров здоровья Иркутской области».

Алгоритм контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья

Разработка настоящего алгоритма основана на том, что основной целью деятельности центров здоровья является обследование состояния здоровья и отдельных его компонентов у лиц старше 18 лет, относящихся преимущественно к I и II группам здоровья. В соответствии с утвержденными стандартами посетителю центра здоровья проводится первичное либо повторное комплексное обследование и наблюдение в динамике. Комплексное обследование предусматривает диагностическое тестирование с определением факторов риска и функционального состояния различных систем организма, на основании которого делается заключение о состоянии здоровья человека и его отдельных компонентах: психофизиологических, соматических, функциональных и адаптивных резервах организма. На основании полученных результатов разрабатываются индивидуальные рекомендации по здоровому образу жизни. Задачами динамического наблюдения являются уточнение результатов комплексного обследования; проведение дополнительных (по показаниям) методик, представленных на оборудовании центров здоровья, но не входящих в стандарт комплексного обследования; обследование (по показаниям) врачом ЛФК и посещение занятий в лечебно-физкультурных кабинетах и врачебно-физкультурных диспансерах по программам, разработанным в центре здоровья.

Основными документами, на основании которых осуществляется контроль качества медицинской помощи в центре здоровья, являются приказы №759 Главного управления здравоохранения администрации Иркутской области и №115 государственного учреждения «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования граждан Иркутской области» от 17 декабря 2003 года «О контроле качества медицинской помощи на территории Иркутской области» в ред. приказа Главного управления здравоохранения администрации области № 512 и ТФОМС Иркутской области № 34 от 12.07.2004, приказа Департамента здравоохранения Иркутской области № 165 и ТФОМС Иркутской области № 10 от 03.03.2008, приказа министерства здравоохранения Иркутской области № 252-мпр и ТФОМС Иркутской области № 61 от 19.11.2008; учетная форма № 025-ЦЗ/у-1, утвержденная приказом Минздравсоцразвития России № 597н от 19 августа 2009 г. и дополненная приказом № 430н от 8 июня 2010 г. [3,4,5].

Экспертное заключение формируется с использованием следующих критериев оценки по следующим разделам экспертизы:

1. Выполнение общих требований (ВОТ).
2. Оценка диагностических мероприятий (ОДМ).
3. Оценка лечебных мероприятий (ОЛМ)*.

4. Оценка эффективности медицинской помощи (ОЭМП).

5. Качество ведения документации (КВД).

1. *Выполнение общих требований:*

1.1. Оценка диагноза (итоговой оценки состояния здоровья)

Оценка складывается из 4-х блоков: А, Б, В, Г. Каждый из блоков оценивается в 1 балл, за неполное или неточное заполнение снимается 0,25 балла; при несоответствии заключения результатам обследования также снимается 0,25 балла; при отсутствии записи или отметки в формализованном протоколе карты центра здоровья ставится 0 баллов.

Блок А. Заключение по группе здоровья.

Блок Б. Заключение по наличию функциональных отклонений.

Блок В. Заключение по выявлению симптомов.

Блок Г. Заключение по выявлению факторов риска заболеваний.

Результат: $VOT = (A+B+V+G)/4$

2. *Оценка диагностических мероприятий:*

2.1. Соответствие обследования протоколам (комплексное обследование)

Оценка складывается из 15-ти блоков: А, Б, В, Г, Д, Е, Ж, З, И, К, Л, М, Н, О, П**.

Блоки: А (анамнез); Б (антропометрия).

Каждый блок максимально оценивается в 1 балл: максимальный бал ставится при полном и точном заполнении данных разделов протокола. За каждое нарушение снимается по 0,1 баллу.

Блоки: В (аппаратно-программный комплекс); Г (кардиограф); Д (ангиологический скрининг); Е (комплексная детальная оценка функций дыхательной системы – компьютеризированная спирометрия); Ж (биоимпедансометрия); З (экспресс-анализ общего холестерина и глюкозы крови); И (определение токсических веществ в биологических средах); К (анализ окиси углерода выдыхаемого воздуха с определением карбоксигемоглобина); Л (анализ котинина и других биологических маркеров в крови и моче); М (пульсоксиметрия); Н (стоматолог-гигиенист); О (осмотры врачей); П (заключение экспертных систем).

Каждый блок максимально оценивается в 1 балл: максимальный бал ставится при полном и точном заполнении трех колонок («значение показателей»; «анализ по отношению к норме»; «результат обследования») раздела «результаты обследования» формализованного протокола карты центра здоровья. За каждое нарушение снимается по 0,1 баллу.

2.1. = $(A + B + V + G + D + E + Z + I + K + L + M + N + O + P)/15$

2.2. Выявление (дополнительное обследование) сопутствующих заболеваний (при неуточненных состояниях для центра здоровья) при динамическом наблюдении.

Соответствие проводимых исследований в рамках динамического наблюдения методическим требованиям, максимальная оценка 1 балл, за каждое нарушение снимается по 0,25 балла.

Результат: $ОДМ = (2.1. + 2.2.)/2$

3. *Оценка лечебных (профилактических) мероприятий:*

3.1. Соответствие лечения (рекомендаций для центров здоровья) протоколам при комплексном обследовании: оценивается по 4 блокам: А – рекомендации, назначение индивидуальных планов; Б – рекомендации по посещению школ здоровья; В – рекомендации по посещению кабинета и занятий ЛФК; Г – рекомендации по направлению на дальнейшее обследование. Каждый пункт оценивается в 1 балл: за неполные и за неточные рекомендации снимается 0,25 балла; за несоответствие рекомендаций заключению по состоянию здоровья по результатам динамического наблюдения снимается еще 0,25 балла; при отсутствии записи или отметки в карте ставится 0 баллов.

3.1. = $(A + B + V + G)/4$

3.2. Соответствие лечения (рекомендаций для центров здоровья) протоколам при динамическом обследовании: Каждый пункт оценивается в 1 балл: за неполные и за неточные рекомендации снимается 0,25 балла; за несоответствие рекомендаций заключению по состоянию здоровья снимается еще 0,25 балла; при отсутствии записи или выделения в карте ставится 0 баллов.

Результат: $ОЛМ = (3.1. + 3.2.)/2$

4. *Оценка эффективности медицинской помощи:*

4.1. Оценка результата лечения (рекомендаций по здоровому образу жизни, выявленным факторам риска, функциональным нарушениям; санитарно-просветительской работы) – оценка производится по 3 блокам при повторном комплексном обследовании:

А. Изменение отношения к своему здоровью после получения рекомендаций в центре здоровья: изменилось значительно (оценивается максимально в 1 балл); за каждую последующую позицию (изменилось незначительно; не изменилось) снимается по 0,25 балла.

Б. Субъективная оценка состояния здоровья: значимое улучшение, незначимое улучшение, без изменений, ухудшение снимается по 0,25 балла.

В. Объективная оценка состояния здоровья: значимое улучшение, незначимое улучшение, без изменений, ухудшение максимально оценивается в 1 балл, за каждую последующую позицию снимается по 0,5 балла.

4.1. = $(A + B + V)/3$

4.2. Оценка экономической обоснованности назначений (соответствие объема комплексного обследования стандарту)***. Соответствие количества обследований стандарту с учетом частоты предоставления. Максимальная оценка критерия равна 5 баллам, за необоснованное стандартотсутствие или, наоборот, назначение 1-й из 15 методик (без пометок), снимается по 0,5 балла.

4.3. Оценка экономической обоснованности назначений (соответствие объема динамического наблюдения стандарту)***. Соответствие количества обследований стандарту с учетом частоты предоставления. Максимальная оценка равна 1 баллу, за необоснованное стандартотсутствие или, наоборот, назначение методики снимается по 0,25 балла.

Результат. $ОЭМП = (4.1. + 4.2. + 4.3.)/3$

5. *Качество ведения документации.*

Критерий включает в себя: заполнение всех пунктов раздела «общие сведения»; наличие заполненного информированного согласия; наличие шифра МКБ (в соответствии со стандартами центров здоровья); наличие ФИО и подписи врача, проводящего обследование. Максимально критерий оценивается в 1 балл: за каждое выявленное нарушение снимается по 0,1 баллу.

Результат. $КВД =$

Экспертная карта для центра здоровья

Ф.И.О. посетителя _____
 Ф.И.О. врача, проводящего обследование _____
 Сроки обследования _____ Дата экспертизы _____
 Заключение _____ Код МКБ - 10 _____

Раздел экспертизы	Анализ данных
1. Выполнение общих требований Результат: $VOT =$	Дефекты:
2. Уровень качества диагностики Результат: $УКД =$	Дефекты:
3. Уровень качества лечения Результат: $УКЛ =$	Дефекты:
4. Оценка эффективности медицинской помощи Результат: $ОЭМП =$	Дефекты:
4. Качество ведения документации Результат: $КВД =$	Дефекты:
Качество медицинской помощи $ККМП (УКЛ) = (VOT+УКД+УКЛ+ОЭМП+КВД)/4$	Шкала оценки результатов: нет замечаний – 1; несущественные 0,9-0,99; существенные 0,75-0,89; серьезные 0,5-0,74; грубые 0,25-0,49; отсутствие работы – 0.

$$\text{УКЛ (УКД)} = \frac{(\text{ВОТ} + \text{ОДМ} + \text{ОЛМ} + \text{ОЭМП} + \text{КВД})}{5}$$

Для итогового заключения работы центра здоровья за определенный период времени используется шкала оценки результатов ККМП (приказы 759/115; 512/34), эта шкала предусматривает следующие градации:

- нет замечаний: 1;
- несущественные: 0,9-0,99;
- существенные: 0,75-0,89;
- серьезные: 0,5-0,74;
- грубые: 0,25-0,49;
- отсутствие работы: 0.

*Учитывая особенность и задачи деятельности центров здоровья, под разделом «лечебные мероприятия» – ОЛМ в основном подразумеваются (лечебно)-профилактические мероприятия.

**Следующие критерии, представленные в карте ЦЗ, не оцениваются: Р – смоклайзер; С – кардиотренажер, так как частота предоставления данных услуг в соответствии

со стандартом равна 0 (критерий Р – повторяет критерий К; критерий С – на кардиотренажере не проводятся диагностические мероприятия. Критерий Н – рабочее место гигиениста стоматологического критерий не оценивается (ставится прочерк), так как пока не поставлено необходимое оборудование.

***В разделе «результаты обследования», если методика не проводится, в карте должна обязательно быть одна из записей:

- 1) «не показано по стандарту» – если обследуемый не подпадает под соответствующую частоту предоставления;
- 2) «показано при проведении динамического наблюдения» – если методика по стандарту попадает в разряд динамического наблюдения;
- 3) «противопоказано» – при наличии противопоказаний к выполнению методики;
- 4) «отказ» – при отказе пациента от выполнения методики;
- 5) «технические причины» – отсутствие расходных материалов, неисправность техники и т.д.

При отсутствии отметки или записи снимаются баллы, как за выявленный дефект в соответствующем разделе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 31.12.2009 г. №1157 «О финансовом обеспечении в 2010 году мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака».
2. Приказ Минздравсоцразвития России №430н от 8.06.2010 г. «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития №597н от 19 августа 2009 г. «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака»».
3. Приказ Минздравсоцразвития России №597н от 19.08.2009 г. «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака».
4. Приказ Минздравсоцразвития России №302н от

10.06.2009 г. О мерах по реализации постановления правительства Российской Федерации от 18 мая 2009 г. №413 «О финансовом обеспечении в 2009 году за счет ассигнований федерального бюджета мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака».

5. Приказ Главного управления здравоохранения администрации области №759 и ТФОМС Иркутской области №115 от 17.12.2003 (ред. от 12.07.2004 и 03.03.2008) «О контроле качества медицинской помощи на территории Иркутской области (вместе с «положением о системе контроля качества медицинской помощи в медицинских организациях Иркутской области»).

6. Стандарт амбулаторно-поликлинической медицинской помощи при общем осмотре, обследовании, общей проверке здоровья определенных групп населения, консультации. Приложение к приказу Министерства здравоохранения Иркутской области от 29.12.2009 года №1891-мпр.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 12; тел. (3952) 201659; e-mail: maxiktm@rambler.ru, Максикова Татьяна Михайловна – заместитель главного врача, ассистент кафедры, к.м.н.; Губин Дмитрий Георгиевич – заведующий центром; Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе, д.м.н.; Агапитов Александр Евгеньевич – ассистент, к.м.н.

© КНЯЗЮК Н.Ф. – 2010

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА СООТВЕТСТВИЕ МОДЕЛИ ДЕЛОВОГО СОВЕРШЕНСТВА

Н.Ф. Князюк

(ГУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», гл. врач – к.м.н. И.В. Ушаков; Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов, Байкальская международная бизнес-школа ИГУ, директор – В.Н. Саунин, кафедра менеджмента, зав. – к.м.н., доц. Н.Ф. Князюк)

Резюме. В настоящей работе рассмотрены основные методические подходы к самооценке применительно к менеджменту качества медицинских организаций как универсальному инструменту, позволяющему сравнивать результаты деятельности организации по критериям премии с эталонными, вовлекая медицинскую организацию в непрерывный процесс самосовершенствования.

Ключевые слова: самооценка, качество, процессы, медицинская организация.

SYSTEMATIC APPROACHES TO EVALUATION OF MEDICAL ESTABLISHMENT FOR CONFORMITY OF BUSINESS EXCELLENCE MODEL

N.F. Kniazuk

(Irkutsk Regional Diagnostic Center)

Summary. In the present work are considered the principal systematic approaches to self-appraisal, applying to management of quality of medical establishments as universal tool, allowing to compare the results of activity of establishment with standard ones on the criteria of reward, involving medical establishment into continuous process of self-appraisal.

Key words: self-appraisal, quality, processes, medical establishment.

На сегодняшний день все более популярной, особенно в европейских странах, становится оценка деятельности организации по критериям модели делового совершенства, которая предложена Европейским фондом менеджмента качества, European Foundation for Quality Management (EFQM), далее EFQM (рис. 1). Модель основывается на восьми базовых принципах совершенства менеджмента: ориентирован-



Рис. 1. Модель Европейского фонда качества.

ность на результат; концентрация усилий на достижении удовлетворенности потребителя; лидерство и постоянство цели, управление процессами и явлениями; развитие и вовлеченность персонала; постоянное изучение; нововведения и улучшение; развитие партнерства; корпоративная социальная ответственность. В России проводится конкурс на соискание премии Правительства РФ в области качества, методология и организация оценки которого базируется на модели EFQM и является ее полным аналогом. Модель признает существование множества подходов к достижению устойчивого совершенства во всех аспектах деятельности. В основе модели лежит следующее: совершенные результаты деятельности по отношению к потребителям, персоналу и обществу достигаются через лидерство, которое воплощается в политике и стратегии, реализующихся при участии персонала, партнерств и ресурсов, а также процессов [6].

Критерии и модель премии Правительства РФ в области качества являются практически полным аналогом модели EFQM, но единственное, что их отличает, так это различие в весовых коэффициентах, отражающих специфику российского бизнеса. Например, общий балл по группе "Возможностей" выше, чем по группе "результатов": 550 и 450 баллов [4]. Данное различие говорит о том, что сегодня для российского бизнеса возможности или потенциал организации являются более важными показателями, чем результаты.

За всю историю существования премии Правительства РФ в области качества с 1996 по 2007 г. никогда среди лауреатов не было конкурсантов из сферы здравоохранения. Однако, данная ситуация изменилась в 2008 году, когда эксперты Европейского Фонда Управления Качеством (EFQM) признали, что Клиника «Медицина», единственная в России, соответствует уровню «Признанное совершенство» 5* по Модели Делового Совершенства. Российские организации, действующие в отрасли здравоохранения, начинают всерьез задумываться по поводу признания делового совершенства. Самооценка может использоваться руководством медицинской организации для сравнения своей деятельности с лучшими в отрасли достижениями, структурировать и систематизировать работу внутри организации и начать процесс совершенствования [1]. Модель может быть полезной при повторных оценках степени достижения стратегических целей.

Исследование проводилось на базе Иркутского диагностического центра (ИДЦ). Оценены возможности и перспективы проведения комплексной самооценки медицинской организации на соответствие критериям модели делового совершенства, разработана методика самооценки для применения в ИДЦ, проведена самооценка деятельности ИДЦ по 9 критериям: «Лидирующая роль руководства», «Политика и стратегия организации в области качества», «Персонал», «Партнерство и ресурсы», «Процессы, осуществляемые организацией», «Удовлетворенность потребителей качеством продукции и услуг», «Удовлетворенность персонала», «Влияние организации на общество» и «Результаты работы организации».

В качестве инструмента самооценки были использованы специальные квалитетические шкалы, которые вербально описывают пять упорядоченных уровней совершенства или стадий развития подкритериев и их составляющих. Опросные листы составлялись в соответствии с «Руководством для организаций участников конкурса 2010», в котором представлено содержание критериев модели делового совершенства EFQM. Были опрошены общий медицинский персонал и немедицинский персонал, в каждый из которых входили три группы респондентов: заведующие отделами, компетентные специалисты и кадровый резерв.

Процедура начата с формирования рабочей группы для самооценки и первичного распределения обязанностей в соответствии с алгоритмом (рис. 2). Участие в самооценке различных групп персонала является предпочтительным, т.к. это позволяет учесть и скорректировать мнения различных сторон и существенно повысить уровень объективно-

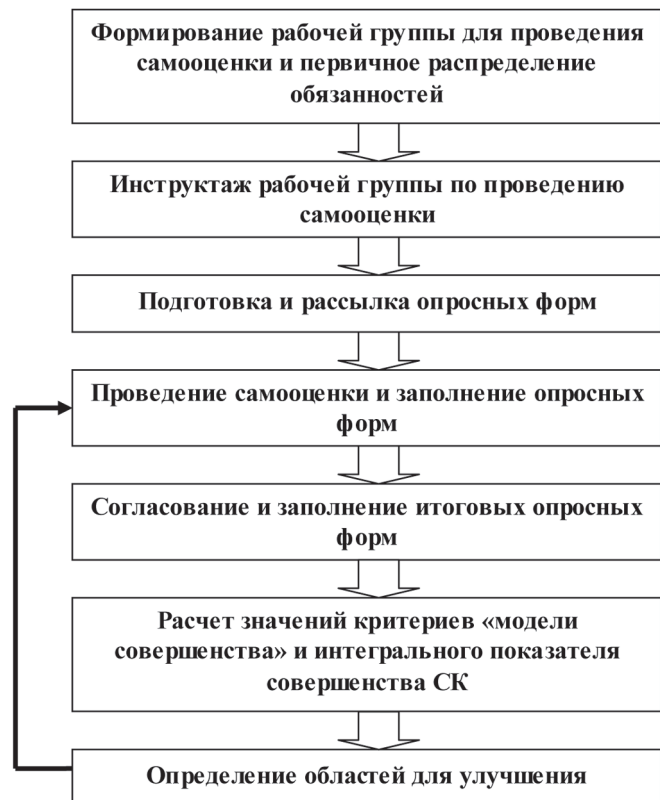


Рис. 2. Алгоритм проведения самооценки.

сти самооценки. В то же время основными критериями при формировании рабочей группы, участвующей в самооценке, является компетентность членов группы в рассматриваемых вопросах и их осведомленность о реальном положении дел в ИДЦ.

Пример результатов экспертных оценок по критерию

«Процессы, осуществляемые в организации», представлены на рис. 3.

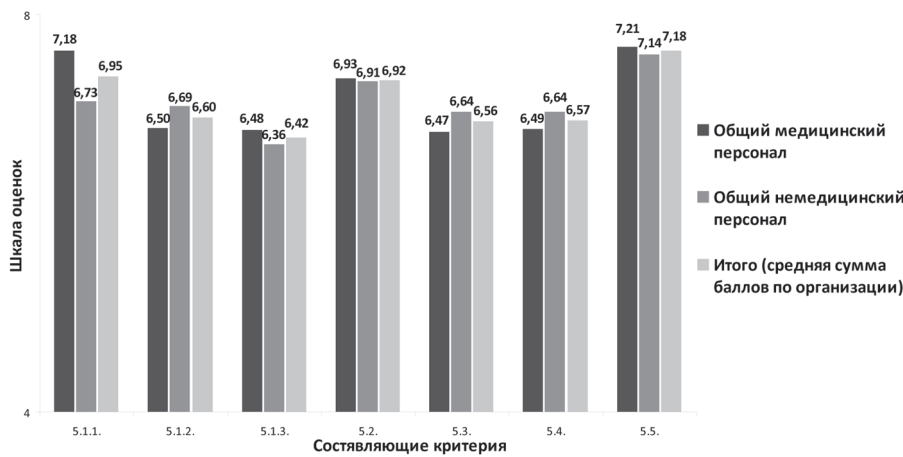


Рис. 3. Результаты экспертных оценок по критерию «Процессы, осуществляемые организацией».

Данный критерий включает информацию о том, как организация проектирует процессы, осуществляет менеджмент процессов и совершенствует их в целях реализации политики и стратегии, а также полного удовлетворения и создания ценности для своих потребителей и других заинтересованных сторон. В исследовании принимали участие общий медицинский персонал и немедицинский персонал, в каждый из которых входили три группы респондентов: заведующие отделами, компетентные специалисты и кадровый резерв. По итогам проведенной оценки деятельность ИДЦ по данному критерию можно охарактеризовать следующим образом. В ИДЦ документированы все основные процессы, документация постоянно анализируется и пересматривается, внедрена и действует система постоянного мониторинга основных процессов, получаемые результаты анализируются и сравниваются с поставленными целями и достижениями других медицинских учреждениях, существует система корректирующих действий, а также предупреждающие действия для отдельных процессов. В ИДЦ разработана и внедрена современная система управления документацией, регламентированная соответствующей документированной процедурой, а также все документы, необходимые для СМК. Вся документация доступна для заинтересованных сторон, периодически анализируется и пересматривается. Внедрены отдельные элементы электронного документооборота. Разработана и внедрена современная система управления записями, регламентированная соответствующей документированной процедурой. Большинство процессов обмена записями осуществляется на основе электронного документооборота. Документированная процедура по управлению записями периодически анализируется и пересматривается. В ИДЦ четко определены ответственность и полномочия руководителей и персонала в рамках СМК, включая уполномоченных по качеству в подразделениях, на развитие СМК выделяются достаточные средства. Ведется систематическая разработка элементов СМК в соответствии с планом, постоянная подготовка собственных специалистов по менеджменту качества из числа персонала ИДЦ. Регулярно проводятся занятия и семинары для руководителей и сотрудников всех профильных служб и отделов ИДЦ. Внедрена и действует единая локальная автоматизированная система бухгалтерского учета. Отработаны методики прогнозирования тенденций спроса на услуги. Принята программа развития ИДЦ и программа подготовки медицинских кадров. Проводится анализ удовлетворенности потребителей качеством предоставляемых услуг путем анкетирования. Документированы требования к содержанию и уровню подготовки сотрудников. Учитывается опыт ведущих медицинских учреждений страны.

В ИДЦ разработана и внедряется единая система закупок, регламентируемая разработанной документированной процедурой. Проводится анализ и учет поставщиков по критериям качества, надежности, цены, времени поставки и

др. Многие поставки осуществляются на условиях тендера. Управление закупками улучшается путём обмена информацией с партнерами. Периодически анализируется эффективность системы закупок, предпринимаются корректирующие и предупреждающие действия.

Разработана единая кадровая политика и программа обеспечения кадрами, результаты реализации которой анализируются и рассматриваются руководством. Принципы подбора, приема на работу и развития персонала отражены в документированных правилах, директивах и процедурах. Разработаны и реализуются единые процедуры оценки и аттестации персонала. Устойчиво функционирует система управления всеми элементами инфраструктуры и производственной средой. Подразделения системы полностью укомплектованы специалистами, квалификация которых периодически повышается. Работа осуществляется на основании долговременных планов деятельности. Имеется документированное описание важнейших процедур управления по основным элементам инфраструктуры и среды. Ведется мониторинг состояния основных показателей среды и объектов управления. Коррекция планов действий осуществляется ежегодно. Вопросы управления инфраструктурой и производственной средой отражены в стратегическом плане развития ИДЦ, осуществляется финансирование основных видов этих работ. Руководство ИДЦ понимает важность рассматриваемых вопросов и периодически анализирует проблемы управления в этой отрасли. Итоги работы ежегодно докладываются персоналу ИДЦ. Условия труда сотрудников и условия оказания медицинских услуг полностью соответствуют всем нормам и правилам. Проведена аттестация рабочих и учебных мест. Разработаны планы улучшения условий труда и обучения. Ведется пропаганда здорового образа жизни. В основном реализуется программа санаторно-курортного лечения и физкультурно-оздоровительных мероприятий. Осуществляется система мероприятий по подготовке сотрудников к действию в условиях ЧС, которая привязана к конкретным условиям. Реализуются мероприятия по обеспечению устойчивости объекта, по противодействию терроризму, по обеспечению личной безопасности и сохранности имущества ИДЦ. Для организации работы в этой области функционирует несколько подразделений и служб. Руководство ИДЦ рассматривает задачу обеспечения БЖД как важную, и взаимодействует в этой области с профсоюзными комитетами. В бюджете ИДЦ на эти цели выделены значительные финансовые ресурсы.

В ИДЦ разработана и внедрена комплексная система измерений и мониторинга процессов, которая охватывает все основные процессы. По всем процессам определены измеряемые показатели и методы их измерения и анализа. Назначены лица или подразделения, ответственные за проведение мониторинга. Получаемые результаты периодически анализируются и предпринимаются корректирующие и предупреждающие действия. Результаты сравниваются с результатами аналогичных медицинских учреждений. Разработана и внедрена комплексная система планирования процессов и деятельности профильных служб, которой охвачены все основные процессы ИДЦ. Планирование осуществляется на краткосрочную, среднесрочную и долгосрочную перспективы. Показатели регулярно измеряются, анализируются, сравниваются с поставленными целями и результатами работы аналогичных медицинских учреждений и служат основой для корректирующих и предупреждающих действий по улучшению деятельности. Система планирования постоянно совершенствуется.

В ИДЦ реализуется разработанный план регулярного проведения аудитов (проверок) большинства подразделений и процессов на основе разработанной документированной процедуры. Подготовлены и сформированы группы внутрен-

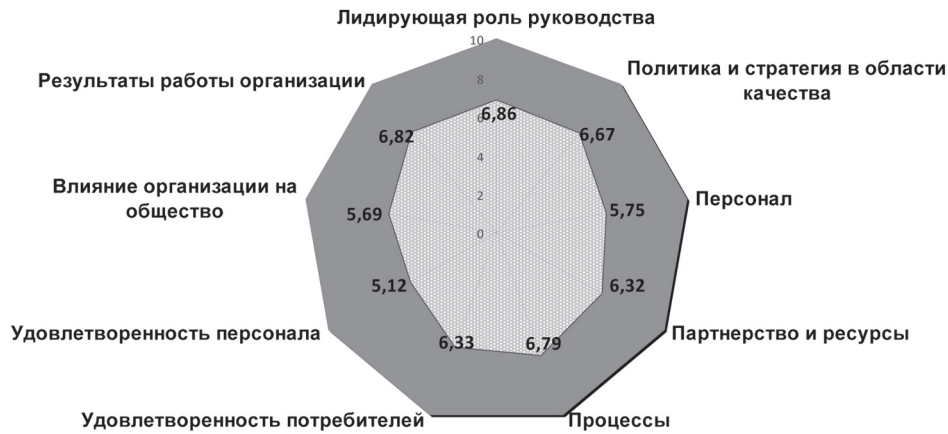


Рис. 4. Результаты самооценки организации по критериям премии Правительства РФ в области качества.

них аудиторов и специалистов по самооценке. Результаты аудитов регулярно анализируются руководством, на основе чего предпринимаются соответствующие корректирующие и предупреждающие действия по улучшению. Регулярно проводится самооценка отдельных подразделений и процессов по комплексным методикам. Результаты сравниваются с опытом аналогичных медицинских учреждений.

Документированная система корректирующих действий охватывает все основные процессы ИДЦ и периодически пересматривается. Разработана документированная процедура предупреждающих действий, охватывающая наиболее важные процессы. Ведется систематическая работа по улучшению деятельности по основным направлениям. В ИДЦ имеется общий документированный порядок разработки, согласования и утверждения новых медицинских услуг. В основу разработки положена желаемая модель компетентности врача. Все новые медицинские услуги проходят внутреннюю и внешнюю экспертизу качества.

В ИДЦ внедряется система маркетинговых исследований рынка медицинских, лечебно-диагностических услуг, рынка

оценкой, которая составила 6,79 (что соответствует 108,7 из 160 баллов).

В результате по итогам самооценки организация набрала 635 баллов из 1000 возможных. В целом результат является достаточно высоким, свидетельствующим о стремлении организации к деловому совершенству, может быть основанием для предоставления заявки на соискание премии и продолжения работы в данном направлении. По результатам самооценки деятельности ИДЦ были сформулированы рекомендации по 9 критериям премии Правительства РФ в области качества. В совокупности модель и критерии премии предлагают готовую стратегию развития медицинской организации, предполагающую создание эффективной системы управления на принципах постоянного совершенствования. В итоге организация получает универсальный инструмент, позволяющий сравнивать результаты деятельности организации по критериям премии с эталонными и результатами конкурентов, вовлекая медицинскую организацию в непрерывный процесс самосовершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маслов Д.В. Мировые премии по качеству: признание успеха // Маркетинг в России и за рубежом. – М., 2005. – №5. – С.108-120.
2. Маслов Д.В. От качества к совершенству. Полезная мо-

дель EFQM. – М.: Стандарты и качество, 2008. – 152 с.

3. Руководство для организаций-участников конкурса на соискание Премий Правительства РФ в области качества» 2010 года. – М.: Ростехрегулирование, ВНИИС, 2010. – с.

Информация об авторе: 664047, г. Иркутск, Байкальская, 109; тел. (3952) 211-243, e-mail: kniazuk@yandex.ru, Князюк Надежда Феофановна – к.м.н., заместитель главного врача.

© ГОРДИЕНКО В.П., КАПИТОНЕНКО Н.А., ВАХНЕНКО А.А. – 2010

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ В ОТДЕЛЬНО ВЗЯТОМ РЕГИОНЕ

В.П. Гордиенко¹, Н.А. Капитоненко², А.А. Вахненко²

(¹Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра онкологии, зав. – д.м.н., проф. В.П. Гордиенко; ²Дальневосточный государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. В.П. Молочный, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Капитоненко)

Резюме. Последние два десятилетия в жизни страны характеризуются резким сдвигом состояния здоровья населения с обратным развитием эпидемиологического перехода, определяемого значительным ростом смертности и существенным снижением рождаемости. В статье приведены основные показатели здоровья населения Амурской области в динамической последовательности за последние 10-20 лет с учетом влияния на них некоторых социальных факторов, не исключающих усиления психо-эмоционального стресса, лежащего в основе многих заболеваний.

Ключевые слова: прирост населения, здоровье, заболеваемость, смертность.

THE MAIN FEATURES OF THE MEDICO-DEMOGRAPHICAL SITUATION IN A SEPARATE REGION

V.P. Gordienko¹, N.A. Kapitonenko², A.A. Vakhnenko²

(¹Amur State Medical Academy, Blagoveschensk; ²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk)

Summary. Two recent decades in the life of the country are characterized by a rapid change in the public health with the reverse development of the epidemiological transition, determined by the significant increase of morbidity and significant reduction of birth

rate. In this paper are presented the main indices of the health of population, living in the Amur Region, according to the dynamic sequence of the last 10-20 years, taking into consideration the influence of some social factors, which do not exclude strengthening of the psychic emotional stress, the main reason of many diseases.

Key words: increase of population, health, morbidity, mortality.

Здоровье человека – это естественная, абсолютная и непреходящая ценность, являющаяся величайшим жизненным благом, основой и условием всего остального. Независимо от политической и экономической систем государства здоровье нации это не только один из важнейших элементов социального и экономического её развития, это главное условие существования и развития страны. Оказалось, что и в XXI веке категория «здоровье» не имеет окончательной и обнадеживающей информации и требует обсуждения [4].

С середины шестидесятых годов XX-го столетия под эгидой ООН, специалистов ЮНЕСКО и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводятся исследования, определяющие коэффициент жизнестойкости Мирового населения и учитывающие для этого свыше десятка показателей, среди которых выделяются сугубо медицинские: средняя продолжительность жизни, прирост населения, младенческая и детская смертность, заболеваемость, распространение генетических уродств и др. [3]. Ни одна страна в мире не получила отличной отметки в пятибалльной шкале оценки коэффициента жизнестойкости нации. Интересно, что в число «хорошистов» не попадают ни США, ни Япония, хотя способность их граждан к нормальной жизни, воспроизводству потомства не вызывает причин для беспокойства правящего класса. По мнению специалистов, страны, входящие в группу «двоечников», должны думать только о том, как бы лучше обустроить жизнь своих граждан и львиную долю бюджетов вкладывать в перспективные программы, отдачу от которых увидят только следующие поколения.

Современное состояние здоровья населения Амурской области и России в целом определяется демографическими коллизиями с беспрецедентным снижением рождаемости и увеличением смертности, приводящей к устойчивой депопуляции. Уровни заболеваемости превзошли все известные дореформенные показатели, что подтвердило существенное отставание в состоянии здоровья граждан Российской Федерации от развитых европейских стран [5].

С 1990 года население Амурской области уменьшилось на 19,1%, т.е. сократилось на 190,8 тыс. человек. Особенно заметное сокращение произошло в период 1995-2000 гг., когда ежегодное снижение численности населения находилось в пределах ~ 6%, причем в основном за счет людей трудоспособного возраста и моложе него (рис. 1). Определенную роль в этом негативном процессе сыграл и миграционный показатель, который в последние два десятилетия имел отрицательный усредненный ежегодный баланс (-4,3 на 1000 человек населения).

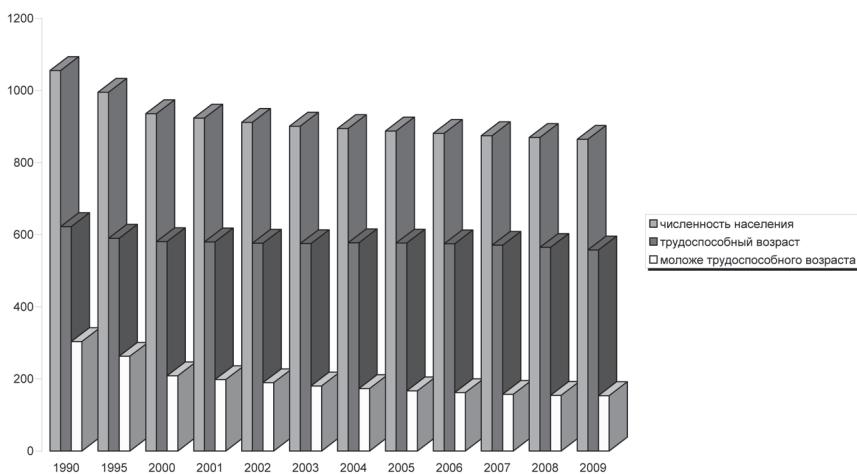


Рис. 1. Показатели численности населения Амурской области (тыс. чел.).

Естественный прирост населения в Амурской области, складывающийся из разницы числа родившихся и умерших (-2,2 в 2009 г. на 1000 населения), как и по России в целом, характеризует неблагополучие в состоянии общественного

здоровья и в решении задач демографического кризиса в изучаемом регионе [6].

Важнейшими показателями, определяющими уровень организации и качество медицинской помощи населению на любой территории, являются показатели его заболеваемости. Ежегодно в области регистрируется 600 с лишним тысяч заболеваний с впервые в жизни установленным диагнозом. Необходимо отметить, что, несмотря на снижение числа заболевших за последние 20 лет, количество впервые заболевших неуклонно растет. Если в 1995 году их было 49916,9 на 100000 населения, то в 2008 – 71124,4. В структуре первичной заболеваемости лидируют болезни органов дыхания, за которыми следуют болезни кожи и подкожной клетчатки, мочеполовой системы, инфекционные и паразитарные болезни, а также болезни органов пищеварения. Рассматривая темпы прироста уровней первичной заболеваемости в период 1995-2008 гг. следует отметить наиболее высокие их значения при патологии эндокринной системы (3,9 раза), болезнях крови и кроветворных органов (3,0 раза), органов пищеварения (2,4 раза) и системы кровообращения (2,1 раза).

На уровне снижения заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями крайне негативно выглядят показатели социально опасных и социально значимых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция, злокачественные новообразования (ЗНО), алкоголизм и наркомания).

Динамика заболеваемости среди этих классов болезней характеризуется постоянно увеличивающимся числом заболевших, так ЗНО с 259,8 на 100000 населения в 1998 году выросли до 304,4 в 2008 году. Аналогичная ситуация с туберкулезом (124,2 – 1998 г.; 157,2 – 2008 г.) и с ВИЧ-инфекцией (0,1 – 1998 г.; 2,8 – 2008 г.).

Таким образом, уровень общей заболеваемости во всех классах болезней наряду с высоким уровнем смертности среди них имеют тенденцию к росту во всех возрастных группах населения и во многом определяют состояние общественного здоровья на территории Амурской области.

Цифры общей смертности от всех причин показывают постоянное увеличение числа умерших до 2004 года с последующим их уменьшением, которое, однако, не становится ниже показателей 2000-го года (рис. 2). В структуре причин смертности на первом месте болезни органов кровообращения (51,1%), на втором – несчастные случаи, травмы и отравления (17,4%) и на третьем месте – новообразования (10,8%). Очень тревожной остается тенденция к росту так называемых «избыточных смертей» (по отношению к западной модели), особенно среди мужчин в возрасте 20-49 лет, т.е. менее

уязвимой в обычных условиях части населения. Число «избыточных смертей» активно пополняют в последние годы и женщины, что является существенным неблагоприятным прогностическим признаком в улучшении демографической ситуации [2].

К основным причинам подобных смертей относятся убийства, самоубийства и отравления алкоголем, затронувшие все возрастные группы населения, не обйдя даже детей (рис. 3). На территории области в 2008 году число жертв, связанных с выше перечисленной «триадой» внешних воздействий, представлено 51,7% от всех умерших по основным классам неестественных и насильственных причин ухода из жизни, и вместе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы они составили ~ 80% от всех смертей. Характерно, что смертность от этих причин не только выше, чем

на Западе, но и моложе. Особенно высоким остается уровень самоубийств на 100000 населения (56,2), за которым следуют случайное отравление алкоголем (49,0) и убийства

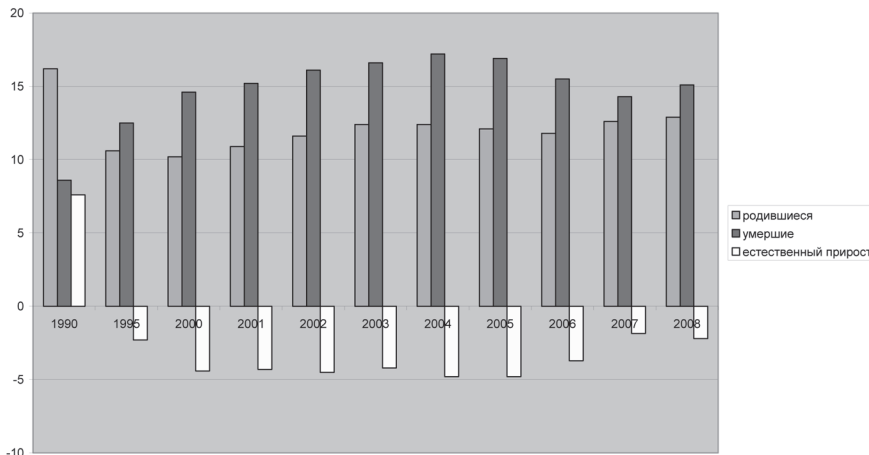


Рис. 2. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения на 1000 человек населения в Амурской области.

(30,8). Относительное снижение в последние годы показателей смертности от самоубийств нивелируется общей тенденцией к увеличению летальности от отравлений алкоголем и убийств, что дает возможность предположить некую утрату моральных стимулов к жизни у этой категории населения.

Мужчины уходят из жизни почти в пять раз чаще, чем женщины. По определению ВОЗ уровень 20 суицидов на 100000 населения в год считается критическим, тогда как в России эта цифра превышает «40», а в некоторых регионах – 120-180 завершённых самоубийств. Это не что иное, как бег к смерти. По образному выражению академика И.П. Павлова – «великая печаль русской жизни». Смертность превышает рождаемость на 15% (рис. 2).

Наиболее чувствительным индикатором состояния общества является младенческая смертность, отражающая качество здоровья родителей, уровень здравоохранения и роль государства в регуляции неблагоприятных факторов жизни. По данным ВОЗ по этому показателю Россия находится в шестом десятке стран мира. В Амурской области за последние 20 лет самые высокие значения этого показателя зарегистрированы в 1999 году (28,8‰), когда в некоторых районах он доходил до 20,2‰-58,0‰. В структуре ведущих причин смертности новорожденных преобладают состояния, возникшие в перинатальном периоде (48,1‰), и врожденные пороки развития (15,4‰).

Основными причинами детской смертности являются инфекционные и паразитарные болезни, эндокринная патология, сердечно-сосудистые заболевания, болезни крови, мочеполовой системы и органов дыхания. Высокой остается и материнская смертность, превышающая общероссийские показатели, которые, в свою очередь, в 10 раз выше, чем в Швейцарии и в 6 раз – чем в США.

В основе нынешней неблагоприятной ситуации со смертностью населения лежат факторы, имеющие устойчивый и долговременный характер, – необратимая патология современных поколений россиян и общее ухудшение генофонда населения (рост генетического груза). Они означают, что в наступившем XXI веке нет оснований ожидать быстрого перелома к лучшему – мы вошли, по-видимому, в период стагнации.

Уровень смертности населения адекватно отражается и в показателях ожидаемой продолжительности жизни (ПЖ) при рождении, которая у амурчан в 2008 году составила 63,5 года (РФ-67,9), причем у женщин она была выше (70,0; РФ-74,2), чем у мужчин (57,8; РФ – 61,8). В сравнении с 1992 годом (67,9; РФ – 69,2) к 2009 году средняя продолжительность жизни не достигла прежнего уровня, но прослеживается тенденция к её увеличению за последние 10 лет, хотя, по-прежнему, раз-

рыв между мужчинами и женщинами по продолжительности жизни остается катастрофическим (12,2; РФ – 12,4). Такой разницы нет ни в одной цивилизованной стране мира!

Не следует забывать, что определение «здоровье» включает в себя и реальную возможность и способность выполнять одну из главных задач, поставленных перед человечеством природой, – восполнять генофонд нации не только за счет снижения смертности, но и за счет увеличения коэффициента рождаемости [1], который должен быть не ниже 2,2-2,3 детей (среднее число рождений у одной женщины условного поколения). На изучаемой территории данный показатель был наиболее близок к «идеалу» в 1990 году (2,178), но к 2009 году он стал равен 1,515 рождений, что, к сожалению, обеспечивает уверенное сокращение населения при сколь угодно

малой смертности (рис. 2). Причиной падения рождаемости является снижение уровня и качества жизни, т.к. до трети амурчан живут в крайней бедности с доходами значительно

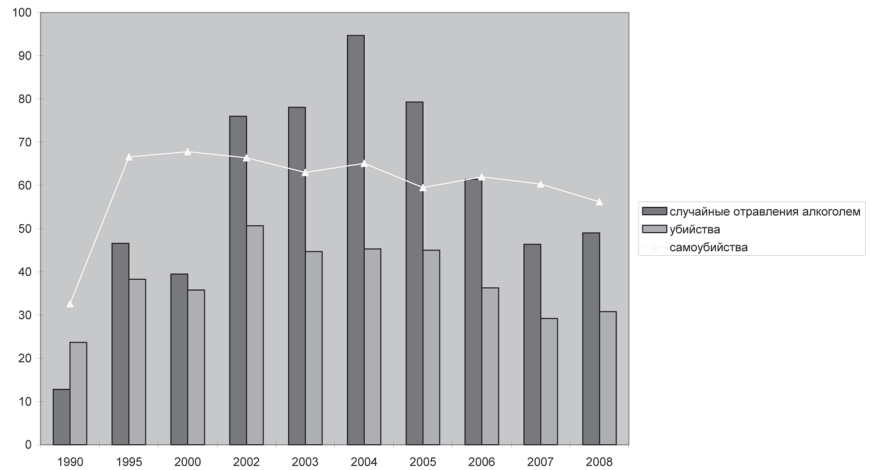


Рис. 3. Смертность по отдельным классам причин на 100 тыс. населения.

ниже прожиточного минимума. Изменилось и отношение молодых семей к рождению первого ребенка, которое откладывается до «лучших времен». В 2008 году на территории области родилось 11218 детей и сделано 13759 аборт (2005 г. – 21440 на 10659 родившихся). Число регистрируемых браков увеличилось до 7359, но в то же время 5062 брачных союза в этом же году распались, не просуществовав и 5 лет.

Проведенный анализ основных статистических показателей демографической ситуации в отдельно взятом регионе позволяет сделать выводы о неблагоприятных тенденциях их динамического развития на протяжении последних 20 лет, что обусловлено целым рядом социально-экономических факторов, которые, в свою очередь, в достаточной мере свидетельствуют о серьезном неблагополучии в формировании здоровья населения Амурской области и являющихся основной причиной устойчивой депопуляции.

Для решения негативных последствий проводимых в стране реформ необходимо разработать целый комплекс мероприятий, связанных с укреплением материально-технического обеспечения учреждений здравоохранения, проведением реорганизации оказания медицинской помощи населению на уровне первичного звена с изменением порядка его финансирования, что, в свою очередь, позволит снизить заболеваемость и смертность, особенно в трудоспособном возрасте и даст возможность существенно повысить ожидаемую продолжительность жизни, которая является одним из интегральных показателей состояния здоровья общества наряду с занятостью, уровнем доходов, социальной защитой, жилищными условиями и образованием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронштейн А.С., Ривкин В.Л., Карташов В.Б. Еще раз к вопросу о продолжительности жизни россиян // Международный медицинский журнал. – 1998. – №7. – С.648-650.
2. Величковский Б.Т. Патогенетическое обоснование медицинских и социальных приоритетов улучшения здоровья населения России // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. №4. – С.337-347.
3. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Яковлева Т.П. Современная медико-демографическая ситуация в России // Медицина

труда и промышленная экология. – 2005. – №5. – С.1-8.

4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-й пересмотр (МКБ-10) – Женева: ВОЗ, 1995. – Т. 1 (ч. 1). – 698 с.
5. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2002 г. Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2002 (Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, № 97).
6. Российский статистический ежегодник-2009: стат.сб. / Росстат. – М., 2009. – 795 с.
7. Амурская область в цифрах: Краткий статистический сборник / Амурстат. – Благовещенск, 2009. – 436 с.

Информация об авторах: 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Ленина, 153, кв. 13, тел. (416-2) 44-65-93, e-mail: lena@amur.ru, Гордиенко Виктор Петрович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Капитоненко Николай Алексеевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Вахненко Александр Артурович – аспирант.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© ТИМИН М.В. – 2010

ОЦЕНКА ПОЛОВОГО И ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДЕ КИРОВЕ

М.В. Тимин

(Кировская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.В. Шешунов, кафедра факультетской хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Никитин)

Резюме. Цель работы явилась оценка уровня полового и физического развития подростков, проживающих в г. Кирове. Обследовано 200 подростков в возрасте от 15 до 16 лет. Исследовали антропометрические показатели, уровень биологической зрелости и половых гормонов. В результате работы установлено, что уровень полового и физического развития у подростков в возрасте 15-16 лет зависит от возраста и типа телосложения.

Ключевые слова: подростки, половое развитие

ESTIMATION OF SEXUAL AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF TEENAGERS LIVING IN THE CITY OF KIROV

M.V. Timin

(Kirov State Medical Academy, Russia)

Summary. The level of sexual and physical development of teenagers, living in the city of Kirov has been studied. 200 males at the age from 15 to 16 years have been examined. Anthropometrical indices, level of biological maturity and sexual hormones have been studied. It has been concluded that level of sexual and physical development of teenagers at the age of 15-16 years depends on the age and constitution type.

Key words: teenagers, sexual development.

Изучение физического и полового развития детей разных возрастных групп является одним из ведущих направлений современной медицинской науки и практического здравоохранения [4]. Для объективной оценки состояния здоровья детей разных возрастных групп необходимо пользоваться региональными нормативами показателей физического и полового развития, разработанными на основе результатов массового обследования, так как воздействие местных климато-географических, эндемических, экологических и социально-бытовых факторов существенно влияет на параметры физического и полового развития, делая их отличными от указанных показателей у лиц, проживающих в других регионах [4,8]. Нами впервые было проведено исследование полового и физического развития подростков в возрасте 15 и 16 лет, проживающих в г. Кирове.

Цель исследования: оценить уровень полового и физического развития подростков, проживающих в г. Кирове.

Материалы и методы

Было обследовано 200 лиц мужского пола в возрасте от 15 до 16 лет (в возрасте 15 лет – 100, в возрасте 16 лет – 100 подростков). Для определения точного возраста обследуемых и формирования соответствующих возрастных когорт были использованы годовые интервалы.

У наблюдаемых подростков исследовались следующие показатели: 1) главные антропометрические параметры с составлением перцентильных таблиц; 2) измерение наружных половых органов, определение возраста пробуждения либидо и возраста появления первых ночных поллюций, частоты выявления и степени выраженности вторичных половых признаков; 3) исследование уровней половых гормонов в сыроворотке крови.

Измерение роста (см), массы тела (кг), окружности грудной клетки (см) проводили общепринятыми методами. Гармоничность развития определяли по разнице «коридоров» перцентильных шкал, составленных для роста, массы тела и окружности грудной клетки. Гармоническим (нормальным) считали вариант, при котором значения исследуемых параметров находились в одном и том же или в двух соседних интервалах. При разнице интервалов, равной двум, развитие оценивали как дисгармоническое, а при разнице более чем в два интервала – как резко дисгармоническое. Определение соматотипа осуществляли по схеме, предложенной Дороховым Р.Н. и Бахрахом И.И. (1976), согласно которой выделяют три типа телосложения: мезосоматический, микросоматический и макросоматический. Распределение каждой возрастной когорты по группам в зависимости от типа телосложения проводили по сумме «коридоров» перцентильных шкал, полученных для роста, массы тела и

окружности грудной клетки. Измерение наружных половых органов проводили в соответствии с рекомендациями Ерохина А.П. и Воложина С.И. (1995). Путём анонимного опроса с использованием анкет выясняли возраст пробуждения полового влечения (либидо) и возраст появления первых ночных поллюций. Вместе с тем, у обследуемых подростков определяли частоту выявления (процент) и степень выраженности (балл) вторичных половых признаков по методике Максимовой М.В. с соавт. (1976), учитывая рост волос на лобке (Р), оволосение подмышечных впадин (Ах), рост волос на лице (F), рост щитовидного хряща (L) и изменения тембра голоса (V).

Взятие крови для исследования уровней половых гормонов (фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, тестостерона) в сыворотке методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводили у в одно и то же время суток в одинаковых условиях (с 8 до 9 часов, натощак), что является важным в связи с наличием биоритмов в функционировании эндокринной системы.

Цифровой материал исследований обрабатывали на персональном компьютере с определением среднеарифметической величины (M) и среднеквадратической ошибки (m). Значимость различий между сравниваемыми величинами (P) определяли по таблице Стьюдента-Фишера.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что у большинства наблюдаемых подростков, проживающих в г. Кирове, констатировалось гармоническое развитие (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 80,0 и 65,0%). Вместе с тем, у наблюдаемых подростков нередко выявлялись признаки дисгармонического развития (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 16,0 и 28,0%) и резко дисгармонического развития (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 4,0 и 7,0%).

Мезосоматический тип телосложения тоже выявлялся у большинства наблюдаемых нами подростков (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 63,0 и 70,0%). Микросоматический тип телосложения у подростков обнаруживался реже (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 23,0 и 20,0%), а макросоматический – ещё реже (в возрасте 15 и 16 лет – соответственно в 14,0 и 10,0%).

Принимая во внимание то, что состояние физического развития является критерием, объективно отражающим морфофункциональные свойства организма, мы сочли необходимым провести сравнительную оценку антропометрических параметров и показателей полового развития у подростков, имеющих разные типы телосложения. Так, у наблюдаемых подростков в возрасте 15 и 16 лет, имеющих микросоматический тип телосложения, регистрировались низкие показате-

ли физического развития, а у подростков в возрасте 15 и 16 лет с макросоматическим типом телосложения – высокие показатели по сравнению с этими показателями у подростков соответствующего возраста, имеющих мезосоматический тип телосложения. Исследования показали, что частота и

Таблица 2

Частота выявления и степень выраженности вторичных половых признаков у подростков в возрасте 16 лет с разным соматотипом (M±m)

Показатели	мезосоматотип, n=70	микросоматотип, n=20	макросоматотип, n=10
P: частота выявления, % степень выраженности, балл	97,1 1,73±0,05	95,6 1,59±0,07	100 2,30±0,20*
Ах: частота выявления, % степень выраженности, балл	97,1 1,87±0,08	86,9 1,67±0,15	100 2,00±0,31
F: частота выявления, % степень выраженности, балл	64,3 1,58±0,10	45,0 1,33±0,06*	100 1,60±0,10
L: частота выявления, % степень выраженности, балл	98,6 1,33±0,02	90,0 1,33±0,06	100 1,50±0,10
V: частота выявления, % степень выраженности, балл	100 1,51±0,02	90,0 1,55±0,22	100 1,60±0,10

степень выраженности вторичных половых признаков у наблюдаемых подростков тоже зависели не только от возраста, но и от типа телосложения. Степень выраженности вторичных половых признаков Р, Ах и F у 15-16-летних подростков с макросоматическим типом телосложения оказалась более высокой (p<0,05), чем у подростков того же возраста, имеющих микросоматический и мезосоматический типы телосложения (табл. 1,2).

Проведенные исследования позволили установить, что у подростков в возрасте 15 и 16 лет с разным соматотипом выявлялись неодинаковые уровни половых гормонов в сыворотке крови (табл. 3,4). Так, у подростков в возрасте 15 лет

Таблица 3

Уровни половых гормонов в сыворотке крови у подростков в возрасте 15 лет с разным соматотипом (M±m)

Показатели	мезосоматотип, n=63	микросоматотип, n=23	макросоматотип, n=14
ФСГ, мЕд/л	2,66±0,03	2,54±0,04	2,60±0,04
ЛГ, мЕд/л	2,65±0,03	2,65±0,03	2,70±0,09
Пролактин, мЕд/л	155,48±1,72	146,63±3,16*	162,11±2,74*
Тестостерон, нг/мл	3,89±0,06	3,74±0,07	4,02±0,16

с микросоматическим типом телосложения констатировался низкий уровень (p<0,05) пролактина, а у подростков того же возраста с макросоматическим типом телосложения – высокий уровень (p<0,05) пролактина по сравнению с содержанием этого гормона в сыворотке крови 15-летних подростков с мезосоматическим типом телосложения. Существенных сдвигов уровней фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови у 15-летних подростков с микросоматическим и макросоматическим типами телосложения не обнаруживалось. У 16-летних подростков с микросоматическим типом телосложения, по сравнению с подростками того же возраста, имеющими мезосоматический и макросоматический типы телосложения, регистрировался низкий уровень тестостерона в сыворотке крови (p<0,05). Однако уровни других половых гормонов в сыворотке крови у подростков в возрасте 16 лет с микросоматическим типом телосложения существенно не отличались от таковых у подростков того же возраста с мезосоматическим типом телосложения.

Сопоставление результатов собственных исследований с данными литературы свидетельству-

Таблица 1
Частота выявления и степень выраженности вторичных половых признаков у подростков в возрасте 15 лет с разным соматотипом (M±m)

Показатели	мезосоматотип, n = 63	микросоматотип, n = 23	макросоматотип, n = 14
P: частота выявления, % степень выраженности, балл	98,4 1,53±0,03	85,0 1,41±0,11	100 2,14±0,23*
Ах: частота выявления, % степень выраженности, балл	95,2 1,57±0,05	75,0 1,55±0,12	100 1,93±0,23
F: частота выявления, % степень выраженности, балл	64,3 1,17±0,03	25,0 1,10±0,10	85,7 1,42±0,18*
L: частота выявления, % степень выраженности, балл	96,8 1,16±0,03	95,6 1,13±0,09	92,8 1,38±0,08*
V: частота выявления, % степень выраженности, балл	100 1,21±0,03	86,9 1,10±0,06	100 1,36±0,08

Примечание здесь и далее: «*» - p < 0,05.

Таблица 4
Уровни половых гормонов в сыворотке крови у подростков в возрасте 16 лет с разным соматотипом (M±m)

Показатели	с мезосоматотипом, n = 70	с микросоматотипом, n = 20	с макросоматотипом, n = 10
ФСГ, мЕд/л	2,76±0,03	2,64±0,08	2,96±0,13
ЛГ, мЕд/л	3,07±0,04	2,96±0,08	2,87±0,12
Пролактин, мЕд/л	166,83±3,65	150,54±8,70	163,14±9,25
Тестостерон, нг/мл	4,11±0,05	3,84±0,06*	4,06±0,15

ет о том, что у наблюдаемых нами подростков в возрасте 15 и 16 лет констатировались отличия ряда параметров физического и полового развития от этих показателей у ровесников из других городов. Так, у подростков, проживающих в г. Кирове, регистрировалась пониженная масса тела при более высоких показателях окружности грудной клетки, по сравнению с этими показателями у подростков соответствующего возраста из г. Москвы и в целом по России [1,3,6,7]. Кроме того, у наблюдаемых нами подростков отмечалось

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартинчик А.Н., Батулин А.К. Рост и масса тела детей России по данным поперечного исследования 1994-1996 гг. // Гигиена и санитария. – 2000. – №1. – С.68-71.
2. Плехова Е.И. Задержка полового развития мальчиков. – М., 2000. – 112 с.
3. Прусов П.К. Максимальная скорость роста у мальчиков-подростков в Москве // Педиатрия. – 1993. – №3. – С.23-25.
4. Рахманова Р.С., Генрих К.Р. О мерах по совершенствованию медицинской помощи подросткам // Гигиена и санитария. – 1989. – №1. – С.71-73.
5. Прусов П.К. Оценка и прогнозирование массо-

запаздывание появления и меньшая степень выраженности отдельных вторичных половых признаков, пониженные уровни фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в сыворотке крови по сравнению с этими показателями у подростков соответствующего возраста, проживающих в г. Москве и г. Санкт-Петербурге [2,5,6]. Выявленные отличия обусловлены, по нашему мнению, особенностями физического и полового развития подростков в возрасте 15 и 16 лет, проживающих в условиях г. Кирова, что подтверждает необходимость разработки местных возрастных нормативов этих показателей.

Таким образом, проведенное комплексное исследование позволило получить представление о возрастных особенностях показателей полового и физического развития у практически здоровых подростков в возрасте 15 и 16 лет, проживающих в г. Кирове. В когорте наблюдаемых 15- и 16-летних подростков выявлялись возрастные особенности антропометрических показателей, биологической зрелости и гормонального статуса. Данные, полученные при анализе результатов исследований, позволяют утверждать, что уровень полового развития у подростков в возрасте 15 и 16 лет зависит в большей мере от соматотипа.

ростового соотношения у мальчиков в процессе полового созревания // Гигиена и санитария. – 1990. – №2. – С.21-24.

6. Прусов П.К. Оценка темпов полового созревания мальчиков // Педиатрия. – 1990. – №8. – С.89-90.

7. Уланова Л.Н., Сычёва Е.К., Ермолаева Т.В. и др. Состояние здоровья школьников Воронежа за 30 лет (1966-1997 гг.) // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №1. – С.9-11.

8. Ямпольская Ю.А. Научные основы стандартизации исследований и оценки физического развития детей и подростков в России // Российский педиатрический журнал. – 1999. – №5. – С.10-13.

Информация об авторах: 610020, г. Киров, ул. К. Либкнехта, д. 13, кв.53, раб. тел.: (8332) 23-42-01, e-mail: mihail.timin@rochta.ru, Тимин Михаил Викторович – доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, к.м.н.

© РОДЫГИНА С.Н., ТУЛЯКОВА О.В., СИЗОВА Е.Н. – 2010

ЗАВИСИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ АЭРОТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ

С.Н. Родыгина¹, О.В. Тулякова¹, Е.Н. Сизова²

(¹Вятский государственный гуманитарный университет, и.о. ректора – д.и.н., проф. В.Т. Юнгблюд, кафедра медико-биологических дисциплин, зав. – к.б.н., доцент Ю.С. Мясников; ²Вятский социально-экономический институт, ректор – д.э.н., проф. В.С. Сизов, кафедра медико-биологических дисциплин, зав. – д.б.н., проф. Е.Н. Сизова)

Резюме. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт с целью изучения особенностей перинатального анамнеза и состояния здоровья новорожденных, матери которых проживают в районах с повышенной аэротехногенной нагрузкой (автомобильный транспорт). Выявлено, что повышенная аэротехногенная нагрузка отрицательно влияет на характер течения беременности и родов, чаще встречаются экстрагенитальные инфекции, угроза прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод и экстренное кесарево сечение. Это влияние более выражено при беременности плодом мужского пола, что объясняется его большей чувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов. У новорожденных мальчиков ниже группа здоровья.

Ключевые слова: перинатальный анамнез, новорожденные, аэротехногенное загрязнение.

RELATIONSHIP BETWEEN AEROTECHNOGENIC POLLUTION OF ENVIRONMENT AND CONDITION OF FETUS AND HEALTH OF NEWBORNS

S.N. Rodigina¹, O.V. Tulyakova¹, E.N. Sizova²

(¹Vyatka State University of Humanities; ²Vyatka Social and Economic Institute)

Summary. A retrospective analysis of outpatient medical records has been carried out in order to study the features of perinatal anamnesis and level of health of newborns, whose mothers live in the areas of high aerotechnogenic stress (auto transport). It has been revealed that the increased aerotechnogenic stress adversely affects the course of pregnancy and delivery, the cases of extragenital infections become more frequent, as well as threat of miscarriage, premature discharge of the amniotic fluid and emergency cesarean section. Such an effect is more apparent in the pregnancy with the male fetus, because of its higher sensitivity to the adverse factors. Newborn males belong to a group of decreased health level.

Key words: perinatal anamnesis, newborns, aerotechnogenic pollution

В современной физиологии и медицине все больше внимания уделяется изучению влияния неблагоприятных фак-

торов окружающей среды любого происхождения и различной, в том числе малой, интенсивности на состояние плода

и здоровье новорожденных, а также на репродуктивное здоровье женщин, что убедительно показано в ряде исследований, проведенных в различных регионах России [6,7,10,11]. Воздействие вредных факторов определяется силой и длительностью контакта с ними организма женщины во время всех периодов гестации, что во многом предопределяет степень ущерба здоровью будущего ребенка [7]. Установлено [12], что значимость фактора «территория проживания» занимает второе место после фактора «осложненное течение беременности». В тоже время риск осложнений беременности (гестоз, невынашивание, плацентарная недостаточность, аномалии родовой деятельности) тем выше, чем дольше беременная женщина остается в контакте с вредными химическими соединениями [7,8,11,15]. Согласно Liu Shiliang и соавт. [15] преждевременные роды связаны с повышенной концентрацией SO₂ и CO₂, особенно в течение последнего месяца беременности. Другие исследователи [4] указывают на высокий риск (61%) патологии беременности и родов матерей, проживающих в зоне автодорог. В г. Кирове данная проблема изучена недостаточно.

Цель работы: изучить особенности перинатального анамнеза и состояние здоровья новорожденных, матери которых проживают в районах г. Кирова с повышенной аэротехногенной нагрузкой (автомобильный транспорт).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт учетной формы № 112-У «История развития ребенка» и 026/у «Медицинская карта ребенка». Из общей генерации (n=586) сделана выборка 148 детей, из которых группы влияния составили 43 девочки и 36 мальчиков, проживающих в относительно самом загрязненном районе, а также группы контроля – 35 девочек и 34 мальчика, проживающих в относительно самом чистом районе г. Кирова.

Материалы статистически обработаны с использованием программы Microsoft Excel. Сравнение выборок проведено с использованием t-критерия Стьюдента, различия считали значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Вывод о разделении районов на условно «грязный», т.е. с высокой аэротехногенной нагрузкой, и условно «чистый» – с низкой сделан на основании анализа результатов исследований экологов г. Кирова [1, 13], при котором вычислено девять показателей (табл. 1).

Индексы чистоты атмосферы в модели Бланка-Де Слувера

Показатели аэротехногенной обстановки (M±m) в районах с высокой и низкой аэротехногенной нагрузкой г. Кирова

Показатели аэротехногенной обстановки районов	высокая (n=10)	низкая (n=6)
Индекс чистоты атмосферы в модели Ле Бланка-Де Слувера (усл. ед.)	8,2±2,8	4,0±0,1
Индекс чистоты атмосферы в нормализованной модели (усл. ед.)	13,5±0,5	5,0±0,1*
Суммарный показатель загрязнения почв (баллы)	16,5±2,8	25,0±0,1*
Индекс общей токсичности тяжелых металлов в пересчете на биологический эквивалент свинца (усл. ед.)	2,61±0,1	5,51±1,34*
Содержание в снеге сульфатов (мг/л)	4,38±0,1	11,2±0,6*
Содержание в снеге соединений азота (мг/л)	0,46±0,03	0,68±0,1
Индекс общей автотранспортной нагрузки на атмосферу (усл. ед.)	75,0±0,1	191,7±20,1*
Индекс общей автотранспортной нагрузки с учетом рельефа (усл. ед.)	104,0±10,6	298,3±34,2*
Индекс общей автотранспортной нагрузки с учетом числа перекрестков (усл. ед.)	130,0±13,3	400,0±38,7*

Примечание: * – различия с районом с высокой аэротехногенной нагрузкой значимы, p<0,05.

и в нормализованной модели вычислены на основе токсикофобности различных видов лишайников, в том числе с учетом нормализованных оценок степени покрытия. Суммарный показатель загрязнения почв тяжелыми металлами определен по эколого-геохимическим картам почв г. Кирова, составленным на основе полуколичественного спектрального (спектрограф ДФС-8) и рентгеноспектрального (прибор АРФ-6м) анализов. Индекс общей токсичности тяжелых металлов вычислен по их концентрации в листьях клена ясенелистного в пересчете на биологический эквивалент свинца. Содержание сульфатов определено с помощью химического анализа трехкратных заборов проб снегового покрова в 54 точках г. Кирова. Индексы общей автотранспортной нагрузки на атмосферу рассчитаны по формуле: количество машин/часхL трассы с учетом рельефа и числа перекрестков соответственно.

Выявлено, что в районах с максимальной автотранспортной нагрузкой находятся зоны повышенного загрязнения почвы, снегового покрова, воздуха. Следовательно, в г. Кирове автотранспорт играет ведущую роль в формировании загрязненных районов, и такое выделение экологически оправдано [14].

В 2007-2008 гг. вывод о разделении районов г. Кирова на условно «чистый» и условно «грязный» проведен в соответствии с данными Кировского областного центра охраны окружающей среды и природопользования. Специализированная инспекция аналитического контроля использовала приборы: газоанализаторы «Палладий-3» и универсальный ГАНК-4, пробоотборное устройство ПУЗЭ/12, а также фильтры АФА-ВП-10 и АФА-ХП-20. Выделены районы, контрастные по степени загрязненности атмосферного воздуха, среди которых Центральный район отнесен к наиболее напряженным по

Таблица 2

Частота астмоподобных симптомов по опроснику ISAAC у школьников 13-14 лет г. Кирова (в %) по И.В. Попова и соавт. (2010) с изменениями

Астмоподобные симптомы	Районы г. Кирова	
	Центральный	Юго-западный
Свистящее дыхание когда-либо	24,4±0,8	19,2±0,6*
Свистящее дыхание за последний год	12,8±0,6	4,6±0,3*
Частота приступов свистящего дыхания	от 4 до 12	2,1±0,2
	более 12	0,7±0,03*
Наличие одышки при физической нагрузке	16,2±0,5	5,4±0,3*
Наличие сухого, не связанного с простудой, кашля по ночам	16,0±0,2	6,1±0,3*

Примечание: * - различия между районами значимо, p<0,05.

загрязняющим веществам в воздухе, а Юго-западный район – к ограниченно благоприятной зоне.

Таблица 1

Согласно И.В. Поповой и соавт. [9] частота астмоподобных симптомов у подростков 13-14 лет Центрального района было значимо выше, чем Юго-западного (табл. 2). Исследование проведено на основе программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). В настоящее время отмечается реальное увеличение распространенности астмы в детском и подростковом возрасте, причины которого пока не ясны. Связь астмы с бронхиальной гиперреактивностью и атопией, а также со степенью загрязнения среды указывают на возможную роль урбанизации. Следовательно, выделение районов с относительно высокой и низкой аэротехногенной нагрузкой экологи-

Таблица 3
Перинатальный анамнез девочек и мальчиков, в том числе в районах с повышенной аэротехногенной нагрузкой (автомобильный транспорт) – группа влияния и со сниженной – группа контроля

Перинатальный анамнез	Девочки				Мальчики				Группа влияния, n=54		Группа контроля, n=54			
	Всего, n=108				Всего, n=108				M±m, %		M±m, %			
	п	ранг	M±m, %	п	ранг	M±m, %	п	ранг	M±m, %	п	M±m, %	п		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Беременность:														
неосложненная	49	-	45,4±4,8	19	35,2±6,5	30	55,6±6,8	60	-	55,6±4,8	24	44,4±6,8	36	66,7±6,4
осложненная	59	-	54,6±4,8	35	64,8±6,5 ^а	24	44,4±6,8 ^б	48	-	44,4±4,8	30	55,6±6,8	18	33,3±6,4 ^а
Виды осложненного течения беременности:														
инфекции	36	1	33,3±4,5	23	42,6±6,7	13	24,1±5,8 ^в	20	2	18,5±3,7 ^г	14	25,9±5,9	6	11,1±4,3 ^д
угроза прерывания	18	2	16,7±3,6	9	16,7±5,1	9	16,7±5,1	23	1	21,3±9	16	29,6±6,2	7	12,9±4,5 ^д
анемия беременных	12	3	11,1±3,0	5	9,3±3,9	7	12,9±4,5	11	3	10,2±2,9	5	9,3±3,9	6	11,1±4,3
гестоз	9	4	8,3±2,7	6	11,1±4,3	3	5,6±3,1	7	4	6,5±2,4	3	5,6±3,1	4	7,4±3,6
ПН	8	5	7,4±2,5	5	9,3±3,9	3	5,6±3,1	4	6	3,7±1,8	3	5,6±3,1	1	1,9±1,8
токсикоз	3	6	2,8±1,6	3	5,6±3,1	0	0,0±0,0	5	5	4,6±2,0	4	7,4±3,6	1	1,9±1,8
многоводие	0	7	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	7	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Роды:														
неосложненные	60	-	55,6±4,8	28	51,9±6,8	32	59,3±6,7	72	-	66,7±4,6	33	61,1±6,6	39	72,2±6,1
осложненные	48	-	44,4±4,8	26	48,1±6,8	22	40,7±6,7	36	-	33,3±4,6 ^е	21	38,9±6,6 ^е	15	27,8±6,1 ^а
Виды осложнений родовой деятельности (РД):														
слабость РД	14	1	12,9±3,2	10	18,5±5,3	4	7,4±3,6	18	1	16,7±3,6	11	20,4±5,5	7	12,9±4,5
раннее излитие ОВ	13	2	12,0±3,1	11	20,4±5,5	2	3,7±2,6 ^ж	11	3	10,2±2,9	6	11,1±4,3	5	9,3±3,9
всего:	8	3	7,4±2,5	3	5,6±3,1	5	9,3±3,9	12	2	11,1±3,0	8	14,8±4,8	8	14,8±4,8
кесарево сечение	4	-	3,7±1,8	3	5,6±3,1	1	1,9±1,8	8	-	7,4±2,5	4	7,4±3,6	4	7,4±3,6
экстренное	4	-	3,7±1,8	0	0,0±0,0	4	7,4±3,6 ^ж	4	-	3,7±1,8	0	0,0±0,0	4	7,4±3,6 ^ж
стремительные роды	6	4	5,6±2,2	4	7,4±3,6	2	3,7±2,6	6	4	5,6±2,2	3	5,6±3,1	3	5,6±3,1
клинически узкий таз	4	5	3,7±1,8	2	3,7±2,6	2	3,7±2,6	6	4	5,6±2,2	4	7,4±3,6	2	3,7±2,6
гипоксия плода	3	6	2,8±1,6	0	0,0±0,0	3	5,6±3,1	2	5	1,9±1,3	1	1,9±1,8	1	1,9±1,8
посobie в родах	2	7	1,9±1,3	1	1,9±1,8	1	1,9±1,8	1	6	0,9±0,9	1	1,9±1,8	0	0,0±0,0
дискоординация РД	0	8	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	2	5	1,9±1,3	2	3,7±2,6	0	0,0±0,0

Примечание: ПН – плацентарная недостаточность; РД – родовая деятельность; ОВ – околоплодные воды; * – гендерные различия значимы (столбцы 4 и 11), p<0,05; # – различия между группами контроля и влияния значимы (столбцы 6 и 8; 13 и 15); а – различия между осложненным и неосложненным течением беременности и родов значимы.

чески оправдано.

В 2009 г. определено содержание сульфатов и соединений азота (нитритные, нитратные и аммиакатные формы) в снеговом покрове, который является средой, депонирующей поллютанты и, следовательно, является важным показателем аэротехногенного загрязнения. Для установления зон загрязнения в 54 точках г. Кирова были проведены трехкратные заборы проб снегового покрова с последующим его химическим анализом. Установлено, что содержание сульфатов в снеговом покрове относительно «грязного» (Центрального) района г. Кирова выше, чем в относительно «чистом» (7,76±1,80 против 3,55±0,31* мг/л талой воды, * – здесь и ниже различия значимы). Следует отметить, что ПДК по содержанию сульфатов равно 5,0 мг/л, т.е. в районе повышенного аэротехногенного влияния значения превышают ПДК [11].

Значимые различия по содержанию азота в снеговом покрове сравниваемых районов отсутствуют (соответственно 4,84±1,36 против 2,10±0,84 мг/л). В то же время содержание

различий не выявлено (табл. 3). При их ранжировании у матерей мальчиков на первом месте находится угроза прерывания беременности, у матерей девочек – экстрагенитальные инфекции (табл. 3). Гендерные различия при параметрическом сравнении частот встречаемости различных осложнений родовой деятельности не выявлены. При их ранжировании на первом месте у матерей мальчиков и матерей девочек – слабость родовой деятельности. Таким образом, особенности осложнений в протекании беременности в зависимости пола плода более выражены, чем осложнений родов.

У новорожденных мальчиков значимо выше (рис. 1) длина и масса тела, окружность грудной клетки и головы, массоростовой индекс и индекс Кетле, что согласуется с данными литературы [5]. Подтверждено также [5], что количество новорожденных мальчиков с массой тела более 3,9 кг выше, чем девочек (20,0% против 6,4%). Согласно О.И. Линевой [7] причиной подобных различий является высокий уровень андрогенов у плодов мужского пола. Гендерных различий по

азота в снеговом покрове в относительно «грязном» районе превышает ПДК (3,3 г/мл), а в относительно «чистом» – не превышает. Полученные границы зон повышенного содержания сульфатов в снеговом покрове совпадают с участками повышенной автотранспортной нагрузки. Таким образом, получено подтверждение того, что деление районов г. Кирова на условно «чистый» (Юго-западный) и условно «грязный» (Центральный) районы, где проводилось наше исследование, экологически оправдано.

Рассмотрим особенности протекания беременности и родов в зависимости от пола плода. Так, при параметрическом сравнении частот встречаемости различных осложнений беременности показано, что экстрагенитальные инфекции у матерей мальчиков наблюдаются реже 18,5% против 33,3%* (* – здесь и ниже различия значимы, p<0,05), в остальных случаях значимых

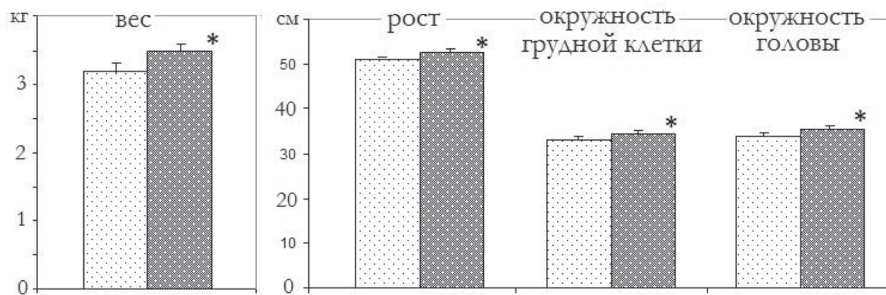


Рис. 1. Основные антропометрические показатели новорожденных девочек (белые столбики) и мальчиков (серые столбики). * – различие между девочками и мальчиками значимо, $p < 0,05$.

уровню здоровья новорожденных не выявлено.

Основным аспектом работы был анализ особенностей протекания беременности и родов, а также состояния новорожденных, в зависимости от аэротехногенной загрязненности окружающей среды. Так, у матерей девочек внутри группы влияния выше частота встречаемости осложненной беременности, а у матерей мальчиков внутри группы контроля, наоборот, выше число случаев неосложненной беременности (табл. 3), что доказывает факт отрицательного влияния повышенной аэротехногенной нагрузки на протекание беременности независимо от пола плода. При сравнении групп влияния и контроля обнаружено, что у матерей девочек и матерей мальчиков, проживающих в районах с повышенной аэротехногенной нагрузкой, выше частота встречаемости осложненной беременности 64,8% против 44,4%* и 55,6% против 33,3%* соответственно (табл. 3). В частности, такие осложнения, как экстрагенитальные инфекции у матерей девочек и матерей мальчиков группы влияния встречаются в два раза чаще, чем в группе контроля соответственно 42,6% против 24,1%* и 25,9% против 11,1%*. Известно [2], что экстрагенитальные инфекции оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности и внутриутробное развитие плода, что впоследствии определяет состояние здоровья новорожденных. Значимо выше частота встречаемости угрозы прерывания беременности у матерей мальчиков (но не девочек) группы влияния, чем в группе контроля – 29,6% против 12,9%*. Таким образом, повышенная аэротехногенная нагрузка отрицательно влияет на характер течения беременности, это влияние более выражено при беременности плодом мужского пола.

В целом число случаев осложнений родовой деятельности у матерей девочек и матерей мальчиков, проживающих в районах с повышенной аэротехногенной нагрузкой, значимо не различалось с таковым группы контроля. В тоже время у матерей девочек (но не мальчиков) группы влияния в пять

раз чаще наблюдалось раннее излитие околоплодных вод 20,4% против 3,7%*. В обеих группах влияния выше частота встречаемости экстренного кесарева сечения 7,4%, которое в группах контроля отсутствует – 0,0%*.

Значимых различий по антропометрическим показателям между группами влияния и контроля у новорожденных мальчиков и девочек не обнаружено. Имеются тенденции более низких значений по шкале Апгар, мезосоматическому телосложению и гармоничности развития у новорожденных, матери которых проживали в районах г. Кирова с повышенной аэротехногенной нагрузкой. У новорожденных мальчиков группы влияния ниже относи-

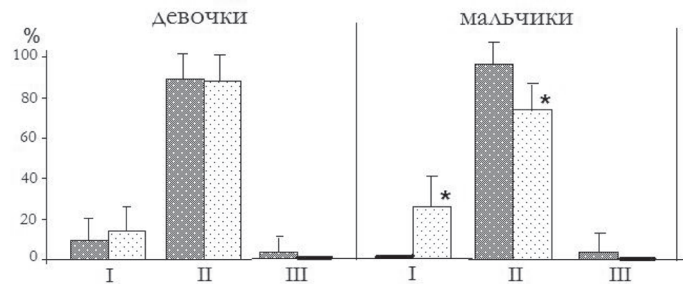


Рис. 2. Группы здоровья (I, II и III) новорожденных девочек и мальчиков, в том числе в районах с повышенной (группа влияния; серый столбик) и с пониженной (группа контроля; белый столбик) аэротехногенной нагрузкой (автомобильный транспорт). * – различие между группой влияния и группой контроля значимо, $p < 0,05$.

тельная группа здоровья $2,03 \pm 0,03$ против $1,74 \pm 0,08^*$, детей с I группой здоровья нет (рис. 2). У девочек подобная закономерность отсутствует (рис. 2). Вероятно, плоды мужского пола более чувствительны к воздействию неблагоприятных факторов, что отмечают и другие авторы [3].

Таким образом, повышенная аэротехногенная нагрузка отрицательно влияет на характер течения беременности и родов, чаще встречаются экстрагенитальные инфекции, угроза прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод и экстренное кесарево сечение. Это влияние более выражено при беременности плодом мужского пола, что объясняется его большей чувствительностью к воздействию неблагоприятных факторов, и как следствие – у новорожденных мальчиков ниже группа здоровья.

разным уровнем антропогенной нагрузки // Гигиена и санитария. – 2009. – №1. – С.17-19.

7. Линева О.И., Сивочалова О.В., Гаврилова Л.В. Акушерство – М.: Академия, 2009. – 272 с.

8. Онищенко Г.Г. Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения. Нерешенные проблемы и задачи // Гигиена и санитария. – 2003. – №1. – С.3-10.

9. Попова И.В., Ляпунова Е.В., Токарева А.Н. и др. Влияние загрязненности атмосферного воздуха на распространенность основных симптомов бронхиальной астмы у детей // Вятский медицинский вестник. – 2010. – №1. – С.83-87.

10. Потанов А.И., Ракитский В.Н., Новичкова Н.И., Романова Е.А. Проблемы охраны здоровья детского населения // Здравоохранение РФ. – 2008. – №3. – С.3-5.

11. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Экологическая эпидемиология. – М.: Академия, 2004. – 384 с.

12. Сливина Л.П., Воровский В.Е. Здоровье детей раннего возраста. Оценка факторов влияния в условиях крупного промышленного города // Экологическая безопасность и экономика городских и теплоэнергетических комплексов. – МЕСТО ИЗДАНИЯ, 1999. – С.22-24.

13. Сюткин В.М. Экологический мониторинг административного региона. (Концепция, методы, практика на примере Кировской области). – Киров: ВГПУ, 1999. – 232 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашихмина Т.Я., Зайцев М.А. Экологическая безопасность региона (Кировская область на рубеже веков). – Киров: Вятка, 2001. – 416 с.

2. Байбарина Е.Н., Зубков В.В., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №5. – С.14-19.

3. Белых А.И., Звягина Н.В., Копосова Т.С. и др. Некоторые корреляты психофизиологического развития детей младшего школьного возраста г. Архангельска // Экология образования актуальные проблемы / Под ред. А.В. Пяткова. – Вып. 2. Т. 1. – МЕСТО ИЗДАНИЯ, 2001. – С.24-29.

4. Вишневецкая Т.Ю., Макарова А.Ю., Молоткова Т.Н. Изучение факторов риска развития отклонений в состоянии здоровья детей 6-летнего возраста, посещающих детские образовательные учреждения г. Люберцы Московской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2006. – №1. – С.4-7.

5. Грицинская В.Л. Динамика развития детей дошкольного возраста Красноярска // Гигиена и санитария. – 2002. – №3. – С.48-49.

6. Даутов Ф.Ф., Тухватуллина Л.М., Черепанова Е.Н. Репродуктивное здоровье женщин на территориях города с

14. Тулякова О.В., Четверикова Е.В., Циркин В.И. и др. Анализ экологической обстановки г. Кирова и ее влияние на здоровье и развитие детей и подростков // Неэкономика и стратегия развития российских регионов: Материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Киров,

2004. – С.311-322.

15. Shilliang L., Krewski D., Shi Yuanli, et al. Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver Canada // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111. №14. – P.1773-1778.

Информация об авторах: 610002, г. Киров, ул. Володарского, д. 185, кв. 6; раб. тел. 8(8332) 67-02-35, e-mail: cizovahelena@mail.ru, Родыгина Светлана Николаевна – аспирант; Тулякова Ольга Валерьевна – доцент, к.б.н.; Сизова Елена Николаевна – заведующая кафедрой, д.б.н., доцент.

© САФЬЯННИКОВА А.А., БОТВИНКИН А.Д., МИРОШНИЧЕНКО Е.Н., ЯСНИКОВА Е.Е., РЫБАЛКО В.О., ШАНГИН А.А. – 2010

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИФИЛИСА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ДИСПАНСЕРА С НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

А.А. Сафьянникова¹, А.Д. Ботвинкин², Е.Н. Мирошниченко³, Е.Е. Ясникова², В.О. Рыбалко², А.А. Шангин³
(¹Управление Роспотребнадзора в Иркутской области, гл. врач – А.Н. Пережогин; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Ботвинкин, кафедра психиатрии, зав. – д.м.н., проф. В.С. Собенников; ³Иркутский областной психоневрологический диспансер, гл. врач – В.И. Москалев)

Резюме. В 2005-2009 гг. в Иркутской области для пациентов психоневрологического диспансера показатели инцидентности сифилиса (2,46 на 1000 пациентов) и ВИЧ-инфекции (69,22 на 1000 пациентов) были выше средних показателей по области в 1,7 и 96,1 раз, соответственно. Основную группу риска составляли пациенты с наркотической зависимостью. В исследовании «случай-контроль» показано, что употребление наркотиков относится к числу причинных факторов, повышающих вероятность заражения сифилисом (отношение шансов 3,89) и, особенно, ВИЧ (отношение шансов 227,5).

Ключевые слова: эпидемиология, сифилис, ВИЧ-инфекция, психоневрологический диспансер, наркотическая зависимость, Иркутская область.

SYPHILIS AND HIV-INFECTION MORBIDITY RATE AMONG DRUG USERS IN PSYCHIATRIC HOSPITAL

А.А. Safyannikova¹, А.Д. Botvinkin², Е.Н. Miroshnichenko³, Е.Е. Yasnikova², V.J. Ribalko², А.А. Shangin³
(¹Department of Rospotrebnadzor in Irkutsk Region; ²Irkutsk State Medical University; ³Irkutsk Regional Psychoneurological Clinic)

Summary. In 2005-2009 syphilis incidence (2,46 per 1000 patients) and HIV-infection incidence (69,22 per 1000 patients) among the patients of the Irkutsk Regional Psychiatric Hospital were 1,7 and 96,1 times higher in compare with general population. Drug users amounted to the main risk group. As the "case-control" study demonstrated, the drug habit belonged to the important cause factors of high spreading syphilis (odds rate 3,58) and, especially, HIV (odds rate 227,5) transmission.

Key words: epidemiology, syphilis, HIV-infection, Psycho-neurological dispensary, narcotic dependence, Irkutsk region.

Психические расстройства значительно повышают риск заболевания многими инфекционными болезнями. Особое место в этом ряду занимают венерические болезни и ВИЧ-инфекция, которые тесно связаны с наркоманией, алкоголизмом и некоторыми другими расстройствами психики. Инъекционное применение наркотиков, асоциальное поведение, снижение общей реактивности и множество других факторов резко повышают вероятность заражения [2,3,6,7]. Поэтому, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и директивными документами Росздрава, пациенты психоневрологических центров при поступлении лабораторно обследуются на сифилис и, с согласия пациентов, на ВИЧ-инфекцию [2]. Учитывая напряженную эпидемиологическую ситуацию по этим болезням в Иркутской области в последние годы [4,5], нами организовано исследование с целью уточнения распространенности сифилиса и ВИЧ-инфекции в группе повышенного риска, представленной пациентами специализированного лечебного учреждения.

Материалы и методы

Изучена сплошная выборка стационарных и амбулаторных пациентов за пять лет (2005-2009 гг., n=97461), поступивших для лечения в Иркутский областной психоневрологический диспансер (ПНД). Сведения о подтверждении сифилиса и ВИЧ-инфекции выбраны из служебной документации госпитального эпидемиолога, в которой регистрировались все положительные серологические реакции, пациенты с уточненным диагнозом – сифилис (положительная реакция Вассермана + осмотр врачом-венерологом), а также пациенты с верифицированным диагнозом – ВИЧ-инфекция (положительный результат иммуноферментного анализа + подтверждение в иммуноблоте). Серологические исследования проведены по направлениям врачей ПНД в лабораториях об-

ластного кожно-венерологического диспансера и областного центра по борьбе со СПИД и другими инфекционными болезнями. Для сравнения использованы данные официальной статистики Управления Роспотребнадзора о впервые выявленных случаях сифилиса и ВИЧ-инфекции среди совокупного населения Иркутской области за 2009 год (форма №2), а также количестве лабораторно впервые подтвержденных случаев ВИЧ-инфекции по официальным данным центра СПИД [8]. Данные о количестве пациентов ПНД по годам, в том числе пациентов с наркотической зависимостью, а также сведения о количестве больных наркоманией в Иркутской области взяты из годовых отчетов учреждения (формы №11 и №34).

С помощью дескриптивных эпидемиологических методов рассчитаны показатели инцидентности сифилиса и ВИЧ-инфекции на 1000 пациентов суммарно за 5 лет, среднегодовые и в динамике по годам для оценки тенденции их изменения. Сравнение распространенности сифилиса и ВИЧ-инфекции среди пациентов ПНД и населения Иркутской области проведено по среднегодовым данным за 2005-2009 гг. для впервые выявленных случаев. Для оценки влияния наркотической зависимости на вероятность заражения возбудителями указанных инфекций среди пациентов ПНД использовалось исследование «случай-контроль» без рандомизации. К «случаям» относили пациентов, у которых выявлены сифилис или ВИЧ-инфекция, к «контролям» – всех остальных пациентов ПНД. Результаты заносили в четырехпольные таблицы с последующим расчетом отношения шансов (OR) и относительного эффекта (OR-1) [1]. Для показателей частоты рассчитывали ошибку доли (m). Оценку значимости различий проводили с помощью критерия Стьюдента и в сомнительных случаях с помощью точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

По средним данным за 2005-2009 гг., лабораторно и клинически подтвержденный сифилис выявлялся с частотой 2,45±0,16 на 1000 пациентов ПНД, ВИЧ-инфекция – с частотой 76,71±0,85. Микст-инфекция (сифилис + ВИЧ) выявлялась значительно реже, чем можно было бы ожидать при равных шансах (0,64±0,08 против расчетной величины – 1,54), что, по-видимому, свидетельствует о различных группах риска по сифилису и ВИЧ-инфекции. Положительная реакция Вассермана регистрировалась приблизительно в два раза чаще, чем уточненный диагноз сифилиса: 5,41±0,24 против 2,41±0,16 на 1000 пациентов.

были поданы экстренные извещения. Если сравнивать данные по ПНД с данными центра СПИД по числу лабораторно подтвержденных случаев ВИЧ-инфекции, то доля пациентов ПНД снизится до 46,4%. В любом случае не подлежит сомнению, что пациенты ПНД составляют основную группу риска, за счет которой ежегодно увеличивается доля ВИЧ-инфицированных среди населения области. «Вклад» пациентов ПНД в областной показатель инцидентности по сифилису составил всего 1,5%.

Причина высоких показателей распространенности ВИЧ-инфекции и сифилиса, очевидно, заключается в специфике контингента пациентов. За анализируемый период пациенты с наркотической зависимостью составили 11,6% от общего

Таблица 1

Динамика показателей частоты выявления пациентов с различными диагнозами в Иркутском областном психоневрологическом диспансере

Группы пациентов	Показатели на 1000 пациентов ПНД ±m				
	2005	2006	2007	2008	2009
Пациенты с уточненным диагнозом – сифилис	2,91±0,39	2,07±0,33	2,51±0,36	2,43±0,35	2,36±0,33
Пациенты с положительной серологической реакцией на сифилис	5,76±0,55	5,28±0,52	5,73±0,54	5,42±0,52	5,22±0,51
Пациенты с диагнозом ВИЧ-инфекция	85,14±2,03	71,26±1,85	79,40±1,93	78,84±1,92	69,22±1,80
Пациенты с наркотической зависимостью	132,13±2,46	125,96±2,39	116,14±2,29	106,78±2,20	96,73±2,09

Ситуация в динамике представлена в таблице 1. Показатели инцидентности сифилиса (также как частота положительных серологических тестов на сифилис) по годам изменялись незначительно и без определенной тенденции. Для ВИЧ-инфекции заметна тенденция постепенного снижения показателей с достоверной разницей между крайними годами (p<0,01). Аналогичным образом снижалась доля пациентов с наркотической зависимостью.

числа пациентов ПНД.

Частота выявления сифилиса и ВИЧ-инфекции у наркозависимых пациентов была значительно больше, в сравнении с другими пациентами ПНД (табл. 3). Исходя из этих данных и результатов их анализа с помощью метода «случай-контроль», можно сделать заключение, что употребление наркотиков относится к числу причинных факторов, определяющих вероятность заражения. В случае с сифилисом, для наркозависимых и не употребляющих наркотики пациентов OR=3,89, а относительный эффект равняется 2,89. В случае с ВИЧ-инфекцией, OR=277,5 и относительный эффект – 276,5. Это означает, что риск заболевания сифилисом при употреблении наркотиков возрастает приблизительно в 3 раза, а риск заражения ВИЧ – в почти в 300 раз.

Таблица 2

Частота впервые выявленных случаев сифилиса и ВИЧ-инфекции у пациентов Иркутского областного психоневрологического диспансера в сравнении с совокупным населением Иркутской области (среднегодовые данные за 2005-2009 гг.)

Группы сравнения	Сифилис		ВИЧ-инфекция	
	абс.	на 1000 чел.±m	абс.	на 1000 чел.±m
Пациенты ПНД (n=19492)	48	2,46±0,36	1379	69,22±1,80
Совокупное население Иркутской области (n=2521000)	3137*	1,24±0,02*	1805*	0,72±0,02*
			2969**	0,96±0,02**

Примечание: * - данные Управления Роспотребнадзора; ** - данные Центра СПИД [8].

В сравнении со среднегодовыми показателями инцидентности за 2005-2009 гг. для совокупного населения Иркутской области (по данным Роспотребнадзора), сифилис выявлялся среди пациентов ПНД в 1,7 раза чаще, ВИЧ-инфекция – в 96,1 раза чаще с высокой достоверностью различий (p<0,01). Более того, в общей популяции инцидентность сифилиса была выше инцидентности ВИЧ-инфекции, тогда как среди пациентов ПНД соотношение было обратным, с очень большой разницей в пользу ВИЧ-инфекции (табл. 2).

Судя по представленным в таблице 2 данным, пациенты ПНД составили 76,4% всех впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции в Иркутской области, зафиксированных в форме №2 Роспотребнадзора. Очевидно, что эта оценка завышена, так как, во-первых, определенная часть пациентов ПНД при поступлении скрывает свой ВИЧ-статус, и выявляется при лабораторном обследовании повторно (в последующем эти случаи исключаются из статистики); во-вторых, в форму №2 заносятся только те случаи заболевания, на которые

Иркутской области должно составлять не менее 8 тыс. человек. Аналогичные расчеты показывают, что среди наркоманов можно ожидать около 100 больных сифилисом.

Таблица 3

Частота выявления сифилиса и ВИЧ-инфекции у пациентов Иркутского областного психоневрологического диспансера с наркотической зависимостью и без нее (по данным за 2005-2009 гг., суммарно)

Группы сравнения	Сифилис		ВИЧ-инфекция	
	абс.	на 1000 чел.±m	абс.	на 1000 чел.±m
Пациенты с наркотической зависимостью (n= 11226)	80	7,13±0,79	6970	620,88±4,85
Пациенты без наркотической зависимости (n= 86235)	159	1,84±0,15	506	5,87±0,26
Всего пациенты ПНД (n= 97461)	235	2,41±0,16	7476	76,71±0,85

Таким образом, показатели инцидентности сифилиса и, особенно, ВИЧ-инфекции среди пациентов ПНД значительно превышают аналогичные показатели среди совокупного населения Иркутской области. Пациенты ПНД с наркологической зависимостью, на которых приходится около 11%

всего контингента данного лечебно-профилактического учреждения, составляя группу населения, за счет которой почти наполовину формируются областные показатели числа случаев ВИЧ-инфекции с лабораторно впервые подтвержденным диагнозом. В то же время данная группа пациентов оказывает незначительное влияние на показатели заболева-

мости сифилисом в Иркутской области. Следует отметить, что для пациентов ПНД без наркотической зависимости показатели инцидентности ВИЧ-инфекции ($5,87 \pm 0,26$) и сифилиса ($1,84 \pm 0,15$), хотя и в меньшей степени, но также превышали областные показатели ($p < 0,05$). Причины этих различий требуют дополнительного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зуева Л.П., Еремин С.В., Асланов Б.И. Эпидемиологическая диагностика. – СПб.: Фолиант, 2009. – 312 с.
2. О мерах по предупреждению распространения инфекций, передаваемых половым путем // Приказ МЗ РФ № 291 от 30.06.2001. – 30 с.
3. Петрова Л.П. Медико-социальное исследование лиц молодого трудоспособного возраста, страдающих заболеваниями, передаваемыми половым путем: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
4. Плотникова Ю.К. Эпидемия ВИЧ-инфекции в Иркутской области // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2006. – №1. – С.26-29.

5. Сафьянникова А.А., Ботвинкин А.Д., Якубович А.И. и др. Сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости сифилисом и гонококковой инфекцией в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2009. – №8. – С.85-87.
6. Сивак В.В. Некоторые особенности заболеваемости и клиники сифилиса у заключенных в условиях пенитенциарной системы // Вестник дерматологии и венерологии. – 2007. – №6. – С.33-35.
7. Treisman G.J., Angelino A.F. The psychiatry of AIDS. A Guide to Diagnosis and Treatment. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004. – 217 p.
8. www.spidcentr38.com

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: ann-saf@mail.ru, botvinkin_ismu@mail.ru, Ботвинкин Александр Дмитриевич – проректор по научной работе, заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Сафьянникова Анна Александровна – специалист отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора в Иркутской области; Мирошниченко Елена Николаевна – врач-эпидемиолог Иркутского областного психоневрологического диспансера; Ясникова Елена Евгеньевна, доцент, к.м.н., кафедра психиатрии ИГМУ; Рыбалко Владимир Олегович, ординатор кафедры психиатрии ИГМУ; Шангин Артем Александрович – врач-психиатр Иркутского областного психоневрологического диспансера.

© ТАРАСОВ А.Ю., ЖДАНОВА С.Н., БЕЛОГОРОВ С.Н., АСТАФЬЕВ В.А. – 2010

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У НАСЕЛЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ И ВОЕННОСЛУЖАЩИХ СИБИРСКОГО ВОЕННОГО ОКРУГА

А.Ю. Тарасов¹, С.Н. Жданова², С.Б. Белогоров¹, В.А. Астафьев²

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, зав. – к.м.н., доц. С.Б. Белогоров; ²НИИ эпидемиологии и микробиологии ИЦМЭ ВСНЦ СО РАМН, директор – к.м.н. Д.В. Кулеш; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Представлен эпидемиологический анализ многолетней заболеваемости клещевым энцефалитом среди населения Иркутской области и военнослужащих Сибирского военного округа.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, заболеваемость.

THE EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE VERNAL ENCEPHALITIS IN THE POPULATION OF IRKUTSK AREA AND MILITARY MEN OF THE SIBERIAN MILITARY DISTRICT

A.J. Tarasov¹, S.N. Zhdanova², S.B. Belogorov¹, V.A. Astafjev²

¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific-Research Institute of Epidemiology and Microbiology of ESSC of SD of RAMS; ³Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The epidemiological analysis of a long-term morbidity with vernal encephalitis among the population of Irkutsk area and military men of the Siberian Military District has been presented.

Key words: a vernal encephalitis, morbidity.

Клещевой энцефалит (КЭ) – это природно-очаговая трансмиссивная (передающаяся клещами) вирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы. Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений и степенью тяжести течения (от легких стертых форм до тяжелых прогрессивных).

Заболеваемость характеризуется строгой весенне-летней сезонностью и находится в тесной связи с видовым составом клещей и наибольшей их активностью. Активность клещей начинается в апреле, достигает пика в мае-июне и затем постепенно снижается к октябрю. Из общего числа заболевших до 75-80% составляют жители городов, заражение которых происходит в антропоургических очагах (пригородной зоне). Чаще болеют лица в возрасте 20-40 лет, где наиболее распространенным путем инфицирования является трансмиссивная передача через укусы клещей. Возможна также передача инфекции алиментарным путем, при раздавливании клеща в момент его удаления с тела человека и др. [1,3,5].

КЭ широко распространен в странах Восточной и Западной Европы (Австрия, Беларусь, Венгрия, Германия, Италия, Польша, страны Балтии, Украина, Финляндия, Чехия, Швейцария). Очаги клещевого энцефалита также регистрируются в Монголии и в северных провинциях Китая. Самый восточный природный очаг клещевого энцефалита выявлен на острове Хоккайдо в Японии.

В Российской Федерации (РФ) территории, на которых регистрируется клещевой энцефалит, составляют существенную её часть (Приволжский, Сибирский, Дальневосточный и др. административные округа), к эндемичным регионам относятся 47 (53,1%) из всех её субъектов. Россия по количеству случаев заболеваний КЭ занимает первое место в мире [1]. В то же время, заболеваемость данной инфекцией характеризуется выраженной неравномерностью. К числу территорий с наиболее высокой заболеваемостью клещевым энцефалитом относятся Западная и Восточная Сибирь (Сибирский федеральный округ), которые вносят наиболее весомый вклад в совокупную заболеваемость данной формы инфекционной

патологии (56,1%) по РФ [6,7].

Клещевой энцефалит представляет проблему и для Вооруженных сил (ВС), воинские части которых расположены на эндемичных территориях. Это обуславливает необходимость анализа эпидемической ситуации по КЭ среди военнослужащих, что и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели был проведен сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости населения КЭ по Российской Федерации, Сибирскому административному федеральному округу (СФО), Иркутской области и военнослужащих Сибирского военного округа (СибВО) в 2000-2008 гг. Необходимо отметить, что территориально границы СФО и СибВО совпадают. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием критерия Стьюдента с предварительным их испытанием на нормальность распределения общепринятых параметрических и непараметрических методик [4].

Результаты и обсуждение

Анализ материалов о заболеваемости клещевым энцефалитом свидетельствует, что в среднем за период наблюдения в 2000-2008 гг. наиболее высокие показатели заболеваемости были на территории Сибирского федерального округа $11,8\%_{0000}$ (95% ДИ 9,6-14,0). Несколько ниже эти показатели

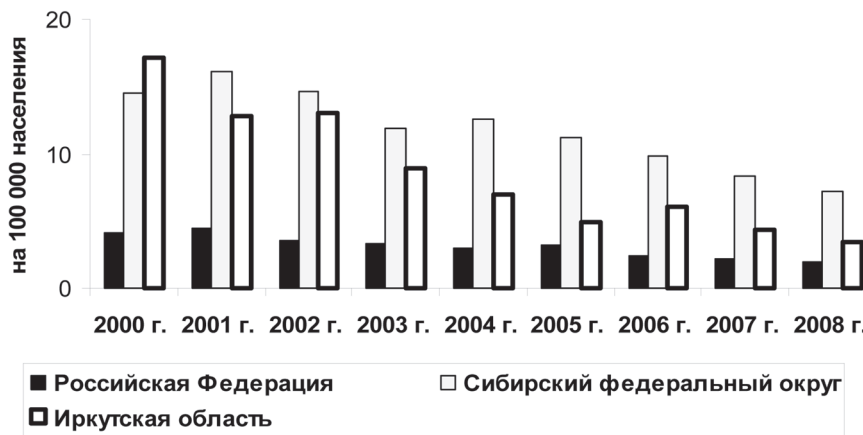


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости клещевым энцефалитом на различных территориях.

имели место в Иркутской области $8,6\%_{0000}$ (95% ДИ 5,2-12,1) и по РФ они составили $3,1\%_{0000}$ (95% ДИ 2,5-3,8). Значимых различий в уровнях заболеваемости по СФО и Иркутской области выявлено не было, однако они были значимо выше, чем

аналогичные данные по РФ.

При изучении многолетней динамики заболеваемости (рис. 1) выявлена тенденция ($p < 0,01$) к снижению заболеваемости на всех сравниваемых территориях.



Рис. 2. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Сибирском федеральном и военном округах.

В тоже время оценка показателей, характеризующих движение заболеваемости в многолетней динамике, позволила установить, что наиболее интенсивным её снижение отмечалось в Иркутской области (табл. 1).

По нашему мнению, одной из причин выявленного существенного снижения заболеваемости КЭ за исследуемый период на изучаемых территориях может служить проводимая профилактика данной инфекции в последние годы. Тем не менее, активность проведения этой работы может существенно различаться на отдельных территориях [2].

Следующим этапом нашей работы было изучение заболеваемости среди военнослужащих, проходящих воинскую службу на территориях Сибирского федерального округа и Иркутской области, в частности (рис. 2).

Установлено, что в среднем за изучаемый период заболеваемость КЭ военнослужащих СибВО составила $6,1\%_{0000}$ (95% ДИ 4,3-7,8), что было ниже, чем среди населения СФО и Иркутской области. Сравнение заболеваемости среди населения Иркутской области и военнослужащих, проходивших службу на территории Иркутской области, показало, что военнослужащие болеют КЭ чаще ($p < 0,05$), и среднееголетний (2000-2008 гг.) показатель заболеваемости этой категории граждан составил $24,7\%_{0000}$ (95% ДИ 16,4-33,1), что превышает аналогичные данные по об-

ласти в 2,9 раза.

Сопоставление уровней заболеваемости среди военнослужащих СибВО и Иркутского региона показало, что воен-

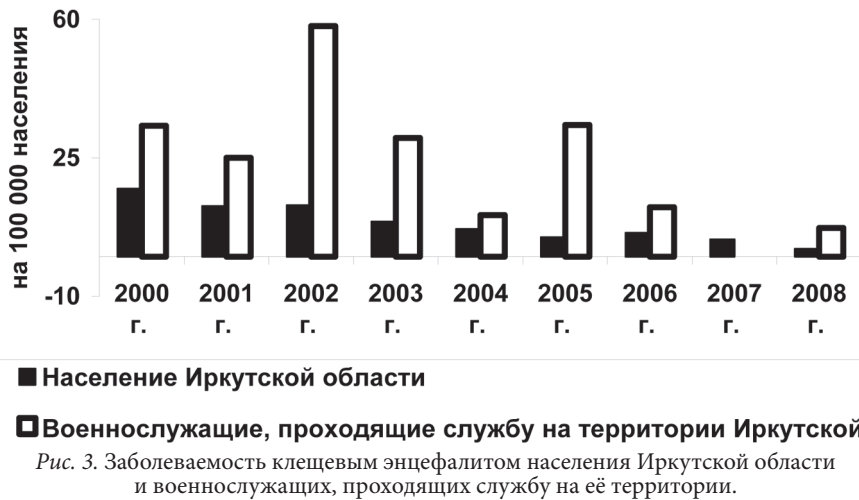
нослужащие заболевают клещевым энцефалитом значимо чаще, чем гражданские лица, проживающие на тех же территориях ($p < 0,05$) (рис. 3). Вместе с тем, несмотря на установленные существенные различия в уровнях заболеваемости по различным регионам и категориям населения, для всех была выявлена единая тенденция в движении заболеваемости,

Показатели, характеризующие заболеваемость клещевым энцефалитом в Иркутской области 2000-2008 гг.

Административная территория	Заболеваемость $M \pm m$	Уравнение регрессии ($y = bx + a$)*	Темпы прироста	Кратность снижения заболеваемости (2008г. к 2000 г.)
Российская Федерация	$3,1 \pm 0,2$	$-0,30x + 4,6$	-10,2	2,0
Сибирский федеральный округ	$11,8 \pm 0,8$	$-1,04x + 17,0$	-9,5	2,1
Иркутская область	$8,6 \pm 1,6$	$-1,64x + 16,8$	-23,0	5,0

Примечание: * $y = b \cdot x + a$, где y – теоретический показатель заболеваемости; b – коэффициент регрессии; a – начальный уровень заболеваемости; x – порядковый номер (года) исследуемого ряда.

Таблица 1



которая направлена к снижению.

Последним этапом нашего исследования было сравнение уровней заболеваемости между военнослужащими



Рис. 4. Заболеваемость клещевым энцефалитом военнослужащих Сибирского военного округа и Иркутского региона.

Сибирского военного округа и Иркутского региона (рис. 4). Установлено, что заболеваемость КЭ среди военнослужащих, проходящих службу на территории Иркутской области, регистрируется значительно чаще, чем в целом по СибВО ($p < 0,05$).

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ e-mail: alex10970@mail.ru, Жданова Светлана Николаевна – к.м.н., научный сотрудник; Белогоров Сергей Борисович – доцент, к.м.н., заведующий кафедрой; Астафьев Виктор Александрович – д.м.н., ст. научный сотрудник; Тарасов Александр Юрьевич – старший преподаватель.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о более высоком уровне заболеваемости КЭ населения Сибирского региона и Иркутской области, по сравнению с общероссийскими показателями. В тоже время, заболеваемость клещевым энцефалитом среди военнослужащих, проходящих службу на территории Иркутской области, значительно превышает аналогичные данные не только среди военнослужащих СибВО, но и по сравнению с заболеваемостью населения Иркутской области и Сибирского федерального округа.

По нашему мнению, это связано с недостаточной профилактической работой войсковой медицинской службы и низким охватом вакцинацией военнослужащих.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аитов К.А., Борисов В.А. Клещевой энцефалит в Иркутской области // Журн. инфекционной патологии. – 1996. – Т. 3. №1. – С.24-25.
2. Борисов В.А., Аитов К.А., Злобин В.И., Малов И.В. Клещевой энцефалит в Иркутской области // Журнал инфекционной патологии. – 2004. – Т. 11. №1. – С.56-60.
3. Борисов В.А., Аитов К.А., Злобин В.И. Изучение некоторых клинико-эпидемиологических аспектов клещевого энцефалита в Прибайкалье // Журнал инфекционной патологии. – 2004. – Т. 11. №3-4. – С.39-41.
4. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит. Этиология. Эпидемиология и профилактика в Сибири. – Новосибирск, 1996. – 177 с.
5. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2008. – 294 с.
6. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Иванова Л.В. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. – Новосибирск, 1993. – 135 с.
7. Ястребов В.К. Клещевой энцефалит в Сибири: эпидемиология, сочетанность природных очагов // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – Т. 126. №4. – С.89-93.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ХОБРАКОВА В.Б., ШОБОЛОВА А.Б., ОЛЕННИКОВ Д.Н. – 2010

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА СОФОРЫ ЖЕЛТОВОЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОДЕПРЕССИИ

В.Б. Хобракова, А.Б. Шоболова, Д.Н. Оленников

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов)

Резюме. В опытах на мышах линии СВА и F₁ (СВАхС57В1/6) установлена иммуномодулирующая активность сухого экстракта софоры желтоватой. Показано, что испытуемое средство в экспериментально-терапевтической дозе 40 мг/кг способно ослаблять супрессивное действие цитостатика азатиоприна на антителогенез и клеточно-опосредованную иммунную реакцию гиперчувствительности замедленного типа, что выражается в повышении иммунологических показателей. Исследуемый экстракт не изменяет показатели иммунитета у интактных мышей.

Ключевые слова: сухой экстракт софоры желтоватой, иммунитет, иммуномодулятор, иммунодефицит, азатиоприн, антилообразование, гиперчувствительность замедленного типа.

IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF THE DRY EXTRACT FROM *SOPHORA FLAVESCENS* SOLAND IN EXPERIMENTAL IMMUNODEPRESSION

V.B. Khobrakova, A.B. Shobolova, D.N. Olennikov

(Institute of General and Experimental Biology, Siberian Department, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude)

Summary. The immunomodulating activity of the dry extract from *Sophora flavescens* Soland has been established in experiments on the CBA and F₁ (CBAxС57В1/6) mice. The extract in experimental-therapeutic dose of 40 mg/kg is capable to decrease suppressive effect of cytostatic azatioprin on antibody genesis, cellular indirect immune reaction - hypersensitivity of slow type, that is expressed by increasing of immune indices. The extract doesn't change indices of the cellular and humoral immunity of intact mice.

Key words: dry extract from *Sophora flavescens* Soland, immunity, immunomodulator, immunodeficiency, azatioprin, antibody genesis, hypersensitivity of slow type.

В настоящее время актуальность проблемы профилактики расстройств иммунной системы с помощью иммунокорригирующих средств несомненна. Перспективным направлением иммунофармакологии представляется поиск иммуномодуляторов среди средств растительного происхождения, поскольку они имеют ряд преимуществ перед синтетическими: мягкое иммуномодулирующее действие, низкую токсичность, активацию функций не только иммунной, но и нервной и эндокринной систем благодаря наличию комплекса биологически активных веществ [1,5,12]. Объектом настоящего исследования явился сухой экстракт софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland). На территории России произрастает в Забайкалье (Читинская область), Приангарье (Иркутская область), Приморье и в бассейне Верхнего и Среднего Амура. За рубежом встречается в Китае, Японии и на Корейском полуострове. Софора желтоватая является ценным лекарственным растением, широко применяемым в традиционной и народной медицине [11].

Целью настоящего исследования явилось определение иммуномодулирующих свойств сухого экстракта софоры желтоватой в отношении клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на мышах самцах линии СВА и F₁ (СВАхС57В1/6) массой 18-20 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей». Эвтаназию животных осуществляли методом мгновенной декапитации под легким эфирным наркозом.

Действие исследуемого средства было изучено на интактных животных, а также животных, находящихся в состоянии иммунодепрессии, вызванной цитостатиком азатиоприном, который вводили контрольной группе животных в дозе 50 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [4].

Сухой экстракт софоры желтоватой вводили 1-ой опытной группе на фоне азатиоприна и 2-ой опытной группе интактных мышей в экспериментально-терапевтической дозе 40 мг/кг перорально 1 раз в сутки в течение 14 дней.

Интактная группа животных получала воду, очищенную по аналогичной схеме.

Состояние гуморального иммунитета оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК), определяемых методом локального гемолиза по A.J. Cunningham (1965) [15]. Мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ в дозе 2x10⁸ клеток/мышь. Величину иммунного ответа оценивали по числу АОК на селезенку и на 10⁶ клеток с ядрами на 5-е сутки после иммунизации.

Состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) согласно стандартной методике локальной ГЗТ [10]. Мышей сенсibilizировали внутрибрюшинным введением 0,1% взвеси эритроцитов барана (ЭБ) в физиологическом растворе. На 4-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена – 50 мкл 50% взвеси ЭБ. В контралатеральную лапку инъецировали физиологический раствор в том же объеме. Оценку реакции ГЗТ проводили спустя 24 часа по разнице массы опытной (Р_о) и контрольной (Р_к) лапок.

Значимость различий между сравниваемыми группами оценивали по критерию Манна-Уитни с применением пакета программ Biostat 6.0. Различия считали значимыми при вероятности 95% (p<0,05) [6,7].

Результаты и обсуждение

При исследовании влияния сухого экстракта софоры желтоватой на процессы антителообразования установлено, что данное средство восстанавливает показатели гуморального иммунного ответа в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению как абсолютного числа АОК, так и числа АОК на 10⁶ спленоцитов на 45% и 30% соответственно, по сравнению с теми же показателями в интактной группе (табл. 1).

При введении исследуемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали значимое увеличение количества АОК как абсолютных значений, так и при расчете на 10⁶ спленоцитов; при этом первый показатель превышал уровень азатиоприновой супрессии в 2,2 раза, а второй – в 3 раза.

При введении экстракта интактным животным не отмечали существенного изменения абсолютного и относительного числа АОК по сравнению с данными в интактной группе.

Влияние сухого экстракта софоры желтоватой на антителообразование

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 ⁶ спленоцитов
Интактная (n=10)	59267±3434	226±18,8
Контрольная (азатиоприн) (n=10)	32333±2195	159±14,4
1 опытная (азатиоприн + ЭСЖ) (n=10)	71533±4996*	472±34,9*
2 опытная (ЭСЖ) (n=10)	60234±3875	279±16,7

Примечание: здесь и далее n - количество животных в группе, * - означает, что разница существенна (p<0,05) по сравнению с контролем, ЭСЖ - экстракт софоры желтоватой.

При исследовании влияния сухого экстракта софоры желтоватой на клеточно-опосредованную реакцию ГЗТ установлено, что испытываемое средство восстанавливает индекс данной реакции (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии. Введение азатиоприна приводило к снижению ИР ГЗТ на 35% по сравнению с тем же показателем в интактной группе (табл. 2).

Таблица 2
Влияние сухого экстракта софоры желтоватой на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Группы животных	ИР ГЗТ, %
Интактная (n=10)	41,73±3,99
Контрольная (азатиоприн) (n=10)	27,26±1,35
1 опытная (азатиоприн+ЭСЖ) (n=10)	43,49±2,74*
2 опытная (ЭСЖ) (n=10)	40,16±2,18

При введении испытываемого средства на фоне иммуносупрессии наблюдали увеличение ИР ГЗТ в 1,3 раза по сравне-

ЛИТЕРАТУРА

- Бакуридзе А.Д., Курцикидзе М.Ш., Писарев В.М. и др. Иммуномодуляторы растительного происхождения // Хим.-фармац. журн. - 1993. - №8. - С.43-47.
- Горбачева Л.А., Дрозд Г.А., Ермакова А.Е., Писарев В.М. Иммунофармакогностическое исследование плодов софоры японской // Тез. докл. III Украинской конференции по медицинской ботанике. - Ч.1. - Киев, 1992. - С.40-41.
- Кичигина Е.Л., Ракова Е.Б., Будникова З.И. и др. Растения Восточной Сибири - перспективные иммуномодуляторы // Состояние и перспективы развития фармации в Сибири и на Дальнем Востоке. - Ч.1. - Томск, 1991. - С.66-67.
- Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. - М., 1985. - 256 с.
- Лазарева Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. - Уфа, 2005. - 96 с.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. - М., 1990. - 352 с.
- Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Шербатых 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.
- Мельникова Т.И., Николаев В.О. Сравнительная иммунофармакологическая оценка растительных экстрактов с полифенольными и полисахаридными комплексами // «Фармация в 21 в.: инновации и традиции»: Тез. докл. междунар. науч. конф. - СПб., 1999. - С.179.
- Москаленко С.А. Первичный скрининг иммуномодулирующих свойств дальневосточных растений, ис-

Таблица 1

нию с контролем, тогда как у интактных животных при использовании экстракта не отмечали существенного изменения данного показателя по сравнению с данными в интактной группе.

Сухой экстракт софоры желтоватой способен ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа. Исследуемое средство не изменяет показатели иммунитета интактных животных. Это свойство присуще лишь истинным иммуномодуляторам, обладающим активностью только в

условиях повреждения иммунитета.

Эффективность сухого экстракта софоры желтоватой, по-видимому, можно объяснить совокупным действием комплекса биологически активных веществ, преимущественно, полифенольными соединениями и полисахаридами, обладающими выраженными иммуномодулирующими свойствами [5,8,13,14,16]. Кроме того, из данных литературы известно, что флавоноиды и полисахариды, выделенные из софоры желтоватой, стимулируют гуморальное звено иммунного ответа [3,9]. Наши данные согласуются с данными Л.А. Горбачевой и соавт. (1992), из которых известно, что плоды софоры японской стимулируют В-звено иммунитета, при этом, суммарное извлечение из зрелых плодов значимо стимулирует гуморальный иммунный ответ в 3,9 раза и незрелых - в 6 раз [2].

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что сухой экстракт софоры желтоватой является эффективным иммунокорректирующим средством, что позволяет рекомендовать его для дальнейшего изучения с целью создания новых растительных иммуномодулирующих препаратов.

пользуемых в этномедицине // Тез. докл. рабоч. совещания «Иммуномодуляторы природного происхождения». - Владивосток, 1990. - С.25-26.

10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. - М., 2005. - 80 с.

11. Санданов Д.В. Перспективы изучения софоры желтоватой (*Sophora flavescens* Soland., Fabaceae) // Маг-лы Междунар. науч.-практ. конф. «Флора, растительность и растительные ресурсы Забайкалья». - Новосибирск, 2000. - Т.1. - С.152-155.

12. Токишова Л.Е. Лекарственные растения и их препараты, используемые в качестве иммуномодуляторов // Materials of the II International Conference «Natural Products: Chemistry, Technology and Medicinal Perspectives». - Алматы, 2007. - С.161.

13. Толкачев О.Н., Шипулина Л.Д., Шейченко О.П. Новые растительные полифенолы - активные противовирусные агенты и иммуномодуляторы // Int. J. Immunorehabil. - 1999. - №14. - С.9.

14. Томшич С.В., Командрова Н.А., Калмыкова Е.Н. и др. Биологически активные полисахариды из лекарственных растений Дальнего Востока // Химия природ. соед. - 1997. - №2. - С.197-201.

15. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. - 1965. - Vol. 207. №5001. - P.1106-1107.

16. Kraus J., Franz G. Immunomodulating effects of polysaccharides from medicinal plants // Chem. Pharm. Bull. - 1992. - Vol. 40. № 2. - P.314-317.

Информация об авторах: 670047, г.Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН; тел: (3012) 43-47-43, факс: (3012) 43-30-34, e-mail: val0808@mail.ru, Хобракова Валентина Бимбаевна - к.б.н., с.н.с.; Шоболова Александра Базаржаповна - аспирант; Оленников Даниил Николаевич - к.фарм.н., с.н.с.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОСРЕДСТВ ГЕПАТОФИТА И ПОЛИФИТОХОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕТРАЦИКЛИНОВОМ ГЕПАТИТЕ

Я.Г. Разуваева, С.М. Николаев, Л.Э. Мархаева, А.О. Занданов, З.Г. Самбуева

(Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, директор – д.б.н., проф. Л.Л. Убугунов; Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ, ректор – чл.корр. РАО, проф. С.В. Калмыков; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

Резюме. Установлено, что введение фитосредств полифитохола и гепатофита оказывает выраженное гепатопротекторное действие, уменьшая некротические, мезенхимально-воспалительные и дистрофические процессы в гепатоцитах и стимулируя регенерацию печеночных клеток на фоне тетрациклинового гепатита. Полифитохол оказывает более выраженное холеретическое действие по сравнению с гепатофитом.

Ключевые слова: тетрациклиновый гепатит, полифитохол, гепатофит.

MORPHOFUNCTIONAL ESTIMATION OF PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICIENCY OF BOTANIC REMEDIES HEPATOPHYT AND POLYPHYTOCHOL IN EXPERIMENTAL TETRACYCLINE-INDUCED HEPATITIS

Ya.G. Razuvaeva, S.M. Nicolaev, L.E. Marchaeva, A.O. Zandanov, Z.G. Sambueva

(Institute of General and Experimental Biology SB RAS; Buryat State University, Ulan-Ude; Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. It is established, that botanic remedies Hepatophyt and Polyphytochol show hepatoprotective activity in experimental tetracycline hepatitis. They prevent degenerative, mesenchymal-inflammatory and necrotic processes and stimulate regeneration of hepatocytes on tetracycline-induced hepatitis background. Polyphytochol shows more expressed choleric activity in comparison with Hepatophyt.

Key words: tetracycline-induced hepatitis, Polyphytochol, Hepatophyt

Известно, что лекарственные препараты различных групп (антибиотики, цитостатики и др.) в большинстве случаев обладают побочным действием в виде гепатотоксического эффекта, что обусловлено особенностями кровоснабжения печени и метаболизмом препаратов [1,6,7]. Так, антибиотики тетрациклинового ряда, в частности тетрациклин, относятся к средствам с прямым повреждающим действием на печень и приводят к внутрипеченочному холестазу [2,12].

В связи с этим актуальным является поиск средств, способных повышать резистентность печени к повреждающему действию лекарственных препаратов. Особого внимания заслуживают средства природного происхождения, отличающиеся, как правило, широтой терапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения. В соответствии с этим на основе прописей тибетской медицины разработаны комплексные растительные средства условно названные полифитохол и гепатофит. Полифитохол получен в форме экстракта сухого из *Helichrysum arenarium* L., *Tanacetum vulgare* L., *Mentha x piperita* L., *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Urtica dioica* L. и *Rosa* sp. Данное средство, оказывающее желчегонное, умеренное противовоспалительное и спазмолитическое действие, рекомендовано ФК Минздрава РФ (РН 001301/02-2002) для лечения и профилактики заболеваний органов гепатобилиарной системы. Гепатофит представляет собой сумму сухих экстрактов из 7 видов растительного сырья: *Inula helenium* L., *Sophora flavescens* Solander, *Zingiber officinalis* Roscoe, *Sambucus sibirica* Nakai, *Sanguisorba officinalis* L., *Crataegus* sp. и *Malus baccata* L. [11].

Целью настоящей работы явилась морфофункциональная оценка фармакотерапевтической эффективности растительных средств гепатофита и полифитохола при тетрациклиновом гепатите.

Материалы и методы

Лекарственный гепатит воспроизводили на 52 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 180-200 г путем внутривенного введения тетрациклина гидрохлорида в дозе 40 мг/кг массы один раз в сутки в течение одного месяца – 30 дней [9]. Животным первой опытной группы одновременно вводили per os полифитохол в дозе 0,25 г/кг (экспериментально-терапевтическая доза) в виде водного раствора 1 раз в сутки в течение 30 дней, животным второй опытной группы – гепатофит в дозе 0,10 г/кг. Крысам третьей опытной группы с введением указанного антибиотика для сравнения вводили отвар антилигенового сбора, состоящего из коры крушины, листьев мяты перечной, трав

зверобоя и чистотела [10] по аналогичной схеме. Животным контрольной группы одновременно с тетрациклином вводили эквивалентное количество очищенной воды в аналогичном режиме. Интервалы между введениями тетрациклина гидрохлорида и лекарственных веществ, а также воды в соответствующих группах животных составляли 5 часов. Морфофункциональное исследование печени проводили на 30 сутки с начала опыта.

Для оценки морфофункционального состояния печени подопытных животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистoenзимологических методик. Для гистологического исследования кусочки печени крыс фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином [4]. Для выявления активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) свежемороженые срезы, приготовленные на криостате, окрашивали тетразолиевым синим (по Нахласу), для определения содержания гликогена – ШИК-реакцией и нейтральных жиров – Суданом III и IV [4]. На 30 сутки наблюдений проводили морфометрическое исследование печени животных. На микропрепаратах печени крыс в 10 полях зрения в области портальных трактов (ПТ) и центральной вены (ЦВ) подсчитывали количество гепатоцитов: «нормальных», гипертрофированных, двуядерных, с зернистой и жировой дистрофиями и некротизированных. С помощью компьютерной программы «Motic Image 2000» определяли площадь участков желчных пигментов.

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Результаты патоморфологических исследований показали, что у животных контрольной группы на 30 сутки введения тетрациклина гидрохлорида в печени наблюдали полнокровие центральных и портальных вен и синусоидальных капилляров, диффузное расширение синусоидальных пространств и скопление в желчных капиллярах и гепатоцитах желчных пигментов, что характерно для холестаза. В зоне ПТ отмечали мезенхимально-клеточную инфильтрацию, а также участки гепатоцитов с зернистой, мелко- и среднекапельной жировой дистрофией. В гепатоцитах, подверженных желчных пигментов, наблюдали уменьшение содержания гликогена и снижение активности СДГ. Данные морфометрических исследований показали (табл. 1), что для тетрациклинового гепатита характерно увеличение доли ге-

Влияние гепатофита, полифитохола и препарата сравнения на морфометрические показатели печени белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Гепатоциты	Группы животных				
	Интакт	Контроль	Гепатофит	Полифитохол	отвар
Область центральной вены					
Нормальные, %	58,4±3,85	38,7±2,65	59,7±2,13	57,3±3,63*	51,2±2,04
Гипертрофированные, %	13,6±1,53	1,5±0,19	5,3±0,19	5,7±0,34*	4,7±0,21
Двухядерные, %	18,8±1,15	9,7±1,60	12,0±0,38	12,8±1,07*	11,0±0,21
Зернистой дистрофией, %	4,0±0,38	30,6±4,10	17,0±1,34	15,1±1,40*	19,1±1,02
Жировой дистрофией, %	-	2,2±0,42	1,2±0,23	0,2±0,19*	0,9±0,03
Некротизированные, %	5,2±0,57	17,9±1,19	4,7±0,96	9,0±0,67*	12,9±0,96
Область портального тракта					
Нормальные, %	64,2±2,30	32,0±2,08	53,8±2,46	59,1±3,01*	54,6±3,12
Гипертрофированные, %	13,2±1,15	1,5±0,38	3,9±0,69	3,2±0,09*	2,8±0,13
Двухядерные, %	13,2±1,53	8,7±0,92	10,4±0,46*	10,4±1,09	8,4±0,23
Зернистой дистрофией, %	3,6±0,19	19,8±5,19	13,0±1,34	13,7±1,21*	15,6±0,94
Жировой дистрофией, %	-	20,8±2,26	8,3±1,38	5,6±0,50*	9,4±0,58
Некротизированные, %	5,4±0,57	17,2±1,26	8,8±1,38	7,9±0,48*	9,2±0,18

Примечание: * – различия значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$.

патоцитов, подверженных жировой дистрофии. Количество их в области ЦВ увеличивалось в 1,2 раза, а в области ПТ – в 20,8 раз по сравнению с данными у крыс интактной группы. Это обусловлено тем, что тетрациклины подавляют выработку транспортных белков, обеспечивающих выведение фосфолипидов из гепатоцита, что приводит к развитию жировой дистрофии [12]. В области ЦВ и ПТ наблюдали увеличение в 7,0 и 5,5 раз соответственно количества гепатоцитов, подверженных зернистой дистрофии, и в среднем в 3,3 раза некротизированных гепатоцитов по сравнению с показателями у интактных животных.

На микропрепаратах печени животных, получавших полифитохол и гепатофит в указанных дозах, а также препарат сравнения, наблюдали нарушения микроциркуляции: кровенаполнение центральных и портальных вен, расширение синусоидального пространства, стаз эритроцитов в

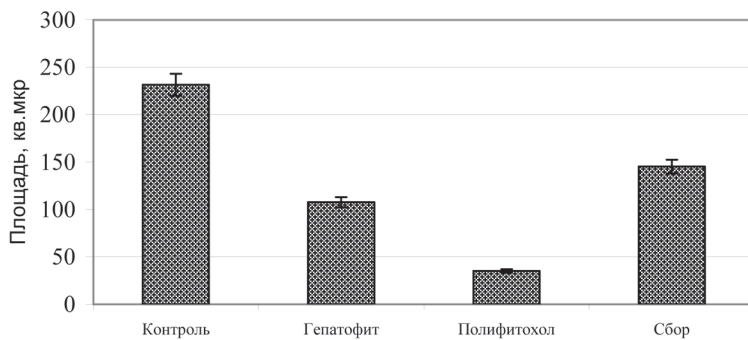


Рис. 1. Влияние полифитохола и гепатофита на образование желчных пигментов в печени белых крыс при тетрациклиновом гепатите.

капиллярах, а также гепатоциты, подверженные зернистой и жировой дистрофии. Результаты морфометрических исследований показали (табл. 1), что на фоне введения животным полифитохола и гепатофита в области ЦВ количество гепатоцитов с зернистой дистрофией снижалось соответственно в 2,0 и 1,8 раза; с жировой дистрофией – в 11,0 и 1,8 раза, число некротизированных гепатоцитов – в 2,0; в области ПТ количество гепатоцитов с зернистой дистрофией – в 1,5 раза, с жировой дистрофией – в 1,5 и 2,5 раза, некротизированных гепатоцитов – в 2,2 и 2,0 раза по сравнению с показателями у животных контрольной группы. На фоне введения

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Общая и частная клиническая фармакокинетика. – М., 2006. – 807 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство

Таблица 1

крысам полифитохола и гепатофита (табл. 1) количество двухядерных гепатоцитов в зоне ЦВ увеличивалось соответственно на 32 и 24%, в зоне ПТ – в среднем на 20% по сравнению с контролем. Более того, при введении животным исследуемых фитоэкстрактов число гипертрофированных гепатоцитов в зонах ЦВ и ПТ повышалось в среднем в 3,6 и 2,3 раза соответственно по сравнению с данными у контрольных животных. Увеличение количества двухядерных и гипертрофированных свидетельствует об усилении репаративных процессов в печени животных опытных групп. Подтверждением этому служат также данные ШИК-реакции: содержание гликогена в печени животных, получавших полифитохол и гепатофит, было значительно выше такового в контроле. На фоне введения исследуемых препаратов также отмечалось увеличение активности СДГ в печени животных. Отвар сбора во второй опытной группе крыс уступал по действию.

На фоне введения исследуемых средств скопления желчных пигментов в печени опытных животных встречались значительно реже, и они были значительно меньших размеров по сравнению с таковыми у контрольных животных. При определении площади желчных конгломератов было установлено, что у животных контрольной группы она достигала в среднем $231,6 \pm 10,32$ мкр². На фоне введения гепатофита данный показатель снижался в 2,1 раза и составлял $107,8 \pm 5,97$ мкр² ($p \leq 0,05$), а на фоне введения полифитохола – $35,2 \pm 1,63$ мкр² ($p \leq 0,05$) (рис. 1).

Таким образом, результаты проведенных патоморфологических исследований свидетельствуют о гепатозащитном действии полифитохола и гепатофита на фоне тетрациклинового гепатита. Показано, что исследуемые фитоэкстракты уменьшают некротические, мезенхимально-воспалительные и дистрофические процессы в гепатоцитах, снижают интенсивность воспалительной реакции печени и стимулируют регенерацию печеночных клеток. Введение полифитохола оказывает более выраженное холеретическое действие по сравнению с гепатофитом и препаратом сравнения, скопление желчных пигментов в печени животных. Выраженное фармакотерапевтическое влияние исследуемых средств при данном патологическом состоянии обусловлено содержанием в фитосредствах биологически активных веществ, в основном полифенольной природы. Последние, являясь природными антиоксидантами [3,5], обеспечивают стабилизацию биомембран, повышают энергетический потенциал гепатоцитов, увеличивают сократительную способность околососудистых микрофиламентов и тем самым стимулируют синтез и транспорт холатов, экскрецию билирубина и холестерина с желчью, а также ускоряют регенерацию и восстановление функциональной активности гепатоцитов. Сочетание холеретических и гепатопротекторных свойств исследуемых средств аргументирует целесообразность их широкого применения для профилактики и лечения поврежденных органов гепатобилиарной системы.

для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – 416 с.

3. Катикова О.Ю., Костин Я.В. Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Эксперим. и клин. фармакол. – 2002. – Т.

65. №1. – С.41-43.

4. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. – М., 1996. – 544 с.

5. Николаев С.М. Растительные комплексы при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск, 1992. – 155 с.

6. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственное поражение печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – № 3. – С.88-91.

7. Полунина Т.Е., Маев И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. – 2006. – Т. 127. №12. – С.34-39.

8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая стати-

стика в клинических исследованиях. – М., 2006. – 253 с.

9. Скуя Н.А. Хронические заболевания желчных путей (патогенез и лабораторная диагностика). – Л., 1972. – 229 с.

10. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. – М., 2000. – 976 с.

11. Чехирова Г.В., Самбуева З.Г., Ербаева Л.В., Асеева Т.А. и др. Способ получения средства, обладающего желчегонной и противовоспалительной активностью // Патент РФ № 215591237 от 20.11.2000.

12. Шерлок Н., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М., 1999. – 925 с.

Информация об авторах: Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН, тел. (3012)433713, e-mail: tatur75@mail.ru, Разуваева Янина Геннадьевна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Николаев Сергей Матвеевич – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН; Самбуева Зинаида Гомбожаповна – к.б.н., научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН; Занданов Александр Октябрьевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой терапии медицинского факультета БГУ; Мархаева Лариса Эдуардовна – старший преподаватель кафедры терапии медицинского факультета БГУ.

© МАХМАДАЛИЕВ Х.Ж., КАЛДЫБАЕВА А.О., АБДУСАМАТОВ А.А., НАБИЕВ А.Н. – 2010

ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТИМУСОЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Х.Ж. Махмадалиев¹, А.О. Калдыбаева¹, А.А. Абдусаматов¹, А.Н. Набиев²

(¹Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, и.о. ректора – д.м.н., проф. А.И. Искандаров, кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф. А.А. Абдусаматов; ²Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств Минздрава Республики Узбекистан, директор – д.ф.н., проф. Х.К. Жалилов)

Резюме. Изучено влияние стимусола (смесь экстракта корня солодки и мумие) на процессы перекисного окисления липидов, желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени при хроническом гепатите. Установлено, что стимусол у крыс с хроническим гелиотриновым гепатитом оказывал антиоксидантное и антихолестатическое действие. Стимулировал угнетенные гелиотрином холатосинтетические процессы в гепатоцитах. Улучшал экскрецию билирубина и холестерина в желчь. По степени гепатопротекторной активности не уступал известному гепатопротектору силибор.

Ключевые слова: стимусол, корень солодки, мумие, силибор, хронический гелиотриновый гепатит, конъюгированные диены, диенкетоны, малоновый диальдегид, каталаза, супероксиддисмутатаза, желчевыделение, желчные кислоты, холестерин, билирубин.

THE HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF STIMUSOL IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEPATITIS

H.J. Mahmataliev¹, A.O. Kaldibaeva¹, A.A. Abdusamatov¹, A.N. Nabiev²

(¹Tashkent Pediatric Medical Institute of Health Ministry of the Republic Uzbekistan, ²Head Department of Drug and Medical Equipment Quality Control)

Summary. The influence of stimulusol (admixture of extract of radix Glycyrrhiza and mumie) on processes of lipid peroxidation, bile protection and bile – excreting functions of liver, in chronic heliotrine hepatitis has been studied. It was determined that stimulusol in rats with chronic heliotrine hepatitis rendered antioxidant and choleric action, stimulated depressed heliotrine bile acidsynthetic processes in hepatocytes, improved excretion of cholesterol and bilirubin in bile. Hepatoprotective activity of stimulusol was the same as in well known hepatoprotector Siliborum.

Key words: stimulusol, liquorice, mummie, silibor, chronic heliotrine hepatitis, conjugative diens and dien ketones, catalase, superoxidismutase, jaundice, bile acids, cholesterol, malonaldehyde, bilirubin.

В генезе заболеваний печени и желчевыводящих путей наряду с цитолитическим синдромом значительная роль принадлежит холестаза и нарушению реологических свойств желчи, приводящих к снижению секреторной и метаболической функции печени, нарушению детоксикации экзо- и эндотоксинов [14]. Патогенетическая терапия гепатопротекторами направлена на коррекцию этих основных звеньев заболевания.

В настоящее время остается высокой потребность в гепатопротекторных средствах, которые повышают резистентность печени к действию ксенобиотиков, нормализуют метаболические процессы в условиях напряжения детоксицирующей функции. Исследованиями последних лет подтверждена целесообразность применения фитопрепаратов при гепатитах. Они обладают гепатопротекторными свойствами, в механизме которых отмечено уменьшение синдрома цитолиза гепатоцитов, нормализация или существенное улучшение гликогенообразующей способности печени, усиление дезинтоксикационной, пигментообразующей и экскреторной функций [6].

В связи с этим, изыскание новых лекарственных средств растительного и природного происхождения, сочетающих

гепатопротекторную и желчегонную активность, является одной из актуальных задач современной медицины.

Целью данной работы явилось изучение влияния стимусола на процессы перекисного окисления липидов и желчеобразовательную и желчевыделительную функции печени при хроническом гелиотриновом гепатите.

Материалы и методы

Впервые нами проведены исследования антиоксидантного и желчегонного действия стимусола при хроническом гелиотриновом гепатите. Стимусол – препарат, который является биоактивной композицией, состоящий из сухого экстракта корня солодки голой и мумие в соотношении 1:1. Сухой экстракт корня солодки голой выпускается в виде таблеток фармацевтической промышленности страны. Мумие – природный смолоподобный продукт, представляющий собой бесформенные куски с неравномерно-ячеистой или гладкой поверхностью, твердой или упругой консистенции, обладающие характерным бальзамическим запахом, производится отечественными фармацевтическими фирмами [11]. Данная биоактивная композиция – стимусол разработана в

Ташкентском Фармацевтическом институте [16].

Эксперименты проведены на 45 белых крысах-самцах массой 150-210 г. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучены на 21 животных, у остальных исследованы процессы желчевыделения и желчеобразования. Хронический гепатит вызывали подкожной инъекцией гелиотрина по схеме: в первую неделю вводили 2 раз в дозе 10 мг/кг, затем в аналогичном режиме в дозе 7,5 мг/кг и на третьей неделе – по 5 мг/кг [1]. Действие стимулоса исследовано в сравнении с классическим гепатопротектором силибором. Экспериментальные животные были распределены на 4 группы: 1) интактные, здоровым крысам вводили воду в адекватном объеме и подкожно инъецировали физиологический раствор хлорида натрия в течение одного месяца; 2) контрольные, животным подкожно вводили гелиотрин по схеме; 3) опытные, внутрь вводили стимулос в дозе 10 мг/кг и гелиотрин по схеме; 4) опытная, внутрь вводили силибор в дозе 100 мг/кг и гелиотрин по схеме.

Эксперименты проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 г.) и «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей».

Исследуемые препараты вводили в виде водного раствора внутрь аграмматическим зондом ежедневно предварительно до гепатотоксемии в течение 5 дней затем одновременно с гелиотрином в течение 25 дней. После последнего введения препаратов животных декапитуировали, соблюдая условия эвтаназии, извлекали печень общепринятыми методами. В гомогенате ткани печени определяли содержание диеновых конъюгатов [15], малонового диальдегида [5] и активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталазы (КТ) [4] и супероксиддисмутазы (СОД) [2].

Часть крыс, наркотизировали этиминалом натрия (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) и в течение 4-х часов собирали желчь через канюлю, вставленную в желчный проток [7]. В желчи животных определяли концентрацию желчных кислот, холестерина и билирубина в мг% [3,7]. Высчитывали интенсивность желчевыделения в мг/мин/на 100 г массы крыс и общее количество желчи за 4 часа в мг/100 г. Холатохолестериновый коэффициент рассчитывали как отношение концентрации желчных кислот к концентрации холестерина.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программного пакета Statistica v. 6.0 (StatSoft, USA, 1999). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [6,8].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты проведенных исследований показали, что у животных с хроническим токсическим гепатитом в контрольной группе, отмечается общая слабость, взъерошенность и уменьшение блеска шерсти, вздутие живота, развитие асцита, и в этом случае отмечается летальность

40-45% животных. Под влиянием гепатотоксина-гелиотрина наряду с нарушениями общего состояния животных в ткани печени отмечается повышение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида на 63,5% и 97,5% соответственно ($p \leq 0,001$). Одновременно с накоплением продуктов перекисного окисления липидов наблюдается значимое снижение активности АОЗ-СОД и КТ соответственно на 64,3% и 42,0% ($p \leq 0,001$) при сравнении с данными интактной группы

Таблица 1

Влияние стимулоса на показатели перекисного окисления липидов в ткани печени крыс ($M \pm m$, $n=5,6$)

Исследуемые показатели	Условия эксперимента			
	Интактная (физ. р-р)	Контроль (гелиотрин)	Стимулос + гелиотрин	Силибор + гелиотрин
Конъюгированные диены D/1 мг липида	0,450±0,023	0,736±0,0217*	0,488±0,03 ^x	0,560±0,024 ^x
Конъюгированные диенкетоны, D/1 мг липида	0,224±0,014	0,397±0,028*	0,245±0,02 ^x	0,254±0,021 ^x
МДА, нмоль/1г ткани	36,1±1,01	71,3±1,14*	42,2±1,2 ^x	46,8±1,74 ^x
СОД, усл. ЕД/мин.мг. белка	1,45±0,08	0,52±0,042*	0,91±0,037 ^x	0,89±0,07 ^x
Каталаза, нмоль/мин. мг. белка	0,43±0,016	0,25±0,019*	0,38±0,019 ^x	0,34±0,02 ^x

Примечание здесь и в табл. 2: * – значимость различий при $p \leq 0,05$ в сравнении с интактными; ^x – значимость различий при $p \leq 0,001$ в сравнении с контролем.

(табл. 1). Снижение активности ферментов антиоксидантной защиты, в свою очередь, приводит к образованию радикала супероксидного аниона, который, вступая в реакцию с перекисью водорода, увеличивает образование реактогенного кислорода и гидроксильного радикала. Образовавшиеся радикалы вызывают деструкцию биомембран гепатоцитов и приводят к развитию белковой и жировой дистрофии клеток печени [12]. Данные результаты свидетельствуют о том, что гелиотрин обладает прооксидантным действием, усиливает цитолитический процесс гепатоцитов и приводит к нарушению метаболических процессов печени.

Наряду с усилением процессов ПОЛ и снижением антиоксидантной защиты организма у контрольных крыс отмечается нарушение желчеобразовательной функции печени вследствие развития синдрома внутривенного холестаза. У животных этой группы отмечается снижение интенсивности

Таблица 2

Влияние стимулоса на интенсивность секреции желчи крыс при гелиотриновом поражении печени ($M \pm m$; $n=6$)

Условия эксперимента	Интенсивность секреции желчи мг/мин. 100 г массы				Общее количество выделенной желчи (мг/100 г) за 4 ч
	1-час	2-час	3-час	4-час	
1. Интактная (физ. р-р)	4,0±0,23	4,2±0,23	4,2±0,22	4,1±0,22	985,0±56,0
2. Контроль (гелиотрин)	2,0±0,16*	2,1±0,18*	2,2±0,11*	2,0±0,13*	505,0±32,0*
3. Стимулос + гелиотрин	4,4±0,25 ^x	4,8±0,18 ^x	4,8±0,18 ^x	5,1±0,16 ^x	1144,0±29,0 ^x
4. Силибор + гелиотрин	2,8±0,22	3,0±0,41	3,9±0,52 ^x	3,8±0,45 ^x	811,0±69,0 ^x

ности выделения желчи как по часам и так за весь период сбора желчи. Общее количество выделенной желчи за 4 часа снижалось на 51,3% ($p \leq 0,001$) по отношению к показателям животных интактной группы. Основные показатели внутривенного холестаза содержание желчных кислот снижались на 54,8% ($p \leq 0,05$), холестерина – 55,5% и показатель пигментного обмена – содержание билирубина уменьшилось на 70,6% ($p \leq 0,05$) (табл. 2, 3). Эти нарушения под действием гелиотрина как показано ранее, связаны с угнетением синтеза желчных кислот, экскреции холестерина и билирубина вследствие ингибирования фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы [13].

Предварительное введение стимулоса и силибора, а также в течение всего периода токсемии препятствует резким нарушениям антиоксидантной системы и желчеобразовательной функции печени. В результате лечебно-профилактического применения стимулоса в течение одного месяца отмечалось уменьшение содержания конъюгированных диенов на 33,7% и диенкетонов на 38,3% ($p \leq 0,001$). Снижался уровень

Влияние стимулоса на химический состав желчи (M±m; n=6)

Условия эксперимента	Общее количество мг/мин. 100 г за 4 часа			Холато/холестериновый коэффициент, ед.
	Желчные кислоты	Холестерин	Билирубин	
1. Интактная (физ. р-р)	16,42±0,61	0,144±0,006	0,058±0,003	114,0±5,0
2. Контроль (гелиотрин в течение 1 мес.)	5,42±0,58*	0,064±0,007*	0,017±0,002*	83,0±1,4*
3. Стимусол + гелиотрин	11,26±0,83 ^x	0,113±0,007 ^x	0,057±0,002 ^x	100±10,36
4. Силибор + гелиотрин	7,2±0,67 ^x	0,079±0,011	0,034±0,004 ^x	93±8,96

Примечание: * – значимость различий при $p \leq 0,001$ в сравнение с интактными; ^x – значимость различий при $p \leq 0,001$ в сравнении с контролем.

малонового диальдегида на 40,4% ($p \leq 0,001$). Уменьшение содержания продуктов ПОЛ связано с активацией ферментов СOD и КТ соответственно на 75,0% и 52,0% по отношению к результатам животных контрольной группы (табл. 1). Тогда как, под влиянием гепатопротектора – силибора активность этих энзимов усиливалась в меньшей степени, и эффект составил на 71,0% и 36,0% ($p \leq 0,001$). Если учесть тот факт, что стимусол, состоящий из экстракта корня солодки и мумие, аналогично силибору оказывает активизирующее действие на систему антиоксидантной защиты и препятствует усилению интенсивности процесса ПОЛ. Антиоксидантное действие стимулоса, по-видимому, связано с наличием в составе биологически активных веществ, так как в составе корня солодки и мумие содержатся активные биолиганды, флавоноидные соединения, аминокислоты и витаминные вещества. Большинство этих ингредиентов обладают прямым и косвенным антиоксидантным действием. Видимо, эти вещества приводят к усилению активности ферментов и повышению функции системы антиоксидантной защиты организма. Помимо этого, они обладают противоспазматическим, желчегонным, иммуномодулирующим действиями, а также

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Н.Х., Каримов Х.Я. Печень при интоксикации гепатотропными ядами. – Ташкент: Медицина, 1989. – 98 с.
2. Гуревич В.С., Контрищикова К.Н., Шатилина Л.В. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы // Лабораторное дело. – 1990. – №4. – С.44-47.
3. Дроговоз С.М. Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава при дистрофии печени, вызванной СС14 // Вопросы медицинской химии. – 1971. – №4. – С.397-401.
4. Королюк М. А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С.16-18.
5. Кричевская А.А., Лукаш А.И., Кесельман Н.А. Изменение перекисного окисления и содержание фосфолипидов в мозге при гипероксии и защитное действие // Украинский биохимический журнал. – 1976. – №2. – С.190-194.
6. Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Вымятнина З.К., Зуева Е.П. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. – №6. – С.34-36.
7. 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.
8. Набиев А.Н., Тулаганов Р.Т., Вахабов А.А. Методические рекомендации по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ с желчегонной и гепатопротекторной активностью. – Ташкент, 2006. – 26 с.

Таблица 3 повышают регенераторный потенциал клеток печени [11,16].

Стимусол подобно силибору оказывал выраженное гепатопротекторное действие, уменьшая синдром внутрипеченочного холестаза. Под влиянием этого препарата общее количество выделенной желчи за 4 часа увеличилось на 126,0% ($p \leq 0,001$), значимо повышалась секреция желчных кислот на 107,0%, холестерина – 76,5% и билирубина – на

235,0% по сравнению показателями животных контрольной группы (табл. 2, 3). Под действием гепатопротектора силибора эти показатели были менее выражены.

Гепатопротекторная и желчегонная активность стимулоса, вероятно, связана с синергизмом биоактивных лиганд, содержащих в составе корень солодки и мумие. Биоактивная лиганда – глицирризин, основное вещество солодки, образует комплекс с цитохромом P450, ингибируя инактивацию изолированного цитохрома P450KLM2 и вызывая образование гемопротейна. Наряду с этим, данный биофлавоноид предотвращает разрушение естественного антиоксиданта – глутатиона [10]. По-видимому, стимусол повышает активность микросомальных ферментов печени и стимулирует синтез желчных кислот, холестерина и повышает конъюгацию билирубина.

Таким образом, биоактивная композиция из экстракта корня солодки и мумие – препарат стимусол – обладает выраженным гепатозащитным и антихолестатическим действием при хроническом токсическом гепатите. По данной активности он не уступает гепатопротектору – силибору.

9. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта // Фармакология и токсикология. – М., 1986. – №4. – С.100-104.

10. Токаев Э.С., Блохина Н.П., Некрасов Е.А. Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени // Вопросы питания. – 2007. – №4. – С.4-9.

11. Фролова Л.Н., Киселева Т.Л. Химический состав, методы определения подлинности и доброкачественности мумие (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 1996. – №8. – С.49-53.

12. Хакимов З.З., Зуева Е.Б., Рахманов А.Х. Сравнительное изучение влияния гепатопротекторов на активность супероксиддисмутазы и каталазы печени при хроническом гепатите // Доклады АН Республики Узбекистан. – 1990. – №10. – С.56-57.

13. Хакимов З.З., Лубенцова О.В., Аскарлова Ш.Д. Влияние гелиотрина на экскреторную функцию печени и химический состав желчи // Медицинский журнал Узбекистана. – 1988. – №4. – С.44-46.

14. Чучалин В.С., Теплякова Е.М. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С.52-57.

15. Шилина Н.К., Чернавина Г.В., Маслова Л.А. Количественное определение продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови практически здоровых лиц методом спектроскопии // Лабораторное дело. – 1978. – №3. – С.140-142.

16. Эрназаров О.М., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. и др. Положительное решение от 26.08.1996 г. на выдачу предварительного патента Республики Узбекистан по заявке ИHDP 96006371. «Таблетки стимулоса».

Информация об авторах: Республика Узбекистан, г.Ташкент, 100002, ул. Усманходжаева пр. К. Умарова, д. 16; Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств МЗ РУз. Тел. (998712) 494793, факс: 2444823, e-mail: farmaco_toxik@mail.ru, tashpmi@rambler.ru; Набиев Абдували Набиевич – старший научный сотрудник, к.м.н. кафедры; Абдусатов Абдулазиз Абдулатипович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Калдыбаева Ахмарал Орынбасаровна – ассистент; Махмадалиев Холмурод Жавлиевич – соискатель.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОРБЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ПЕКТИНА, ПОЛУЧЕННОГО КИСЛОТНЫМ ЭКСТРАГИРОВАНИЕМ ИЗ КЛУБНЕЙ ТОПИНАМБУРА (*HELIANTHUS TUBEROSUS L.*)

М.Т. Кисиева¹, Л.П. Мыкоц², Н.А. Туховская³, С.Н. Бондарь², Н.С. Зяблицева¹, В.А. Компанцев¹, А.Л. Белоусова¹
(¹Пятигорская государственная фармацевтическая академия, ректор – д.ф.н., проф. М.В. Гаврилин, кафедра неорганической химии, зав. – д.ф.н., проф. В.А. Компанцев, кафедра физической и коллоидной химии, зав. – к.ф.н., доц. Л.П. Мыкоц, кафедра аналитической химии, зав. – к.х.н., доц. Л.И. Иванова)

Резюме. Цель данного исследования – изучение сорбционной способности пектина из клубней топинамбура, полученного кислотным экстрагированием по известной методике. Определение сорбционной емкости полученного пектина проводили комплексометрическим методом с использованием метода изолирования Оствальда. Выявили выраженную комплексообразующую способность пектина (132,8 мг/г). Максимальная степень извлечения составила 25,52% от исходной концентрации свинец-ионов. Установлено, что процесс комплексообразования протекает по кинетике 1-го порядка с величиной константы скорости равной $21,6 \times 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$, а процесс адсорбции лучше описывается уравнением Фрейндлиха. Влияние температуры на сорбционную способность пектина незначительно. Показана целесообразность применения полученного пектина в качестве детоксиканта.

Ключевые слова: клубни топинамбура, пектин, сорбционная способность.

THE STUDY OF PECTIN SORPTION ABILITY, OBTAINED BY ACID EXTRACTION FROM TUBERS OF JERUSALEM ARTICHOKE (*HELIANTHUS TUBEROSUS L.*)

М.Т. Kisieva¹, L.P. Mykoc², N.A. Tuhovskaya³, S.N. Bondar², N.S. Zyablitseva¹, V.A. Kompancev¹, A.L. Belousova¹
(Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy)

Summary. The purpose of the work was to study the sorption ability of pectin, obtained by acid method from tubers of Jerusalem artichoke on the known methods. Determination of sorption capacities of obtained pectin has been conducted by complexometric method with the use of isolation method of Ostwald. Expressed complex-forming ability of the pectin (132.8 mg/g) has been determined. The maximum degree of the extraction amounted to 25,52% from initial concentration of lead-ion. It has been established that process of complex-forming runs on kinetics first order with the value of the constant of velocity equal to $21,6 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ and adsorption process is better described by equation of Freundlich. The influence of the temperature on sorption ability of pectin is not significant. Expediency of use of pectin as a detoxicant has been shown.

Key words: tubers of Jerusalem artichoke, pectin, sorption ability.

Одним из путей решения проблем экологической медицины, обусловленных загрязнением окружающей среды и поступлением в организм человека избыточных количеств тяжелых металлов и радионуклидов, является создание препаратов детоксицирующего действия.

Эффективным антидотом для профилактики отравлений соединениями свинца, ртути, кадмия и других металлов является пектин, который оказывает благоприятное действие не только в условиях острого и подострого воздействия металлов, но и при длительном поступлении их в организм.

Комплексообразующие свойства пектина обусловлены наличием в молекуле этого полимера карбоксильных и гидроксильных групп галактуроновой кислоты. Активность и прочность комплексообразования зависит от степени этерификации пектина (соотношение между этерифицированными и свободными карбоксильными группами). Чем меньше степень этерификации и больше свободных карбоксильных групп, тем активнее протекает комплексообразование.

Следует особо подчеркнуть, что пектины являются природными продуктами и не оказывают токсического действия на организм человека [3,4].

Цель работы: изучение сорбционной способности пектина, полученного кислотным экстрагированием из клубней топинамбура.

Материалы и методы

В качестве растительного сырья использовали высушенные измельченные клубни топинамбура (порошок). Сырье предоставлено ООО «Рязанские просторы» (г. Москва). Пектин получен кислотным экстрагированием по известной методике [2]. Определение сорбционной способности полученного пектина (сорбционная емкость, комплексообразующая способность, процент связывания свинец-ионов) проводили комплексометрическим методом с использованием метода изолирования Оствальда [1].

Схема выделения пектина представлена на рисунке 1.

При добавлении к раствору пектина солей металлов между ними происходит взаимодействие с образованием нерастворимых, устойчивых соединений – пектинатов металлов, которые не абсорбируются в кишечнике и выводятся из организма, на чем основано детоксицирующее действие

пектина.

Изучали кинетику и сорбционную способность полученного пектина *in vitro* по отношению к свинец-ионам, а так же влияние температуры на его сорбционную емкость.

Сорбционная емкость выражается количеством ионов тяжелого металла, связывающихся с 1 граммом пектина. Количество связавшихся ионов определяли по разнице между вносимым и остаточным количеством свинец-ионов.

При обработке пектина стандартным раствором свинца ацетата, образующийся рыхлый осадок свинца пектината отфильтровывали, а в фильтрате определяли содержание свинец-ионов.

Определение свинец-ионов в фильтрате проводили титрованием стандартным раствором трилона Б (0,01М раствором натрия эдетата) в среде ацетатного буферного раствора в присутствии кислого оранжевого до перехода красной окраски в лимонно-желтую.

Анализируемый раствор разбавляли водой очищенной до метки в колбе на 100 мл. Для анализа отбирали аликвоту раствора (10 мл) в колбу для титрования, приливали 10 мл ацетатного буферного раствора, разбавляли водой очищенной до 100 мл, добавляли индикатор и титровали [1].

Расчет массы свинца в исследуемом растворе проводили по формуле:

$$g_{\text{Pb}^{2+}, \text{ мг/г}} = \frac{V \cdot N \cdot \text{Э}_{\text{Pb}^{2+}}}{1000} \cdot \frac{100}{10} \cdot 1000,$$

где N – нормальная концентрация раствора трилона Б; V – объем раствора трилона Б, израсходованный на титрование, мл; Э_{Pb²⁺} – молярная эквивалентная масса свинец-ионов, моль/л.

В реакции образования пектинатов металлов участвуют два вещества. Чтобы учесть изменение концентрации одного из реагирующих веществ (ионов металла), при минимальном влиянии концентрации другого вещества (пектина), использовали метод изолирования Оствальда [1].

Согласно этому методу, реакция проводится с избытком одного из реагентов (пектина) и тогда скорость сорбции пропорциональна концентрации другого реагента, взятого в недостатке (ионы металла).

Линейная зависимость $\ln C - t$ (мин) и постоянство кон-

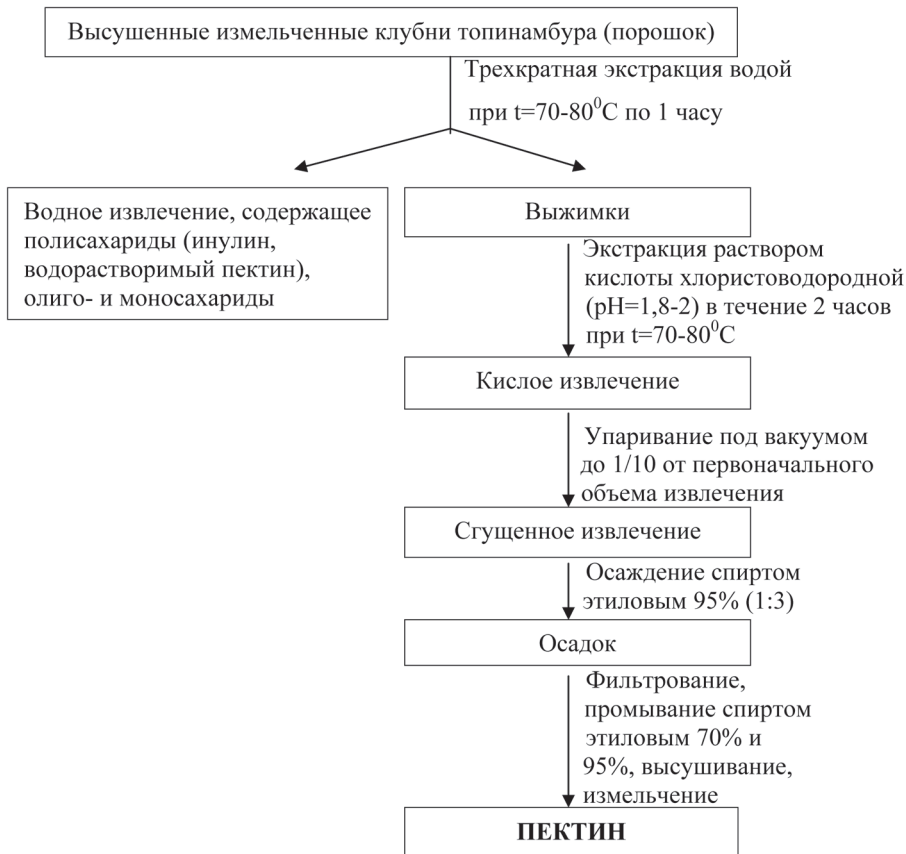


Рис. 1. Схема получения пектина из клубней топинамбура кислотным экстрагированием.

стант скорости рассчитываются по уравнению кинетики 1-го порядка:

$$K = \frac{1}{t} \ln \frac{C_0}{C_t}$$

где C_0 – исходная концентрация свинец-ионов, ммоль/л; C_t – оставшаяся непрореагированной ко времени t концентрация свинец-ионов, ммоль/л [5].

Адсорбционная способность сорбента может быть оценена на основе экспериментальных данных по величине адсорбции.

Расчет величины адсорбции проводили согласно зависимости:

$$A = \frac{X}{m} = \frac{(C_0 - C_{равн.}) \cdot V}{m}$$

где C_0 , $C_{равн.}$ – исходная (начальная) и равновесная концентрации свинец-ионов соответственно, ммоль/л; V – объем раствора, л; m – масса навески сорбента, г.

Теоретически адсорбционная способность может быть описана уравнениями Фрейндлиха (Аф) и Ленгмюра (Ал) и, в зависимости от природы адсорбента, подчиняется тому или другому.

Уравнение Фрейндлиха удобно использовать в логарифмической форме:

$$\ln \frac{X}{m} = \ln K + 1/n \ln C$$

где K и $1/n$ – константы; C – равновесная концентрация;

$\frac{X}{m}$ – адсорбция.

Константа K зависит от природы адсорбента и адсорбата, колеблется в широких пределах. $1/n$ – адсорбционный показатель, зависящий от природы адсорбата.

Величины констант находили по графической зависимости

$$\ln \frac{X}{m} = f(\ln \Delta C)$$

Уравнение Ленгмюра:

$$A = \frac{A_{\infty} \cdot C}{b + C}$$

где A_{∞} , b – константы; C – равновесная концентрация.

Для нахождения констант использовали графическую зависимость $1/A = f(1/\Delta C)$.

Константа A_{∞} представляет собой предельную емкость адсорбента и зависит от размеров молекул сорбента. Константа равновесия адсорбционного процесса « b » зависит от сродства адсорбата к адсорбенту. Чем она больше, тем сильнее выражено это сродство.

Результаты и обсуждение

Изменение концентрации свинец-ионов от времени сорбции в водной фазе растворов при контакте с пектином отражено в таблице 1.

Линейная зависимость $\ln C - t$ (мин) и постоянство констант

Таблица 1

Изменение концентрации свинец-ионов в водной фазе растворов

Время, мин.	Количество свинец-ионов, мг/г	Концентрация свинец-ионов в растворе, ммоль/л	Процент связывания свинец-ионов, %	Комплексообразующая способность, мг/г
0 (станд. раствор)	86,38	41,69	-----	-----
10	66,20	31,95	23,36	132,80
20	64,35	31,05	25,52	132,80
30	64,35	31,05	25,52	132,80
40	64,33	31,05	25,52	132,80
60	64,33	31,05	25,52	132,80
60 (при $t = -18^{\circ}\text{C}$)	66,20	31,95	23,36	126,96
60 (при $t = +100^{\circ}\text{C}$)	65,00	32,82	21,28	110,70

скорости свидетельствуют о том, что комплексообразование протекает по реакции 1-го порядка.

Средняя величина константы скорости равна: $21,6 \times 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$.

В течение 1 часа максимальное извлечение свинец-ионов

Таблица 2

Определение константы скорости процесса комплексообразования

Время, мин.	$C_{\text{рв}}^{2+}$, ммоль/л	ΔC , ммоль/л	V , ммоль/л ¹ мин ⁻¹	K , мин ⁻¹
0	41,69	-----	-----	-----
5	36,50	5,19	1,038	0,0266
10	31,95	9,74	0,974	0,0265
15	31,50	10,19	0,679	0,0187
20	31,05	10,64	0,532	0,0147
Среднее:	-----	-----	-----	0,0216

Таблица 3

Результаты определения экспериментальной величины адсорбции

ΔC , ммоль/л	$A_{\text{эксп}}$, ммоль/г	$1/\Delta C$	$1/A_{\text{эксп}}$	$\ln \Delta C$	$\ln A_{\text{эксп}}$
5,19	3,13	0,193	0,320	1,65	1,14
9,74	5,87	0,103	0,170	2,28	1,77
10,19	6,14	0,098	0,163	2,32	1,82
10,64	6,41	0,094	0,156	2,36	1,86

пектином составило 25,52% от равновесной концентрации, что в пересчете на 1 грамм сорбента равно 64,33 мг свинец-ионов.

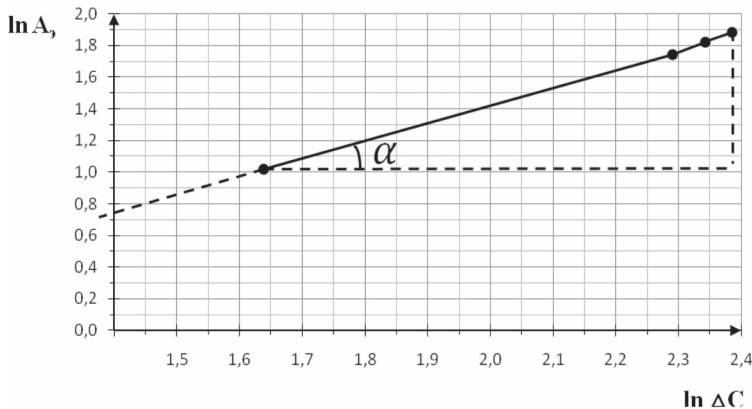


Рис. 2. Преобразованная изотерма сорбции свинец-ионов пектином из клубней топинамбура по Фрейндлиху.

Адсорбционная способность теоретически описана по уравнениям Фрейндлиха и Ленгмюра. Величины констант уравнений находили по соответствующим графическим зависимостям (рис. 2, 3).

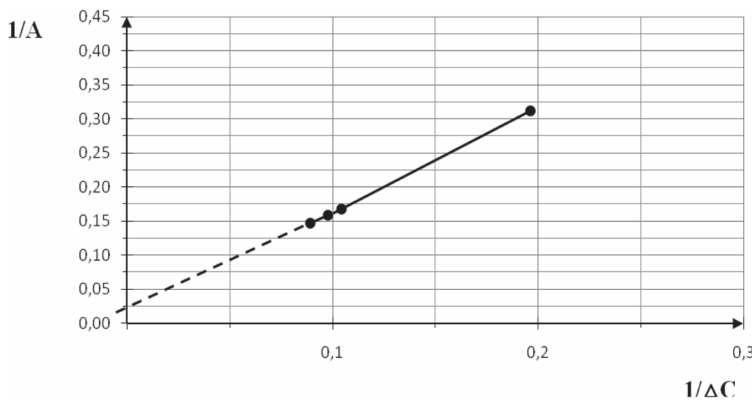


Рис. 3. Преобразованная изотерма сорбции свинец-ионов пектином из клубней топинамбура по Ленгмюру.

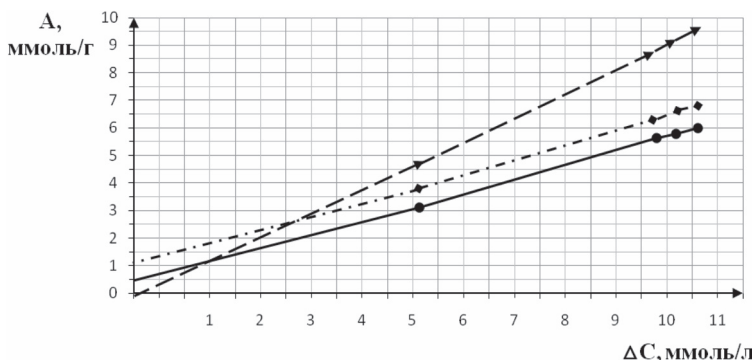


Рис. 4. Изотермы сорбции свинец-ионов пектином из клубней топинамбура: 1 – экспериментальная, 2, 3 – расчетные по уравнениям Фрейндлиха и Ленгмюра соответственно.

Таблица 4

Соотношение экспериментальных величин адсорбции свинец-ионов с расчетными

Аэксп, ммоль/г	Аф, ммоль/г	Ал, ммоль/г	$\frac{A_{\text{эксп}}}{A_{\text{ф}}}$	$\frac{A_{\text{эксп}}}{A_{\text{л}}}$
3,13	3,92	4,93	0,789	0,635
5,87	6,49	8,88	0,904	0,661
6,14	6,73	9,25	0,912	0,664
6,41	6,96	9,62	0,921	0,666

Коэффициенты уравнения Фрейндлиха, найденные по графической зависимости

$$\frac{x}{m}$$

$$\ln m = f(1/\Delta C): K=1,105; 1/n=0,8.$$

Коэффициенты уравнения Ленгмюра, найденные по графической зависимости $1/A = f(1/\Delta C)$: $A_{\infty}=100; b=100$.

Большая величина константы «b» свидетельствует о хорошей способности пектина к сорбции свинец-ионов. Это подтвердилось экспериментально, так как образование пектината происходило быстро и равновесие в системе наступило через 20 мин (табл. 1).

В таблице 4 приведены найденные экспериментальные и расчетные величины адсорбции свинец-ионов пектином.

На рисунке 4 представлены соответствующие изотермы.

По характеру изученных изотерм и данным таблицы 4 можно сделать вывод, что функциональная зависимость величины сорбции от равновесной концентрации свинец-ионов больше подчиняется уравнению Фрейндлиха. Очевидно, это связано с неоднородностью пористой поверхности пектина. Уравнение Ленгмюра менее точно описывает процесс.

Изучили влияние температуры на сорбционные свойства пектина.

Исследования показали, что процент связывания свинец-ионов пектином уменьшился на 4,24% при термической обработке в течение часа ($t=100^{\circ}\text{C}$) и на 2,16% при замораживании ($t=-18^{\circ}\text{C}$) относительно той же величины при комнатной температуре (табл. 1).

В ходе исследования выявлена выраженная комплексообразующая способность пектина по отношению к свинец-ионам. Образование свинца пектината протекает по кинетике I-го порядка с величиной константы скорости равной $21,6 \times 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$. Максимальная степень извлечения составила 25,52% от исходной концентрации свинец-ионов в течение 1 часа, а сорбционный процесс лучше описывается уравнением Фрейндлиха. Сорбционные свойства полученного пектина по отношению к свинец-ионам при термической обработке и консервировании холодом мало изменяются.

Таким образом, пектин, полученный кислотным способом из клубней топинамбура, может быть рекомендован в качестве детоксиканта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев В.П., Морозова Р.П., Кочергина Л.А. Аналитическая химия. Лабораторный практикум: учеб. пособие для вузов. – М.: Дрофа, 2006. – 416 с.
2. Зяблицева Н.С. Изучение полисахаридов клубней топинамбура и создание на их основе лечебно-профилактических средств: Дис. ... канд. фарм. наук. – Пятигорск, 1998. – 157 с.
3. Новосельская И.Л., Воропаева Н.Л., Семенова Л.Н., Рашидова С.Ш. Пектин. Тенденции научных

и прикладных исследований // Химия природных соединений. – 2000. – №1. – С.3-11

4. Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В.

Полисорбовит: монография. – Томск: НТЛ, 2001. – 132 с.

5. Эмануэль Н.М., Кнорре Д.Г. Курс химической кинетики. – 3-е изд. пер. и доп. – М.: Высш. школа, 1974. – 400 с.

Информация об авторах: 357500, Пятигорск, ул. Калинина 11, Пятигорская ГФА, тел. (8793) 32-33-36; e-mail: n.s.zyablitseva@yandex.ru, Кисиева Манана Тенгизовна – аспирант; Мыкоц Лилия Петровна – заведующая кафедрой, к.ф.н., доцент; Туховская Нина Александровна – старший преподаватель, к.ф.н.; Бондарь Светлана Николаевна – преподаватель; Зяблицева Надежда Сергеевна – старший преподаватель, к.ф.н.; Компанцев Владислав Алексеевич – заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор; Белоусова Анна Леонидовна – преподаватель, к.ф.н.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ОНОПКО В.Ф. – 2010

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОБСТРУКЦИИ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА МОЧЕТОЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

В.Ф. Онопко

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. Проведено обследование и лечение 76 больных раком шейки матки с обструкцией тазового и поясничного отделов мочеточников и гидроуретеронефрозом. Обструкция правого мочеточника было у 36, левого – у 40 больных. Стриктура мочеточника развилась у 32 (42,1%) больных с прогрессирующим течением заболевания на фоне комбинированного лечения, у 20 (26,3%) – после лучевой гамма терапии. У 24 (31,6%) больных имела место интермиттирующая обструкция мочевых путей. Радикальная операция была выполнена 22 больным. У 8 из них в сроки от 12 до 18 мес. развился ретенноз мочеточника. У 54 больных лечебные вмешательства носили паллиативный характер. Успешное лечение развившейся обструкции мочеточников возможно только при излечении опухолевого процесса и стихании лучевой реакции в тканях.

Ключевые слова: рак шейки матки, обструкция мочеточников, гидроуретеронефроз, уретеро-уретероанастомоз.

THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN CASE OF THE URETER DISTAL SECTION OBSTRUCTION OF THE PATIENTS WITH THE CANCER OF CERVIX OF THE UTERUS

V.F. Onopko

(Irkutsk State Medical University)

Summary. They carried out the check up and treatment of 76 patients (at the age from 26 to 74) with the cancer of cervix of the uterus with the obstruction of ureter pelvis section and hydroureteronephrosis. 36 patients had the injury of the right ureter and 40 women had the injury of the left ureter. 32 patients (42,1%) with progressive passing of the cancer of cervix of the uterus against a background of combined treatment and 20 patients (26,3%) after gamma radiotherapy had the ureteric stricture. Radical operation of 22 patients was performed. During the period from 12 to 18 months eight operated patients had ureter restenosis. Operations of 54 patients were of palliative nature. Successful treatment of the developed ureter obstruction is possible only in case of extraction of the cancerous growth process and falling of radio reaction in tissues.

Key words: cancer of the cervix, obstruction of the ureter, hydroureteronephrosis, uretero-ureteroanastomosis.

Среди урологических заболеваний все чаще встречается обструкция дистального и поясничного отделов мочеточников, развитие которой связано с возросшим числом заболеваний органов малого таза и забрюшинного пространства, а также анатомо-функциональными особенностями этих отделов мочеточников [6].

Причины развития обструкции тазового отдела мочеточников при раке шейки матки (РШМ) кроются как в клиническом течении самого заболевания, так и в осложнениях, возникших при его лечении, прежде всего комбинированном [3]. При РШМ у 15,0-35,7% больных в опухолевый процесс прямо или косвенно вовлекаются один или оба мочеточника, что приводит к развитию односторонней или двусторонней их обструкции (стеноз, стриктуры или облитерации) [2,7]. Лучевая терапия заболевания в 0,4-5,5% случаев осложняется повреждением мочеточников, развитием обструктивной нефропатии [7].

Несмотря на многочисленные исследования, многие проблемы обструктивной нефропатии при РШМ до настоящего времени не решены. И хотя реконструктивно-пластические операции остаются основным радикальным видом лечения как протяженных, так и коротких стриктур мочеточников, не всегда удается добиться их ликвидации и восстановить

функцию пораженной почки [1,2,10]. Нередко таким больным может быть оказана лишь паллиативная помощь ввиду распространенности патологического процесса или протяженности стриктуры мочеточников [7,8].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности лечения обструкции мочеточников, развившихся в процессе течения заболевания РШМ и его лечения.

Материал и методы

В клиническую группу вошли 76 больных РШМ с обструкцией тазового и поясничного отделов мочеточников и развитием гидроуретеронефроза в возрасте от 26 до 74 лет. Повреждение правого мочеточника было у 36, левого – у 40 больных.

Диагноз заболевания устанавливался в соответствии со стандартами обследования онкологических больных и имел цитологическую и гистологическую верификацию. Критерием отбора больных служило наличие гидроуретеронефроза и ретенции верхних мочевых путей различной степени тяжести, развившихся в процессе течения и лечения заболевания. Для выявления локализации обструкции, её протяженности и определения степени нарушения уродина-

мики, функции почек и других осложнений наряду с общеклиническим обследованием, были проведены ультразвуковые, рентгено-радиологические, эндоскопические (цистоскопия), морфологические исследования.

Результаты и обсуждение

Двусторонняя стриктура мочеточников развилась у 19 (25%) больных с прогрессирующим течением РШМ на фоне комбинированного лечения. Нарастание степени гидроуретеронефроза соответствовало длительности обструктивного синдрома и распространенности опухолевого процесса. Уже через три месяца после развития обструкции у 14 больных определялась хроническая почечная недостаточность (ХПН) различной степени тяжести, а у 5 больных выявлялся гидроуретеронефроз III-IV степени [7].

Несмотря на резистентность мочеточников к лучевой радиации, у 35 (46%) больных в раннем послелучевом периоде (1-3 мес.) отмечались признаки обструктивной нефропатии, обусловленной отёком забрюшинной клетчатки и сдавлением мочеточников. Однако, у 11 (31,4%) больных эти изменения носили транзиторный характер, но несмотря на это, 24 из них на 1-7 месяцев был установлен мочеточниково-лоханочный стент, который после восстановления уродинамики был удален, и только у 11 больных в эти же сроки уродинамика восстановилась самостоятельно без установки стента, а у 3 (8,6%) больных развилась индукция тазовой и забрюшинной клетчатки с формированием рубцовых стриктур мочеточников, что привело к гидроуретеронефрозу и ХПН.

У 22 (28,9%) больных, не имевших изменений со стороны органов мочевой системы в раннем послелучевом периоде, через 6-8 месяцев был выявлен гидроуретеронефроз I-III степени. При этом односторонний процесс диагностирован у 16 и двусторонний – у 6 больных.

Замедлить или остановить нефросклероз при обструкции дистального отдела мочеточников возможно лишь при условии своевременного её устранения.

Все виды лечения были разделены на радикальные и паллиативные. Радикальное лечение включало в себя хирургические и эндоскопические вмешательства, позволяющие устранить обструкцию и восстановить уродинамику. Прямой уретероцистоанастомоз был выполнен у 6 больных, не прямой (по Боари) – у 10, уретеро-уретероанастомоз – у 4, нефрэктомия – у 5, эндоскопическое рассечение стриктуры мочеточника – у 2 больных (табл. 1).

основного заболевания благоприятный, а технические возможности провести эту операцию имеются, и в тоже время невозможно выполнить другие виды операций, в т.ч. кишечную пластику и уретероцистоанастомоз. Из 4 выполненных нами уретеро-уретероанастомозов 2 провели по обычной методике путём наложения прямого анастомоза между концами резецированного мочеточника [11]. Однако, по нашему мнению, данный способ обладает существенным недостатком, поскольку нет полной адаптации сопрягающихся концов мочеточника, что и привело к рестенозу мочеточника у одной больной [5].

Двое больных были оперированы по разработанному нами способу уретеро-уретероанастомоза [9].

Протяженность стриктуры была от 1,5 до 2,5 см, что потребовало мобилизации как почки, так и мочеточника. Это позволило наложить анастомоз без натяжения. Осложнений операций в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не было.

Сущность предложенного способа лечения стеноза мочеточника представлена на рис. 1. Мы формировали S-образно верхний и нижний концы мочеточника, что обеспечивало как хорошее заживление раны, так и сохранение хорошей уродинамики в зоне анастомоза, поскольку периметр реконструированного просвета мочеточника становится длиннее за счет синусоиды, сохранялся просвет мочеточника.

Нами было выполнено 22 пластических оперативных вмешательства. У 14 (18,4%) больных лечение оказалось эффективным, у 8 (36,4%) больных в сроки от 12 до 18 мес. наступил рестеноз анастомоза, который был обусловлен прогрессирующим течением РШМ, им были выполнены паллиативные вмешательства (табл. 1).

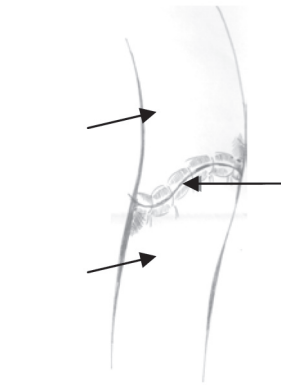


Рис. 1. S-образный уретеро-уретероанастомоз:
1 – верхний конец мочеточника,
2 – нижний конец мочеточника,
3 – S-образный анастомоз мочеточника.

Виды оперативных вмешательств, выполненных при обструкции мочеточников у больных РШМ

Вид операции	Количество больных	
	абс.	% (95%ДИ)
Прямой уретероцистоанастомоз	6	7,9 (5,92-9,88)
Непрямой уретероцистоанастомоз (по Боари)	10	13,2 (11,22-15,18)
Уретеро-уретероанастомоз	4	5,3 (3,32-7,28)
Нефрэктомия	5	6,6 (4,62-8,58)
Эндоскопическое рассечение стриктуры уретры	2	2,6 (0,62-4,58)
ЧПНС	18	23,7 (21,71- 25,69)
Пиелоуретеральный стент	31	40,8 (38,80-42,80)
Всего	76	100,0

Важно отметить, что сложности восстановления проходимости мочеточников при обструкции заключаются в выраженном фиброзном изменении окружающих тканей и нарушении их трофики, а также в тех трудностях, которые возникают при выделении их из рубцовых тканей. Поэтому выполнение уретеро-уретероанастомоза является сложной, часто неэффективной, а нередко и невозможной операцией. Но эта операция показана во всех тех случаях, когда прогноз

Таблица 1

паллиативные вмешательства служили или промежуточным звеном в лечении обструкции мочеточников или носили симптоматический характер. Установка внутреннего мочеточниково-лоханочного стента на сроки от 3 до 12 мес. проведено 31 больной, но уже через 3-6 мес. 7 больным с нарастающим гидроуретеронефрозом стент был заменен на чрескожную пункционную нефростомию (ЧПНС), а у остальных 24 больных наступило выздоровление. Открытая и ЧПНС была наложена 18 больным. Через 1-2 года после их установки 3 больным с неблагоприятным течением заболевания была выполнена нефрэктомия, еще 8 больных умерли от прогрессирования РШМ.

Таким образом, течение и лечение РШМ сопряжено с риском механического или лучевого повреждения мочеточников и окружающих их тканей, что неизбежно приводит к развитию гидроуретеронефроза, обструктивной нефропатии. Успешное лечение развившихся осложнений возможно только при излечении онкологического заболевания и стихании лучевой реакции в тканях. Паллиативные методы лечения носят симптоматический характер и позволяют деблокировать почку, замедлить или предотвратить прогрессирующую гибель её паренхимы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акрамов Э.Х., Волкович О.В., Васильева О.И., Содыль О.С. Успешное оперативное лечение длительной обструкции

мочеточника // Хирургия. – 2006. – №4. – С.74-75.

2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – М.: Медицина, 1989. – 268 с.

3. Городецкий Е.А., Косников А.Г., Максимов С.Я. Факторы риска развития урологических осложнений у больных раком шейки матки. – М., 2002. – 189 с.
4. Карпенко В.С., Переверзев А.С. Хирургическое лечение двусторонних заболеваний почек и мочевыводящих путей. – Киев: Здоров'я, 1983. – 87 с.
5. Кернесюк М.Н. Обоснование микрохирургических операций на брюшной части мочеточника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 27 с.
6. Комяков Б.К., Гулиев Б. Г. Хирургия протяженных сужений мочеточников. – СПб.: Диалект, 2005. – 256 с.
7. Меских А.В. Мониторинг осложнений со стороны мочевыделительной системы при комбинированном лечении рака шейки и тела матки: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.

– М., 2008. – 27 с.

8. Новикова Е.Г., Смирнова С.В., Русаков И.Г. Теплов А.А. Стриктуры мочеточника у больных раком шейки матки: состояние проблемы, профилактика и лечение // Российский онкологический журнал. – 2006. – №5. – С.51-55.

9. Патент РФ на изобретение №2285465 от 20.10.2006 Способ лечения стеноза мочеточника / А.А. Соловьев, В.Ф. Оношко.

10. Петров С.Б., Шпилень Е.С., Какушадзе З.А., Богданов А.Б. // Журнал акушерские и женские болезни. – 2000. – Т. 49, №4. – С.31-34.

11. Оперативная урология: Рук-во для врачей. – Л., 1986. – 181 с.

Информация об авторе: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра общей хирургии с курсом урологии, тел. 8-902-900-22-02, e-mail: urology@irk.ru, Оношко Виктор Фёдорович – доцент, к.м.н.

© ЛУКЬЯНЕНКО Н.Я., ШОЙХЕТ Я.Н., КОНОВАЛОВ В.К. – 2010

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЛОСТНЫХ ФОРМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКИХ

Н.Я. Лукьяненко¹, Я.Н. Шойхет², В.К. Коновалов²

(¹КГУЗ «Диагностический центр Алтайского края», гл. врач – к.м.н. В.А. Лещенко; ²Алтайский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Федоров)

Резюме. В данной работе представлен анализ рентгенодиагностических, клинических, лабораторных методов исследования больных с полостными формами периферического рака легких, с целью изучения основных причин врачебных ошибок. Установлено, что причинами врачебных ошибок у больных с полостными формами периферического рака легких были недостаточная выраженность ведущих клинических признаков течения заболевания, отсутствие комплексного подхода в определении объема и методов обследования, недостаточность учета основных рентгенологических признаков (локализации, плотности, структуры образования, полости распада); отсутствие алгоритма в этапности диагностического процесса и поздняя доступность специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: полостная форма периферического рака легких, компьютерная томография, врачебные ошибки.

THE PROBLEMS IN DIAGNOSIS OF CAVITARY CANCER OF LUNGS

N.Y. Lukyanenko¹, Y.N. Shoikhet¹, V.K. Konovalov²
(¹Altai Diagnostic Center, ²Altai State Medical University)

Summary. This work contains information about analysis of x-ray images, clinical and laboratory methods of examination of patients with cavitary lung cancer for researching principal doctor's mistakes. Reasons of doctor's mistakes were: inexpressive main clinical features of development of disease, absence of complex methods of examination, overlook of elementary radiological features (localization, density, structure, cavity of decomposition); absence of algorithm of examination and late accessibility of special medical service.

Key words: cavitary lung cancer, computer tomography, doctor's mistakes.

Значительные трудности дифференциальной диагностики полостных форм периферического рака легких, обусловлены тем, что одному синдрому могут соответствовать многие заболевания [1,2,3]. Интерпретация клинических и лабораторных методов, используемых во врачебной практике, при атипичном течении заболевания приводит к ошибочному диагнозу. Это резко удлиняет сроки постановки окончательного диагноза и снижает эффективность лечения [1,3,4,5]. Классические методы рентгенологической диагностики в данных условиях не всегда могут обеспечить своевременную и правильную постановку диагноза пациенту [3,4].

Исходя из этого, представлялось интересным определение значимости рентгенодиагностических, клинических, лабораторных признаков среди больных полостными формами периферического рака легких, у которых были допущены диагностические ошибки.

Цель исследования: изучить основные причины врачебных ошибок при установлении окончательного диагноза больным с полостными формами периферического рака легких.

Материалы и методы

В ходе проведенного исследования использованы рентгенодиагностические, клинические, лабораторные методы исследования больных с полостными формами периферического рака легких.

В основную группу вошли 79 больных с нераспознанной

полостной формой периферического рака легкого вследствие допущенных врачебных ошибок в диагностике при обращении в лечебно-профилактические учреждения. Критерием отбора больных основной группы был срок установления окончательного диагноза позднее 14 дней от даты обращения в лечебно-профилактическое учреждение.

Группа сравнения составила 61 больной, у которых диагноз был поставлен при обращении в лечебно-профилактические учреждения в период до 14 дней.

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрастному составу, социальному статусу и структуре сопутствующей соматической патологии. Возрастной состав основной группы варьировал от 18 до 76 лет, средний возраст – 46,7±0,4 года. В группе сравнения колебался от 17 до 74 лет и составил в среднем 47,2±0,6 года. Основной сопутствующей патологией были гипертоническая болезнь (4,7% и 6,1%, p=0,55), хронические неспецифические заболевания легких (12,3% и 14,5%, p=0,63), сахарный диабет (2,4% и 1,8%, p=0,07). В ходе исследования определены уровни лечебных учреждений и сроки постановки окончательных диагнозов изучаемых патологий. Изучены основные причины врачебных ошибок при установлении окончательного диагноза у больных с полостными формами периферического рака легких.

Рассмотрены основные лучевые методы диагностики (флюорография, рентгенография, линейная томография, компьютерная томография), используемые лечебно-профилактическими учреждениями и качество рентгенограмм.

Классифицированы врачебные ошибки, приведшие к несвоевременной постановке диагноза. Выделены три основных раздела причин врачебных ошибок, приведших к несвоевременной постановке диагноза, которые в свою очередь представлены подразделами: 1. Не правильная интерпретация клинических данных. 2. Техногенные: 2.1. предел метода; 2.2. тяжесть состояния, не позволяющая обследовать больного. 3. Субъективные: 3.1. неправильная интерпретация данных лучевой диагностики; 3.2. недостаточная квалификация врача; 3.3. нарушение стандарта обследования; 3.4. низкое качество рентгенограмм; 3.5. неадекватность выбранного метода исследования; 3.6. сложность случая.

Правильность интерпретации клинических данных оценивалась по описанию врачом в истории болезни жалоб больных, объективных и физикальных данных. Оценке подверглись данные лабораторных исследований: увеличенная СОЭ, лейкоцитарный сдвиг формулы крови влево, результаты бактериологических и гистологических исследований.

Техногенные врачебные ошибки определялись техническими характеристиками, используемого диагностического метода и тяжестью больного, не позволяющей его обследовать.

В группе субъективных причин врачебных ошибок оценены: интерпретация данных лучевой диагностики согласно основным рентгенологическим признакам патологического процесса; квалификация врача, как средняя величина «конечного результата» клинического и рентгенологического исследования – S:

$$S = \frac{NC + NR + NM}{3} \times 100\%,$$

где, NC – неправильная интерпретация клинических данных, NR – неправильная интерпретация данных лучевой диагностики, NM – неадекватность выбранного метода исследования.

– нарушение стандарта обследования – отклонение от определенного Минздравсоцразвития России для каждой патологии; – низкое качество рентгенограмм – удельный вес имеющих дефекты; – неадекватность выбранного метода – удельный вес исследований с отрицательным результатом; сложность случая – удельный вес пациентов имеющих стертую атипичную клиническую картину течения заболевания и рентгенодиагностических признаков.

Полученные в ходе исследования данные проанализированы с использованием интенсивных и экстенсивных показателей. Проведена оценка достоверности полученных результатов путем расчета средней ошибки, а так же сравнения переменных, представленных в виде частот посредством использования двухстороннего точного критерия Фишера. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$. Для обработки материала применялись табличный редактор Excel-5 и пакета программ STATISTIKA 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты и обсуждение

Анализ первично установленных диагнозов больным основной группы, показал что у 27,8% больных был поставлен диагноз пневмонии, 24,2% – абсцесса легкого, 2,5% – силикоза легкого, 31,6% – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), 13,9% – туберкулеза легких.

Сроки постановки клинического диагноза больным основной группы составили: от 14 дней до 2 месяцев – 31,0%, от 2-х до 8 месяцев – у 58,7%, более 1 года – 10,3%.

В группе сравнения диагноз полостной формы периферического рака легкого у 64,0% больных был поставлен сразу, в том числе при профилактических осмотрах – в 14,8% случаев. У 19,7% больных возникло подозрение на абсцесс легкого, у 13,1% – пневмонии, у 3,3% – ХОБЛ. Клинический диагноз в этой группе был поставлен от 1 до 14 дней от момента обращения.

Анализ клинических и лабораторных признаков у больных основной и группы сравнения свидетельствовал о более

выраженной клинической картине последней. В группе сравнения сухой кашель отмечался на 29,9% ($p=0,1$) чаще, боли в грудной клетке на 13,9% ($p=0,11$), кровохарканье на 8,1% ($p=0,01$), нежеле в основной группе. Одышка регистрировалась только в группе сравнения. Субфебрильная температура тела отмечалась одинаково часто в обеих группах больных. У больных основной группы сдвиг лейкоцитарной формулы влево в 1,7 раза ($p=0,036$) встречался чаще, нежели в группе сравнения, что в определенной степени ориентировало врача на воспалительный процесс. Цитологическое подтверждение диагноза рака легкого отмечено в группе сравнения в 15,5 раза ($p < 0,001$) чаще. Показатели СОЭ в сравниваемых группах были одинаковыми.

В виду высокой значимости рентгенодиагностических признаков в постановке диагноза больному проведена их сравнительная оценка в изучаемых группах больных. В основной группе наиболее значимыми были: равномерно утолщенные стенки образования (в 3,6 раза чаще нежели в группе сравнения ($p=0,066$); наличие реакции паракостальной плевры (в 3,9 раза ($p=0,001$)); щелевидные полости ближе к краю выявлялись только в основной; небольшое наличие жидкости в полости (в 2,8 раза ($p=0,21$)); полигональная форма образования (на 28,6%, $p=0,66$).

В группе сравнения наружные четкие контуры образования на 53,2% ($p=0,005$) чаще встречались, чем в основной, дорожка к корню – на 39,5% ($p=0,21$), полости распада одиночные в центре – на 15,2% ($p=0,07$), округлая форма образования на 22,7% ($p=0,09$).

Исходя из выявленных различий рентгенодиагностических признаков в основной и группе сравнения, проведен анализ заключений, данных врачами в ходе описания рентгенограмм (табл. 1).

Анализ заключений, данных врачами в ходе описания рентгенограмм полостной формы периферического рака легких с врачебными ошибками (основной группы), и больных полостной формы периферического рака легких, установленного сразу при обращении к врачу (группы сравнения),

Таблица 1

Анализ заключений, данных врачами в ходе описания рентгенограмм полостной формы периферического рака легких в анализируемых группах больных

Описанные рентгенологические признаки	Основная группа (n=79)		Группа сравнения (n=61)		p
	абс.	%	абс.	%	
Контуры	57	72,2	54	88,5	0,5
Локализация	3	3,8	2	3,3	1,0
Полость распада	32	40,5	38	62,3	0,014
Плотность	3	3,8	2	3,3	1,0
Структура	22	27,8	34	55,7	0,009
Состояние окр. ткани	44	55,6	42	42	0,8

свидетельствует о недостаточном учете таких рентгенологических признаков, как локализация и плотность образования – 3,8% и 3,3% соответственно и не выявил значимых различий между сравниваемыми группами ($p=1,0$). В основной группе в 27,8% описана структура образования, наличие в 41,4% – полости распада. В группе сравнения эти показатели выше в 2,0 раза ($p=0,009$) и на 13,2% ($p=0,014$) соответственно. Низкий уровень заключений в обеих группах свидетельствует о нарушении технологии обследования и недостаточной подготовке специалистов.

Из 24,1% больных основной группы, обратившихся в центральные районные больницы края, правильный диагноз установлен в 7,6%. Из 58,6% больных этой группы, обратившихся в городские больницы и поликлиники, диагноз установлен 12,6%.

В краевые и специализированные городские лечебно-профилактические учреждения основной группы обратилось 17,2%. Удельный вес правильно установленных диагнозов в этих лечебно-профилактических учреждениях составил 79,8% от общего количества больных основной группы и 100,0% от обратившихся.

В группе сравнения в центральных районных больницах правильный диагноз установлен 27,8% больных. Городскими

больницами и поликлиниками – 49,2%. Краевыми и специализированными городскими лечебно-профилактическими учреждениями – 23,0% от общего количества больных основной группы и 100,0% от обратившихся.

претация клинических данных, техногенные, субъективные, отсутствие алгоритма направления больного на уровень специализированного лечебно-профилактического учреждения (табл. 2).

Таблица 2
Классификация врачебных ошибок, приведших к несвоевременной постановке диагноза полостной формы периферического рака легких

Группы врачебных ошибок	абс.	%
1. Не правильная интерпретация клинических данных	18	22,7
2. Техногенные	11	13,9
2.1. Предел метода		
2.2. Тяжесть пациента, не позволяющая обследовать больного	-	-
2.3. Субъективные	42	53,2
2.4. Неправильная интерпретация данных лучевой диагностики	23	29,1
2.5. Недостаточная квалификация врача	23	29,1
2.6. Нарушение стандарта обследования (несвоевременное направление в специализированном ЛПУ)	79	100,0
2.7. Низкое качество R-снимков	14	17,7
2.8. Неадекватность выбранного метода исследования	53	67,1
2.9. Сложность случая	15	19,0

Исходя из проведенного исследования, нами классифицированы причины врачебных ошибок, приведших к несвоевременной постановке диагноза полостной формы периферического рака легких основным группой. Выделены следующие группы причин: неправильная интер-

Неправильная интерпретация клинических данных, связанная с атипичностью ее течения, составила 22,7%. Техногенные факторы были связаны с пределом используемого метода исследования и составили 13,9%. Наиболее обширной была группа субъективных причин врачебных ошибок при постановке диагноза полостной формы периферического рака легких: неправильная интерпретация данных лучевой диагностики – 53,2%; недостаточная квалификация врача – 29,1%; низкое качество рентгенологически снимков – 17,7%; неадекватность выбранного метода исследования – 67,1%; сложность случая – 19,0%.

Наиболее существенным фактором диагностических ошибок на наш взгляд являлось нарушение стандарта обследования, связанное с несвоевременным направлением больных в специализированные ЛПУ для углубленного обследования с применением современных методов лучевой диагностики, которое составило 100,0%.

Таким образом, причинами врачебных ошибок в основной группе больных с полостной формой периферического рака легких были: недостаточная выраженность ведущих клинических признаков течения заболевания – 22,7%; отсутствие комплексного подхода в определении объема и методов обследования больного – 53,2%; недостаточность учета основных рентгенологических признаков (локализации, плотности, структуры образования, полости распада) – 67,1%; отсутствие алгоритма направления больного на уровень специализированного лечебно-профилактического учреждения – 100,0%.

Рентгеновская продольная и компьютерная томография в диагностике и дифференциальной диагностике периферического рака легкого // Вестник рентгенологии и радиологии. – М., 1996. – №4. – С.40-45.

4. Харченко В.П. Кузьмин И.В. Рак легкого. – М.: Медицина, 1994. – 450 с.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габуня Р.И., Колесникова Е.К. Компьютерная томография в клинической диагностике. – М.: Медицина, 1995. – С.53-131.

2. Позмогов А.И., Терновой С.К., Бабий Я.С., Лепихин Н.М. Томография грудной клетки. – Киев: Здоровья, 1992. – 288 с.

3. Соколов В.А., Карташов В.М., Пивень А.И.

Информация об авторах: 656011, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Бехтерева, 45 т. 8(3852) раб. 261561, e-mail: infec@yandex.ru, Лукьяненко Николай Яковлевич – заведующий отделением, к.м.н.; Шойхет Яков Наумович – руководитель НИИ пульмонологии, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н. профессор; Коновалов Владимир Константинович – профессор, д.м.н.

© МИРОНОВ В.И., БРЕГЕЛЬ А.И., АГЕЕНКО В.А., БАШЛЫКОВ Д.В., ХАНТАКОВ А.М., ЕВТУШЕНКО В.В. – 2010

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

В.И. Миронов, А.И. Брегель, В.А. Агеенко, Д.В. Башлыков, А.М. Хантаков, В.В. Евтушенко
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. Представлен анализ результатов диагностики и лечения 2332 больных с острыми кровотечениями из верхних отделов пищеварительного тракта различного генеза. У 1635 больных причиной кровотечения явились хронические гастроудоденальные язвы, у 693 – острые поражения слизистой оболочки. Не были оперированы 1278 больных. Общая летальность при язвенных кровотечениях составила 3,1%, послеоперационная – 9,5%. Сделан вывод о необходимости дальнейшего поиска эффективных и надёжных методов консервативной терапии острых кровотечений.

Ключевые слова: острое желудочно-кишечное кровотечение, диагностика, лечение.

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT GASTRODUODENAL BLEEDINGS

V.I. Mironov, A.I. Bregel, V.A. Ageenko, D.V. Bashlykov, A.M. Hantakov, V.V. Evtushenko
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The analysis of results of diagnostics and treatment of 2332 patients with acute bleedings from the upper of a digestive tube of a various genesis is presented. At 1635 bleedings sick by the reason were chronic gastroduodenal ulcers, at 693 – acute lesions of a mucosa. 1278 patients have not been operated. The over-all mortality at ulcerative bleedings has made 3,1%, postoperative – 9,5%. The conclusion is drawn on necessity of the further search of effective and reliable methods of conservative therapy of acute bleedings.

Key words: an acute gastroduodenal bleeding, diagnostics, treatment.

Актуальность проблемы лечения острых гастродуоденальных кровотечений обусловлена высоким удельным весом больных с этой патологией в структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и неудовлетворенностью результатами их лечения [1,2,3,6,8].

Подходы к лечению гастродуоденальных кровотечений претерпели глубокую эволюцию в последние десятилетия. Разработка и внедрение в практику современных эффективных и безопасных лекарственных схем позволили значительно улучшить результаты лечения одних видов геморрагий, другие – по-прежнему остаются, в основном, прерогативой хирургов. При таких угрожающих состояниях как кровоточащие гастродуоденальные язвы проведение оперативного вмешательства становится порой жизненно необходимым [5].

Цель исследования проанализировать результаты диагностики и лечения острых кровотечений из верхних отделов пищеварительного у 2332 больных.

Материалы и методы

Клиника общей хирургии в течение многих лет оказывала круглосуточную экстренную помощь населению областного центра. Наши данные свидетельствуют, что из года в год доля больных с гастродуоденальными кровотечениями различной этиологии в общей структуре неотложной патологии органов брюшной полости возрастает. Если в 80-х годах прошлого столетия (1980-1986 гг.) эти больные составляли примерно 6% от всех госпитализированных в клинику с острыми заболеваниями органов брюшной полости, в период с 1987 по 1993 гг. – почти 8%, в последующие 5 лет – уже 13%. В первые годы третьего тысячелетия (2001-2007 гг.) больные с острыми гастродуоденальными кровотечениями составили 8% от всех экстренно поступивших с неотложными заболеваниями органов брюшной полости. Абсолютное число таких больных увеличилось почти в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Количество больных с острыми гастродуоденальными кровотечениями в разные периоды работы клиники общей хирургии

Периоды наблюдения	Количество больных
1988-1992	496
1993-1997	716
1998-2002	1079
2003-2007	1253

Результаты и обсуждение

За последние 10 лет (1998-2007 гг.) под нашим наблюдением находилось 2332 больных с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Изменилась за последние годы и структура кровотечений. Если в начальный период нашего анализа подавляющее большинство составляли больные с хроническими язвами, то в последние годы значительно возросла доля больных с острыми поражениями слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Среди обследованных было 1515 мужчин и 817 женщин. В возрасте до 40 лет было 549 больных, от 41 до 50 – 528, 51-60 лет – 405 и 850 больных были старше 60 лет.

Все больные были госпитализированы в экстренном порядке. Более 60% из них (1272) были госпитализированы позже 24 часов с момента появления первых признаков кровотечения.

Выбор лечебной тактики зависит от многих факторов и определяется, как мы считаем, прежде всего характеристикой собственно источника кровотечения, интенсивностью геморрагии, успешностью консервативных мероприятий, степенью тяжести кровопотери, а также общими факторами, такими как возраст больных, их исходное состояние, наличие сопутствующих заболеваний.

Примерно у трети (693) наших больных имели место острые поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Это были больные с острыми язвами слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (425), синдромом Маллори-Вейсса (79), острыми эрозивными эзофагитами и

гастритами (128), кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода (61). Особенно велика в этой группе была доля больных пожилого и старческого возраста, что обусловлено, в частности, неконтролируемым приемом стероидных и нестероидных противовоспалительных медикаментозных средств при возрастных поражениях опорно-двигательного аппарата.

У больных с острыми поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки (693) придерживались преимущественно консервативной тактики. Практически во всех наблюдениях в этой группе (689) удалось получить стойкий гемостаз, используя эндоскопические методы остановки кровотечения. При кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода устанавливали зонд Блэкмора. Оперированы 4 больных после многократных безрезультатных попыток консервативного и эндоскопического гемостаза.

В 1635 наблюдениях причиной кровотечения стали хронические язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В 546 наблюдениях источником кровотечения были хронические язвы желудка, в 1057 – хронические дуоденальные язвы, в 6 – пептические язвы гастроэнтероанастомоза, и в 26 наблюдениях источником кровотечения были сочетанные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 1278 из 1635 больных удалось добиться стойкого гемостаза консервативными мероприятиями. Эти больные были выписаны из клиники без операции. Неотъемлемой частью консервативной программы считали гемостаз и профилактику его рецидива во время эндоскопии, что позволяет снизить количество неотложных операций при данной патологии [4].

Эндоскопические манипуляции, направленные на прекращение геморрагии, включали обкалывание язвы по периметру раствором адреналина, орошение язвы раствором феракрала, электрокоагуляцию кровоточащего сосуда, аргон-плазменную коагуляцию, клипирование кровоточащего сосуда. Показаниями к преимущественно консервативному лечению считали короткий язвенный анамнез, отсутствие грубых анатомических изменений в хронической язве при эндоскопическом исследовании, отсутствие осложнений в виде пенетрации, стеноза и малигнизации, а также желание и наличие возможностей у больных лечиться консервативно.

357 больных с хроническими язвами были оперированы. Выбор метода и сроков оперативного вмешательства определялся локализацией и характером язвы, возрастом больных, характером сопутствующей соматической патологии.

114 из 357 больных были оперированы по экстренным показаниям. Показанием к экстренным оперативным вмешательствам считали продолжающееся кровотечение, которое не удавалось остановить эндоскопическими методами, либо рецидив кровотечения развивался в клинике на фоне проводимого лечения, сочетание кровотечения и перфорации. Эти операции выполнялись в любое время суток.

60 из 357 больных были оперированы по срочным показаниям в первые 24-36 часов пребывания в клинике. Показаниями к операциям в срочном порядке считали высокую вероятность рецидива кровотечения и отрицательную эволюцию язвы по эндоскопическим данным (выполнение дна язвы полностью или частично свертком крови, наличие в дне язвы крупного тромбированного сосуда, продолжающееся подтекание крови из-под кровяного свертка) на фоне выраженной анемии у больных (содержание гемоглобина менее 80 г/л и показатель гематокрита менее 25%).

183 больных из 357 были оперированы в позднем периоде, в течение 1-3 недель с момента госпитализации в хирургическое отделение. Показанием к хирургическому лечению у них считали наличие хронических язв с грубыми анатомическими изменениями, либо тяжелых осложнений язвенной болезни в виде стеноза, обширной пенетрации, подозрения на малигнизацию.

В анализируемый период (1998-2007 гг.) доля больных, оперированных в позднем периоде, значительно уменьшилась и в последние годы (2006-2007 гг.) не превышала 2%.

Характер оперативных вмешательств при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях варьировал, так как нет единых рекомендаций для выбора рационального метода операции [3]. В 312 наблюдениях были выполнены резекции желудка, в 40 – прошивание кровоточащего сосуда в дне язвы, в 5 наблюдениях, при высоких желудочных язвах, была

выполнена гастрэктомия. За указанный период наблюдается явное снижение резекционных вмешательств. Если в начальный период анализа (1998-2000 гг.) при гастродуоденальных кровотечениях было выполнено 129 резекций желудка, в 2001-2003 гг. – 113, в 2004-2006 гг. – 65, то в 2007 году выполнено лишь 5 резекций желудка.

Общая летальность в группе больных с язвенными кровотечениями составила 3,1% (51 больной), что не противоречит данным других авторов [2,3,6,7,9,10]. Летальность среди больных, леченных консервативно, составила 1,4% (17 больных), в категории оперированных – 9,5% (34).

Наибольшее количество летальных исходов имело место в группе больных, оперированных по экстренным показаниям (27), среди больных, оперированных в срочном порядке

умерло 5 (8,3%), среди оперированных в позднем периоде летальные исходы наступили в 2 наблюдениях (1%).

Среди умерших в послеоперационном периоде преобладали мужчины (22). 23 больных были пожилого возраста (старше 60 лет). Кровотечение тяжелой степени было у 24 умерших, средней тяжести – у 7 больных.

Причинами летальных исходов среди оперированных больных стали декомпенсированный геморрагический шок (12), тяжелые сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем (10), ТЭЛА (2), а также хирургические послеоперационные осложнения (несостоятельность швов культи желудка – 5, несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки – 5, несостоятельность швов гастроэнтероанастомоза – 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белый В.Я., Чернев В.Н., Насташенко И.Л. и др. Эндоскопическая диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений // Украинский журнал малоинвазивной та эндоскопічної хірургії. – 2001. – Vol. 5, №1.
2. Вачев А.Н., Кориццев В.К. Почему пол пациента имеет существенное значение при прогнозировании рецидива язвенного дуоденального кровотечения? // Хирургия. – 2006. – №12. – С.24-26.
3. Винокуров М.М., Капитонова М.А. Тактика лечения больных с язвенным гастродуоденальным кровотечением // Хирургия. – 2008. – №2. – С.33-36.
4. Гончаров Н.Н. Концепция гемостаза при гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006». – СПб., 2006. – С.34.
5. Гриднев А.Е. Тактика врача при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта // Медицинская газета

«Здоровье Украины». – 2008. – №6/1. – С.68-69.

6. Казымов И.Л. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2007. – №4. – С.22-25.

7. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бархударова Т.В., Малкаров М.А. Тактика лечения больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями // Вестник хирургии. – 2007. – №4. – С.76-79.

8. Ломаченко Ю.И., Чайковский Ю.Я. Особенности проблемы гастродуоденальных язвенных кровотечений для областного города // Материалы 8-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2006». – СПб., 2006. – С.86.

9. Чернеховская Н.Е. Диагностика и лечение кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта // <http://www.trimm.ru/php/content.php?group=2&id=2326>

10. Шевченко Ю.Л., Корзникова А.А., Стойко Ю.М., Бадуров Б.Ш. Дифференцированное лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. – 2006. – №11. – С.18-23.

Информация об авторах: 664046, г.Иркутск, ул.Байкальская, 118, кафедра общей хирургии с курсом урологии, тел. 703-716, Миронов Виктор Иванович – профессор, д.м.н.; Брегель Александр Иванович – профессор, д.м.н.; Агеенко Вера Александровна – ассистент, к.м.н.; Башлыков Дмитрий Викторович – врач; Хантаков Александр Михайлович – врач; Евтушенко Виктор Владимирович – врач.

© КОГАН Г.Ю., ГЫМНИНОВА И.С., КАРНОУХОВА О.Г., БОТВИНКИН А.Д., РЕШЕТНИКОВА Ю.В., СВИСТУНОВ В.В., ФАЛИЕВА А.Ю. – 2010

ЛЕТАЛЬНАЯ ГОСПИТАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПОЛИРЕЗИСТЕНТНОЙ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Г.Ю. Коган¹, И.С. Гымнинова¹, О.Г. Карноухова¹, А.Д. Ботвинкин¹, Ю.В. Решетникова¹, В.В. Свистунов², А.Ю. Фалиева²

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, центр лабораторной диагностики, зав. – Г.Ю. Коган; ²МУЗ «Клиническая больница №1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

Резюме. Описано два эпидемиологически связанных случая фатальной инфекции (гнойный эндобронхит, пневмония, абсцессы, сепсис), развившейся у больных, находившихся на ИВЛ после тяжелых хирургических вмешательств. От обоих пациентов выделены идентичные культуры *Klebsiella pneumoniae*, характеризующиеся уникальным спектром резистентности к антибактериальным препаратам (чувствительность только к одному из 30 препаратов).

Ключевые слова: госпитальная инфекция, *Klebsiella pneumoniae*, множественная лекарственная устойчивость.

LETHAL NOSOCOMIAL INFECTION ASSOCIATED WITH MULTIRESISTENT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

G.U. Kogan¹, I.S. Gimnina¹, O.V. Karnoukhova¹, A.D. Botvinkin¹, U.V. Reshetnikova¹, V.V. Svistunov², A.U. Faliyeva²
(¹Irkutsk State Medical University, ²Irkutsk Municipal Hospital № 1)

Summary. Two epidemiological associated fatal cases (purulent endobronchitis, pneumonia, abscesses, sepsis) in the patients with artificial lungs ventilation after serious surgical interventions have been described. One and the same *Klebsiella pneumoniae* isolates were detected in both patients. This isolate had a unique resistance to antibacterial drugs (sensitive to one from 30 tested antibiotics only).

Key words: nosocomial infection, *Klebsiella pneumoniae*, multiple drug resistance.

В апреле 2010 г. в бактериологической лаборатории Центра лабораторной диагностики Иркутского государственного медицинского университета из клинического материала, поступившего в течение одной недели от разных больных, были выделены две идентичных культуры *Klebsiella pneumoniae*, которые характеризовались множественной

лекарственной устойчивостью. Оба больных умерли в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после оперативных вмешательств с гнойно-септическими осложнениями. Уникальный спектр антибиотикорезистентности микроорганизмов и тяжелое клиническое течение болезни побудили нас подготовить материал к публикации.

Материалы и методы

На бактериологическое исследование доставлены кровь и лаважная жидкость из бронхов, взятые у больных, находящихся на ИВЛ в послеоперационном периоде на фоне ухудшения общего состояния. Материал исследован согласно методическим рекомендациям [1,2]. Посев лаважной жидкости проводили на кровяной агар (КА), желточно-солевой агар (ЖСА), среду Сабуро, среду Эндо с использованием метода полуколичественного посева по Гоулду. Кровь засеивали у постели больного на двухфазную среду HiCombi фирмы HIMEDIA (Индия) и инкубировали в термостате в течение 10 дней. При появлении признаков роста культуру высевали на КА. Идентификацию выделенных культур и определение чувствительности к антибактериальным препаратам (методом серийных разведений) проводили на бактериологическом анализаторе «AutoScan-4» фирмы (Dade Behring, США) с использованием фирменных панелей: для грамотрицательных микроорганизмов (NEG Breakpoint Combo Type 31), грамположительных микроорганизмов (POS Breakpoint Combo Type 20) и грибов (Rapid Yeast Panel). Для сравнения использовали результаты определения резистентности к антибиотикам 39 изолятов *K. pneumoniae*, выделенных нами от амбулаторных больных г. Иркутска в 2009-2010 гг.

Сведения о состоянии, обследовании и лечении больных взяты из историй болезни. Использованы также результаты аутопсии одного больного (второй больной был захоронен без вскрытия). Для окрашивания препаратов для гистологического исследования использовали гематоксилин-эозин; окрашивание микроорганизмов в срезах производили азур-эозином.

Результаты и обсуждение

Наблюдение 1. Больной П., 63 года, доставлен в стационар машинной скорой помощи 18.03.2010 г. и прооперирован по поводу некроза толстого кишечника. В последующие дни больной перенес еще три операции для санации брюшной полости и наложения анастомоза в отделении гнойной хирургии. С 21.03.2010 г. находился на ИВЛ в отделении анестезиологии-реанимации в тяжелом состоянии. При бронхоскопии 22.03.2010 г. выявлен катаральный эндобронхит; рентгенографически 26.03.2010 г. обнаружен осумкованный междолевой плеврит с подозрением на верхнедолевую пневмонию справа; 27.03.2010 г. при бронхоскопии – диффузный гнойный эндобронхит. После осмотра терапевтом 29.03.2010 г. поставлен диагноз: гнойный бронхит, госпитальная верхнедолевая пневмония справа; больной вновь переведен на ИВЛ. Смерть наступила 31 марта при явлениях нарастающей дыхательной недостаточности. Клинический диагноз: нарушение мезентериального кровообращения, некроз части толстого кишечника; операции; гнойный эндобронхит, госпитальная правосторонняя пневмония. За время нахождения в стационаре проводилась антибактериальная терапия: с 22.03.2010 г. больной получал сульфаниразон (2,0 x 4 раза в сутки), с 29.03.2010 г. – меропенем (1,0 x 3 раза в сутки). Несмотря на лечение, в терминальной стадии болезни 31.03.2010 г. из крови выделена культура *K. pneumoniae*.

При аутопсии в средней трети трахеи обнаружен язвенный дефект диаметром 1 см, покрытый фибрином. В просвете бронхов – большое количество слизистого, вязкого экссудата. Легкие уплотнены (справа – во всех долях, слева – в нижней). На разрезе ткань легкого темно-красная с множеством сливных серо-желтых очагов диаметром 1,0-1,5 см. С поверхности разреза стекает мутный, слизистый экссудат. Масса правого легкого – 1220 г, левого – 890 г. Микроскопически: бронхиальный эпителий местами слущен, в просвете бронхов – слизисто-гнойный экссудат; в просвете альвеол – обильные лейкоцитарные инфильтраты, межальвеолярные перегородки местами

разрушены и видны формирующиеся абсцессы; в части полей зрения – кровоизлияния. При гистобактериологическом исследовании обнаружены короткие палочки, располагающиеся преимущественно короткими цепочками, морфологически схожие с палочкой Фридендера. Таким образом, патологоанатомически подтверждена двухсторонняя бронхопневмония с абсцедированием.

Наблюдение 2. Больной С., 53 г., поступил в приемно-диагностическое отделение 21.03.2010 г. через три дня от начала заболевания с жалобами на боли в животе, тошноту, рвоту, слабость. Госпитализирован с предварительным диагнозом – острый панкреатит. На диагностической лапароскопии 23.03.2010 г. выявлен разлитой гнойно-фибринозный перитонит; проведена резекция желудка по Билрот-2 с санацией и дренированием брюшной полости. Повторные лапаротомии проведены 01 и 08.04.2010 г. в связи с несостоятельностью швов и септическими осложнениями (флегмона брюшной стенки, подпочечный абсцесс). С 23.03.2010 г. больной находился в отделении анестезиологии-реанимации на ИВЛ в одной палате с больным П. (наблюдение 1). 25 марта по данным бронхоскопии – двухсторонний эндобронхит; 31.03.2010 г. – явления двухстороннего гнойного эндобронхита. При рентгенографии органов грудной полости (пять раз с 24.03.2010 г. по 12.04.2010 г.) – венозный застой в малом круге кровообращения. Аускультативно – в легких жесткое везикулярное дыхание, ослабленное в нижних отделах, больше слева, проводные хрипы. Больной умер 15.04.2010 г. на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности. Прижизненно пневмония не обнаружена; вскрытия не проводилось.

Диагноз основной: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Хроническая язва ДПК и желудка. Фоновый диагноз: сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, декомпенсация, диабетическая нефропатия. Осложнения основного диагноза: перфорация хронической язвы ДПК. Отграниченный серозно-фибринозный перитонит. Несостоятельность культи ДПК. Флегмона передней брюшной стенки. Абдоминальный сепсис. Острая сердечно-сосудистая недостаточность. Острая дыхательная недостаточность. Острая почечная недостаточность. Отек легких, отек головного мозга. Сопутствующий диагноз: ожи-

Таблица 1
Резистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* различного происхождения к антибактериальным препаратам

Антибиотики	Изоляты от стационарных больных (n=2)	Изоляты от амбулаторных больных (n=39)		
		R	I	S
1. Амикацин	I (32)	13	2	85
2. Амоксициллин/клавуланат	R (>16/8)	8	0	92
3. Амициллин/сульбактам	R (>16/8)	21	0	79
4. Ампициллин	R (>16)	85	0	15
5. Азтреонам	R (>16)	26	0	74
6. Цефазолин	R (>16)	18	0	82
7. Цефепим	R (>16)	10	0	90
8. Цефотаксим	R (>32)	10	0	90
9. Цефотетан	I (32)	5	0	95
10. Цефикситин	R (>16)	13	0	87
11. Цефтазидим	R (>16)	10	0	90
12. Цефтизоксим	R (>32)	9	0	91
13. Цефтриаксон	R (>32)	10	0	90
14. Цефуроксим	R (>16)	13	0	87
15. Цефалотин	R (>16)	23	0	77
16. Ципрофлоксацин	R (>2)	8	0	92
17. Гатифлоксацин	R (>4)	8	0	92
18. Гентамицин	R (>8)	23	0	77
19. Имипенем	S (<=4)	0	0	100
20. Левофлоксацин	R (>4)	10	0	90
21. Нетилмицин	R (>16)	9	6	85
22. Нитрофурантоин	R (>64)	8	25	67
23. Норфлоксацин	R (>8)	8	5	87
24. Пиперациллин/тазобактам	R (>64)	3	2	95
25. Пиперациллин	R (>64)	64	8	28
26. Тетрациклин	R (>8)	18	0	82
27. Тикарциллин/клавуонат	R (>64)	0	0	100
28. Тикарциллин	R (>64)	21	3	76
29. Тобрамицин	R (>8)	18	0	82
30. Триметоприм/сульфаметоксазол	R (>2/38)	21	0	79

Примечание: В скобках – минимальная ингибирующая концентрация в мкг/мл. Для амбулаторных больных приведены доли (%) изолятов с различной степенью чувствительности (R – резистентный, I – умеренно чувствительный, S – чувствительный).

рение 3 степени. Артериальная гипертензия 2ст., риск 4.

Антибактериальная терапия: с 21 по 23.03.2010 г. – цефтриаксон (2,0 x 2 раза в сутки); с 24 по 31.03.2010 г. – сульперазон (2,0 x 2 раза в сутки); с 1 по 11.04.2010 г. – меронем 1,0 x 2-3 раза в сутки); со 02 по 06.03.2010 г. – каспифунгин (первые двое суток 0,75, в последующие дни по 0,5 в сутки); с 03 по 07.04.2010 г. – зивокс (0,6 в сутки); с 08 по 11.04.2010 г. – ванкомицин (0,5 x 2 раза в сутки); с 12 по 15.04.2010 г. – флюкостат (0,8 мг x 1 раз в сутки).

Из лаважной жидкости, собранной 5.04.2010 г., выделена микробная ассоциация: *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida krusei*. Культуры *K. pneumoniae*, выделенные от обоих больных, имели идентичный профиль антибиотикограммы и характеризовались множественной устойчивостью (табл. 1). Культуры были чувствительны лишь к одному из 30 тестируемых препаратов – имипенему (группа карбопенемов) и умеренно чувствительны к амикацину и цефотетану. Оба изолята продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС). Среди клебсиелл от амбулаторных больных изолятов с такой степенью устойчивости мы не наблюдали (табл. 1); только 8% изолятов продуцировали БЛРС. По данным мультицентровых исследований, проведенных в России [3], резистентность к антибиотикам граммотрицательных возбудителей госпитальных инфекций существенно повысилась за последние годы; 81,4% госпитальных изолятов клебсиелл были продуцентами БЛРС. Культура *S. aureus*, выделенная от больного С., также характеризовалась множественной лекарственной устойчивостью, в том числе к оксацилину. Культура *S. krusei* из ассоциации была чувствительна к нистатину и клотримазолу и устойчива к кетоконазолу, интраконазолу, амфотерицину В, флюконазо-

лу. Больные не были обследованы на ВИЧ.

Таким образом, выделение идентичных культур *K. pneumoniae*, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов, от двух разных больных, которые одновременно находились в одной палате, развитие у них гнойного эндобронхита через 4 суток после поступления в стационар и через 1-2 суток после операций и перевода на ИВЛ указывают на инфицирование агрессивным госпитальным штаммом. Больные умерли на 13-е и 25-е сутки после поступления в стационар на фоне общего тяжелого состояния, перенесенных операций и гнойно-септических осложнений со стороны бронхов, легких и брюшной полости. Патолого-анатомическая картина у одного больного соответствует клебсиеллезной пневмонии [3,4]. У второго больного гнойно-септические осложнения были ассоциированы, как минимум, с двумя полирезистентными условно-патогенными бактериями и грибковой микрофлорой. Материал для бактериологического исследования у одного из больных был взят в терминальной стадии болезни за сутки до смерти. У второго больного результаты определения чувствительности микрофлоры были готовы за неделю до смерти. От появления первых признаков инфекционно-воспалительного процесса в бронхах у больных, которые находились на ИВЛ, до их смерти прошло 9 и 20 суток, соответственно. При раннем микробиологическом обследовании можно было бы своевременно скорректировать антибактериальную терапию. Использование возможностей современной бактериологической лаборатории особенно показано для больных, находящихся на ИВЛ, так как материал для анализа у них может быть получен при первых признаках эндобронхита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации Минздрава РСФСР от 19.12.1991 г. «Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии». – М., 1991. – 16 с.
2. Решедько Г.К., Рябикова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам граммотрицательных возбу-

дителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // Клини. микробиол. антимикроб. химиотерапия. – 2008 – Т. 10, №2 – С.96-112.

3. Цинзерлинг В.А. Клебсиеллезные пневмонии в настоящее время // Архив патологии. – 1991. – №9. – С.22-27.

4. Цинзерлинг В.А. Современные инфекции, патологическая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб., 1993. – С.132-235.

Информация об авторах: 664003, г.Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел. (3952) 23-48-06, Коган Галина Юрьевна – заведующая ЦЛД ИГМУ; Ботвинкин Александр Дмитриевич – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.; Карноухова Ольга Геннадьевна – доцент, к.б.н.; Свистунов Владимир Владимирович – заведующий отделением, к.м.н.; Фалеева Анна Юрьевна – эпидемиолог.

© БЕЛОЗЕРЦЕВА Л.В., ЩАДНЕВА С.И., КОСТРОЧЕНКО Л.М., КАЛЯГИН А.Н. – 2010

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИТУКСИМАБА ПРИ АУТОИММУННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ НА ФОНЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Л.В. Белозерцева¹, С.И. Щаднева¹, Л.М. Костроченко¹, А.Н. Калягин²

(¹Краевая клиническая больница, г. Чита, гл. врач – к.м.н. И.Д. Лиханов, ревматологическое отделение, зав. – Л.В. Белозерцева, 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. Представлены обзор литературы и клиническое наблюдение применения для лечения больной системной красной волчанкой генноинженерного блокатора В-лимфоцитов – ритуксимаба. Применение препарата позволило корригировать тромбоцитопению на фоне заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, аутоиммунная тромбоцитопения, ритуксимаб, лечение.

POSSIBILITIES OF APPLICATION OF RITUXIMAB IN AUTOIMMUNE THROMBOCYTOPENIA ON THE BACKGROUND OF SYSTEM LUPUS ERYTHEMATOSUS

L.V. Belozertseva¹, S.I. Shchadneva¹, L.M. Kostrochenko¹, A.N. Kalyagin²
(¹Chita Regional Clinical Hospital; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. The review of the literature and clinical supervision of application of genetic engineering biological blockers B cells – rituximab for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus are presented. The application of preparation allowed to correct thrombocytopenia on the background of the disease.

Key words: system lupus erythematosus, autoimmune thrombocytopenia, rituximab, treatment.

Системная красная волчанка (СКВ) является одним из наиболее распространенных и тяжелых системных заболеваний соединительной ткани. В последние годы, благодаря

применению современных методов терапии (пульс-терапия глюкокортикостероидами (ГКС) и цитостатиками), гидроксихлорохина, экстракорпорального очищения крови и т.д.

выживаемость больных серьёзным образом увеличилась. Однако по-прежнему сохраняется когорта больных, в ведении которых наблюдаются терапевтические неудачи.

В настоящее время известно, что В-лимфоциты имеют существенное значение в патогенезе СКВ [14]. Они являются предшественниками клеток-продуцентов аутоантител, а также регуляторами активности Т-лимфоцитов, дендритных клеток, секретирующих цитокины, и других иммунокомпетентных клеток, а также антиген-презентирующими клетками [11,15]. При СКВ В-лимфоциты имеют свои особенности: более чувствительны к стимулирующим эффектам цитокинов, более настроены на поликлональную активацию под влиянием различных стимулов [10]. Одновременно с этим при СКВ взаимодействие Т- и В-лимфоцитов посредством ко-стимуляции молекул генерируется антиапоптотический сигнал, что ведёт к увеличению числа аутореактивных В-лимфоцитов, продуцирующих патогенные аутоантитела [13].

Эти данные патогенеза способствовали применению антител к В-лимфоцитам в терапии больных СКВ [9]. Ритуксимаб является первым препаратом, представляющим химерные моноклональные антитела к CD20-антигену, который был создан и зарегистрирован для проведения анти-В-клеточной терапии. В настоящее время препарат зарегистрирован и широко применяется при ревматоидном артрите [7,8], продемонстрировав высокую клиническую эффективность. Имеются данные о возможностях применения этого препарата и в ведении больных с другими аутоиммунными заболеваниями: ревматическими (СКВ, болезнь Шёгрена, АНЦА-ассоциированные васкулиты, криоглобулин-немигический васкулит, антифосфолипидный синдром, воспалительные миопатии, системная склеродермия) и неревматическими (идиопатическая тромбоцитопения, болезнь холодовых агглютининов, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Гийена-Барре, хроническая иммунная полинейропатия и другие нейропатии, пузырчатка, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, болезнь Аддисона, мембранозная нефропатия, миастения) [4,5].

В работе Ng и соавт. (2006) продемонстрирована эффективность при СКВ не только первого, но и повторных циклов терапии ритуксимабом, назначавшихся в связи с рецидивами заболевания. При этом каждый цикл состоял из двух инфузий по 1000 мг каждая с 2-х недельным интервалом между инфузиями. Медиана эффективности цикла терапии составила 13 месяцев, что превосходит период отсутствия В-клеток в периферической крови (медиана – 6 месяцев) [12].

При СКВ продемонстрирована высокая эффективность применения ритуксимаба при волчаночном нефрите [6,7,8].

В Terrier и соавт. представили результаты наиболее крупного открытого исследования ритуксимаба при СКВ в рамках регистра AIR (Autoimmunity and Rituximab). В это исследование было включено 136 больных с СКВ, наблюдавшихся в 44 клиниках Франции. Лечение ритуксимабом было эффективно у 71% больных (динамика индекса SELENA-SLEDAI), получавших как монотерапию, так и комбинированную терапию. Улучшение суставных, кожных, почечных и гематологических проявлений отмечено соответственно у 72; 70; 74 и 88% больных. У 41% больных, «ответивших» на лечение, имело место обострение болезни, которое у большинства из них (91%) успешно купировалось повторным курсом ритуксимаба. Тяжелые инфекционные осложнения имели место у 9% больных (обычно в течение 3 мес. после курса ритуксимаба). Летальный исход был у 5 больных, в 3 случаях он был связан с инфекцией, в 2 – с тяжестью заболевания [16]. Положительная динамика одного или более клинических проявлений СКВ отмечена у 91% больных (из 188), снижение активности волчаночного нефрита – также у 91% больных (из 103). Частота побочных эффектов составила 23%, с преобладанием инфекционных осложнений (19%) [4].

Имеются основания предполагать эффективность применения ритуксимаба при гематологических синдромах при СКВ. Представляем собственное клиническое наблюдение использования ритуксимаба при аутоиммунной тромбоцитопении при СКВ.

Больная З. находилась на обследовании и лечении в ревматологическом отделении Краевой клинической больницы г. Читы с 26.07.2010 по 13.08.2010 г. При поступлении: Жалобы на кровоточивость десен, обильные длительные менструальные кровотечения, появление синяков на коже туловища и

конечностей, повышение температуры тела до 38°C, периодические головные боли, общую слабость.

Из анамнеза было установлено, что с начала 2009 г. периодически полиартрит, петехиальная сыпь. Осенью 2009 г. боли и отек суставов, с середины января 2010 г. – петехиальная сыпь на коже голеней, 21.01.2010 г. – носовое кровотечение, с 28.01.2010 г. – обильное менструальное кровотечение, 30.01.2010 г. – некупирующееся носовое кровотечение. Вызвана скорая медицинская помощь, которая доставила больную в Краевую клиническую больницу, госпитализирована в ЛОР-отделение, но, учитывая тромбоцитопению до $3 \times 10^9/\text{л}$, переведена в гематологическое отделение. Получала ГКС – преднизолон 30 мг/сут., препараты железа, антибиотика с улучшением. Учитывая появление дерматита по типу «бабочки», тромбоцитопению (до $3 \times 10^9/\text{л}$), анемию, вероятно, смешанного характера – аутоиммунную, постгеморрагическую с $\text{Hb } 108 \text{ г/л}$, слаболожительные антитела к нативной ДНК, ассоциированной с СКВ, положительный АНФ, переходящий полиартрит (периодически возникающие и самостоятельно проходящие боли, отечность мелких и крупных суставов), изменение характера со слов родственников, что может быть началом васкулита головного мозга, увеличение СОЭ до 45 мм/ч, был выставлен диагноз СКВ. Кроме того, по УЗИ от января 2010 г. определялась умеренная гепатоспленомегалия, в динамике на фоне лечения ГКС – размеры печени и селезенки в норме.

В феврале 2010 г. при плановой госпитализации больной геморрагического синдрома нет. В анализе крови эр. $4,07 \times 10^{12}/\text{л}$, $\text{Hb } 129 \text{ г/л}$, $\text{L } 13,2 \times 10^9/\text{л}$, $\text{тр. } 172 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 14 мм/ч. Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1, 500 мг №2 в/в, преднизолон per os 30 мг/сут.

В марте 2010 г. нормализация уровня гемоглобина, лейкоцитов, уровень тр. $194 \times 10^9/\text{л}$. Антинуклеарные антитела положительные 1,7 (норма менее 1,0). Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1 в/в кап, преднизолон per os 30 мг/сут со снижением дозы.

У больной в мае 2010 г. отмечается умеренная тромбоцитопения до $99 \times 10^9/\text{л}$, умеренная лейкопения до $2,1 \times 10^9/\text{л}$. Проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг №1 в/в кап преднизолон per os 20 мг/сут. На фоне проводимого лечения сохраняется умеренная тромбоцитопения и лейкопения, СОЭ до 16 мм/ч, геморрагический синдром на коже купирован.

В июне тромбоциты крови $157 \times 10^9/\text{л}$. Обследовалась у гематолога для исключения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, СКВ не исключена. Рекомендовалось постепенное снижение дозы преднизолона.

С 19.07.2010 г. на фоне снижения дозы преднизолона возникли обильные тензии, геморрагический синдром на коже, десневые кровотечения, повышение температуры тела до 37,5-38,0°C. Доза преднизолона увеличена до 45 мг/сут. Осмотрена гематологом, выставлен диагноз: Иммунная вторичная тромбоцитопения на фоне СКВ, обострение. Госпитализирована в ревматологию Краевой клинической больницы 26.07.2010 г. Выявлена выраженная тромбоцитопения до $3,3 \times 10^9/\text{л}$. Доза преднизолона per os увеличена до 60 мг/сут, проведена пульс-терапия преднизолоном 1000 мг + 1000 мг + 500 мг в/в кап, с целью коррекции ДВС-синдрома проводилось переливание свежезамороженной плазмы. Уровень тромбоцитов повысился до $42 \times 10^9/\text{л}$, но ситуация оставалась нестабильной.

Объективно при поступлении: состояние тяжелое, положение активное, сознание ясное. Окраска кожи бледно-розовая, синяки на коже конечностей, живота, груди, спины, гиперемия щек, влажность кожи обычная. Кровоточивость десен. Подкожно-жировая клетчатка чрезмерная, синдром Иценко-Кушинга. Рост – 155 см., масса тела – 60 кг. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Грудные железы безболезненные. Объем активных и пассивных движений в суставах полный, отеков нет. Форма грудной клетки нормостеническая. Перкуторный звук легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов не определяется. Прекардиальная область не изменена. Верхушечный толчок пальпируется в типичном месте, локализованный. Границы относительной тупости: правая по краю грудины в IV межреберье, левая в V межреберье на 2 см кнутри от срединно-ключичной линии, верхняя в III межреберье по окологрудной линии. Тоны сердца ясные, ритм правильный, 76/мин. Пульс правильного ритма, удовлетворительного наполнения, напряжения. АД – 130/80 мм рт.ст. Язык влажный. Живот

мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Размеры по Курлову 9-8-7 см. Поколачивание по косто-вертебральным углам безболезненно.

Проведен консилиум ревматологов с гематологами 27.07.2010 г., решено начать лечение мабтерой в дозе 500,0 в/в кап №2 с интервалом в неделю. После проведения данной терапии геморрагический синдром полностью купирован, уровень тромбоцитов 232-260x10⁹/л.

Общий анализ мочи и проба Нечипоренко от 05.08.2010 г. без патологии. В биохимических анализах отклонений в уровне сахара, мочевины, креатинина, билирубина, аминотрансфераз, общего белка, α -амилазы не выявлено. Антитела к кардиолипину G, M, к двухпочечной ДНК отрицательны, LE-клетки не обнаружены, антинуклеарные антитела от 27.03.2008 г. положительны (1,7, норма менее 1,0).

Рентгенография грудной клетки: без костной патологии, лёгкие без очагов и инфильтрации. Корни, легочный рисунок умеренно уплотнены и полнокровны, синусы свободные. Средостение не смещено.

ЭхоКГ от 04.03.2010 г. левое предсердие – 34x20 мм, правое

предсердие – 30x25 мм, правый желудочек КДР – 21 мм, левый желудочек КДР – 41 мм, КСР – 27 мм, КДО – 74 мл, КСО – 27 мл, ударный объём – 47 мл, межжелудочковая перегородка – 10 мм, задняя стенка левого желудочка – 9 мм, фракция выброса – 63%, систолическое укорочение 34%, аорта – 22 мм, тахДЛА – 16 мм рт.ст. СДЛА – 15 мм рт.ст. Заключение: ЭхоКГ-картина без отклонения от нормы.

Клинический диагноз: СКВ, активность I степени, подострое течение. Дерматит. Полиартралгии. Дерматит. Анемия сложного генеза (аутоиммунная, постгеморрагическая) легкой степени. Аутоиммунная тромбоцитопения тяжелой степени. Меноррагии, десневые кровотечения.

Таким образом, результаты применения ритуксимаба у больной с рефрактерной к глюкокортикостероидной терапии аутоиммунной тромбоцитопенией на фоне СКВ показали возможность индуцировать клинко-лабораторную ремиссию. Не смотря на то, что ритуксимаб не зарегистрирован нигде в мире для лечения больных СКВ, имеются убедительные данные о перспективности его применения у этой группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипова О.В., Злобина Т.И., Меньшикова Л.В. и др. Опыт применения ритуксимаба в лечении ревматоидного артрита по данным Иркутского городского ревматологического центра // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 78, №3. – С.106-108.
2. Антипова О.В., Калягин А.Н., Злобина Т.И., Сафонова О.Э. Однократное введение ритуксимаба – результаты двухлетнего наблюдения // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.113.
3. Меньшикова Л.В., Антипова О.В., Злобина Т.И. и др. Оценка эффективности ритуксимаба у пациентов с ревматоидным артритом, ранее получавших инфликсимаб // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.104.
4. Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Ананьева Л.П. и др. Ритуксимаб: прогресс в лечении аутоиммунных ревматических заболеваний. // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.3-10.
5. Сигидин Я.А., Лукина Г.В. Биологическая терапия в ревматологии. – М., 2007. – 180 с.
6. Соловьев С.К., Торгашева А.В., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Эффективность терапии ритуксимабом у больных системной красной волчанкой. Собственные результаты // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.52-59.
7. Торгашева А.В., Соловьев С.К., Александрова Е.Н. и др. Применение ритуксимаба у больных волчаночным нефритом // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4. – С.14-26.
8. Торгашева А.В., Соловьев С.К., Насонов Е.Л. Анти-В-клеточная терапия при системной красной волчанке по ре-

зультатам пилотных и рандомизированных клинических испытаний // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.41-52.

9. Grammer A.C., Lipsky P.E. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus // Arthr Res Ther. – 2003. – Vol. 5 (S4). – P.22-27.

10. Linker-Israeli M., Deans R.J., Wallace D.J., et al. Elevated levels of endogenous IL6 in SLE. A putative role in pathogenesis // J. Immunology. – 1991. – Vol. 147. – P.117-123.

11. Lipsky P.E. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity // Nat Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P.764-766.

12. Ng K.P., Leandro M.J., Edwards J.C., et al. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P.942-945.

13. Rathmell J.C., Fornier S., Weintraub B.C., et al. Repression of B7.2 on self-reactive B cells is essential to prevent proliferation and allow Fas-mediated deletion by CD4+ T cell // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 188. – P.651-659.

14. Renaudineau Y., Pers J.O., Bendaoud B., et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus // Autoimmun Rev. – 2004. – Vol. 3. – P.516-523.

15. Rivera A., Chen C.C., Ron N., et al. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cell are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentration // Int. Immunol. – 2001. – Vol. 13. – P.1583-1593.

16. Terrier B., Amoura Z., Ravaud P., et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus. Results from 136 patients from the French autoimmunity and Rituximab registry // Arthr Rheum. – 2010. – Vol. 62. – P.2458-2466.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, а/я 62, e-mail: akalagin@mail.ru, Белозерцева Людмила Владимировна – заведующая отделением; Щаднева Снежана Игоревна – врач-ревматолог; Костроченко Людмила Михайловна – врач-ревматолог; Калягин Алексей Николаевич – проректор по лечебной работе, д.м.н.

© КУПЕРТ А.Ф., КРАВЧУК Л.А., КУПЕРТ М.А. – 2010

ЛЕЧЕНИЕ КАНДИДОЗНЫХ ВАГИНИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ

А.Ф. Куперт, Л.А. Кравчук, М.А. Куперт

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, и.о. зав. – д.м.н., проф. П.М. Самчук)

Резюме. Проведено обследование 398 беременных и лечение флуконазолом кандидозных вагинитов у 30 беременных. Беременные получали флуконазол однократно, по 150 мг per os. Из них 2 пациентки лечились в сроке 15 и 19, 20 – в 27-36, 8 – в 37-40 недель беременности. Выявлены особенности течения заболевания и элиминации грибов на фоне получаемой терапии флуконазолом.

Ключевые слова: беременность, вагинит кандидозный, лечение.

TREATMENT OF CANDIDIASIS VAGINITIS IN PREGNANT WOMEN

A.F. Kupert, L.A. Kravchuk, M.A. Kupert
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The investigation of 398 pregnant women has been conducted. The treatment of *Candida* vaginitis with fluconazol in 30 pregnant women has been carried out. The pregnant women took fluconazol one time a day, 150 mg per os. 2 patients were treated in term 15 and 19, 20 – in 27-36, 8 – in 37-40 weeks of pregnancy. The features of course of the disease and fungi elimination on the background of received therapy with fluconazol have been revealed.

Key words: pregnancy, vaginitis *Candida*, treatment, fluconazol.

Вагинальный кандидоз по праву считается «болезнью цивилизации» и занимает 75% в структуре всех форм кандидоза. У беременных вульвовагинальный кандидоз развивается в 3-4 раза чаще, чем у небеременных и встречается в 19,9-50,8% случаев [4,9]. Несмотря на наличие большого количества антимикотических средств, эффективность лечения ими недостаточна (70-80%), за исключением флуконазола (92-96%), применение которого в первом триместре беременности не рекомендуется. Препарат является одним из наиболее эффективных и высоко безопасных ввиду его метаболической стабильности, быстрого всасывания за счет хорошей растворимости, минимального влияния на ферментные процессы в печени [6]. С внедрением в клиническую практику флуконазола началась новая эра в лечении микозов.

Флуконазол – это представитель нового класса триазольных соединений. Препарат активен при микозах, вызываемых условно-патогенными (оппортунистическими) грибами, в том числе рода *Candida*. При этом флуконазол избирательно действует на клетку гриба и, в отличие от других антимикотических средств, не оказывает влияния на метаболизм гормонов. Низкое сродство к белкам крови, тканевым белкам и отсутствие депонирования в жировой ткани обеспечивают циркуляцию в крови высокой концентрации активной свободной формы флуконазола и его равномерное распределение в тканях организма. Биодоступность флуконазола высока и достигает 94% [7]. Учитывая длительный период полувыведения из плазмы (около 27 ч), данный препарат можно назначать однократно, что определяет его преимущество перед другими антимикотическими средствами (уже через 2 ч после приема препарата достигается терапевтическая концентрация в плазме, а через 8 ч – во влагалищном содержимом). Активность сохраняется, по крайней мере, в течение 72 ч. Учитывая отсутствие экспериментальных и клинических данных о тератогенном действии флуконазола, представляется целесообразным проводить лечение беременных флуконазолом во II и III триместрах беременности. В настоящее время появляются сообщения о лечении флуконазолом кандидозных вагинитов у беременных. Согласно данным W. Mendling (1998), О.Р. Асцатуровой, А.П. Никонова (1999) эффективность лечения флуконазолом в III триместре беременности составила 93,7%. Следует отметить, что эффективность лечения кандидозных вагинитов во II и III триместрах беременности, без учёта вида грибов рода *Candida* составила 89,9% [3]. Исходя из всего вышесказанного, нами изучена чувствительность различных видов грибов рода *Candida* к антимикотикам.

Материалы и методы

Обследовано 398 беременных женщин с вульвовагинальным кандидозом в сроке от 16 до 38 недель. Для определения видовой принадлежности грибов рода *Candida* использовался метод «пестрого ряда». С целью подтверждения достоверности получаемых при этом результатов нами использовался полуавтоматический микробиологический анализатор «Bio Merieux» (Франция).

Проведено обследование и лечение флуконазолом (препарат Дифлюкан, Pfizer, Франция) кандидозных вагинитов у 30 беременных. Из них, 2 (6,7%) пациентки получали лечение в сроке 15 и 19 недель, 20 (66,7%) – в 27-36 недель, 8 (26,7%) – в 37-40 недель. Критерием включения в исследование служило выявление острого вагинита грибковой этиологии, что подтверждалось лабораторными исследованиями. Для лечения флуконазол применялся по 150 мг per os однократно. Все женщины были ознакомлены с прото-

колом исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нём.

Эффективность оценивалась как отличная (полное клиническое выздоровление, подтвержденное лабораторными данными), хорошая (отсутствие жалоб, воспалительных изменений в слизистой влагалища при осмотре в зеркалах, отсутствие грибов при умеренном лейкоцитозе во влагалищных мазках (до 15-20 лейкоцитов в поле зрения) или же обнаружение грибов при единичных лейкоцитах), без эффекта (сохранение клинических проявлений кандидозного вагинита, наличие воспалительного типа цитограммы вагинальных мазков и выявление грибов рода *Candida* в вагинальном содержимом).

Результаты и обсуждение

Нами выделены 9 видов грибов-возбудителей кандидозного вагинита у беременных. Выявлено снижение роли *Candida albicans* (52,0%) и возрастание роли *C. non-albicans*. Из них, в этиологии кандидозных вагинитов у беременных женщин *C. glabrata* выявлены в 12,4%, *C. parapsilosis* – в 7,0%, *C. tropicalis* – в 4,7% случаев. Микст-инфекция (сочетание двух и более видов грибов рода *Candida*) обнаружена у 42 (14,1%) пациенток. Нами изучена чувствительность некоторых видов грибов рода *Candida* к антимикотикам.

Выявлена высокая чувствительность всех видов грибов рода *Candida* к амфотерицину В (запрещено применение при беременности) и к флуконазолу (*C. albicans* – 83,3%, *C. glabrata* – 68%, *C. brumptii* – 75%, *C. intermedia* – 100%, *C. parapsilosis* – 66,0%, *C. kefir* – 71,4%).

Проведено обследование и лечение флуконазолом кандидозных вагинитов у 30 беременных. Большинство (80%) беременных имели типичные клинические проявления, характеризующиеся выраженной гиперемией слизистой, обильными неоднородными гнойными выделениями из половых путей. Жалобы на зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов предъявляли 18 (60%) женщин.

Необходимо отметить, что до назначенного нами лечения 24 (80%) женщины уже получали рутинное лечение по поводу кандидозного вагинита (содовые ванночки, обработка 3% раствором перекиси водорода и бриллиантовым зеленым, бура с глицерином, а также нистатин, эколин, клотримазол, полижинакс, тержинан.) Следует подчеркнуть, что 9 пациенток провели более 2 курсов данной терапии, а 8 пациенток потеряли уверенность в результатах проводимого лечения. Кроме этого, при данной беременности 2 пациентки принимали ровамицин и клиндамицин по поводу выявленного у них хламидиоза и уреаплазмоза и 3 пациентки получали метронидазол по поводу бактериального вагиноза. Очевидно,

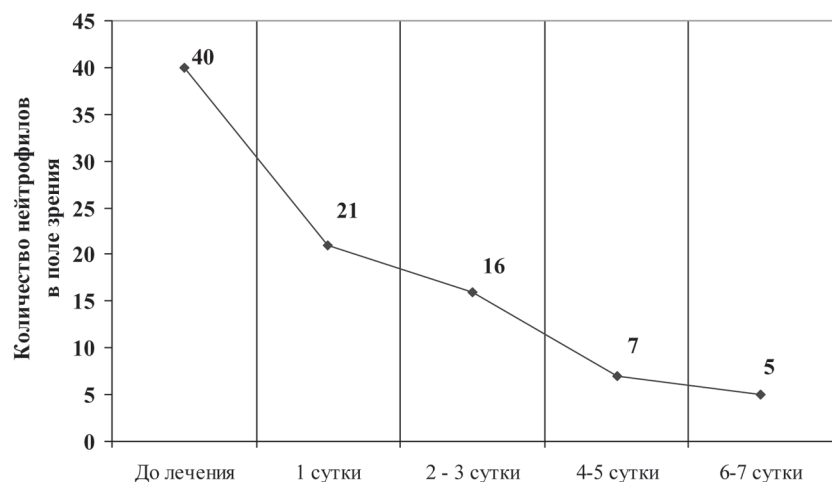


Рис. 1. Динамика количества нейтрофилов во влагалищных мазках после приема флуконазола (n=30).

прием антибактериальных препаратов способствовал развитию у этих пациенток острых кандидозных вагинитов.

Нами отмечен у 17 (56,6%) пациенток отличный эффект, у 10 (33,3%) – хороший, а у 3 (10%) – лечение оказалось без эффекта. Таким образом, выявлена высокая эффективность (89,9%) комплексного лечения (по сумме отличных и хороших результатов). Полученные нами данные согласуются с результатами В.Н. Прилепской и соавт. (2001) при лечении флуконазолом небеременных женщин и О.Р. Асцатуровой, А.П. Никонова (1999) – при лечении беременных.

По нашим данным, у всех пациенток, получавших лечение флуконазолом, выявлено улучшение уже в первые сутки. При этом зуд, жжение во влагалище и в области наружных половых органов исчезли к концу 1 суток лечения. На 2-3

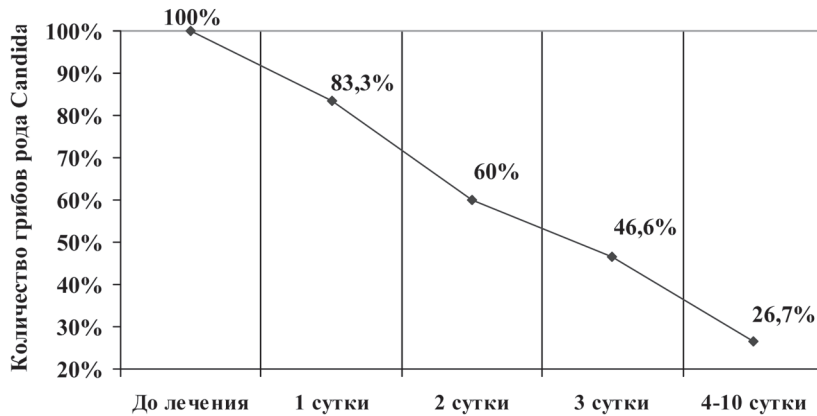


Рис. 2. Выявляемость грибов рода *Candida*.

сутки жалоб пациентки не предъявляли. Переносимость препарата была хорошей у всех женщин.

Для оценки динамики купирования воспалительного процесса во влагалище в течение недели после приема флуконазола нами изучалось среднее количество нейтрофилов в вагинальных мазках при ежедневном исследовании. Полученные данные представлены на рисунке 1.

Согласно представленным данным, после приема флуконазола среднее количество нейтрофилов в вагинальных мазках прогрессивно снижается. Так, уже к концу 1 суток их среднее количество, по сравнению с исходным, уменьшается вдвое, к концу 2-3 суток – в 2,5 раза и 4-5 суток – в 6 раз. К концу недели (6-7 сутки) нейтрофилы становятся единичными. Следует отметить, что прогрессивное снижение нейтро-

филов в вагинальных мазках соответствовала регрессу клинических проявлений кандидозного вагинита. Также установлена определенная динамика в выявлении грибов после однократного приема флуконазола (рис. 2).

В процессе лечения отмечено прогрессивное снижение выявляемости грибов. Так, к 10-м суткам они были обнаружены только у каждой четвертой пациентки. При этом представляется интересным факт, что при наличии грибов во влагалищном содержимом, воспалительный процесс во влагалище после приема флуконазола все же купируется. Нами также выявлено, что в течение месяца после приема флуконазола частота обнаружения грибов рода *Candida* во влагалищном содержимом продолжает снижаться. Так, после однократного приема флуконазола к концу месяца грибы рода *Candida* были выявлены у 5 (16,7%) пациенток. Курс эубиотиков был назначен пациенткам, у которых отсутствовали грибы рода *Candida* по результатам цитологического и бактериологического исследований.

Анализируя исходы беременности, выявлено, что все пациентки после лечения флуконазолом родоразрешились в срок 38-40 недель, не смотря на наличие частой угрозы прерывания (67%) в различные сроки настоящей беременности. Очевидно, лечение флуконазолом способствует устранению одного из этиологических факторов невынашивания беременности – вагинальной инфекции.

Все дети родились в удовлетворительном состоянии со средней оценкой по шкале Апгар 7,35-8,4. У одного ребенка выявлена гипотрофия I степени. Средняя масса доношенных детей составила

3532±293 г. Патологии инфекционно-воспалительного характера у детей в родильном доме не выявлено. Только у одного ребенка выявлена конъюгационная желтуха, очевидно, связанная с хламидиозом у матери.

Таким образом, однократный пероральный прием флуконазола в дозе 150 мг при остром кандидозном вагините ведет к прогрессивному регрессу воспалительного процесса во влагалище. В ходе проводимой терапии побочных реакций не было отмечено ни у одной беременной. Кроме того, не было обнаружено и неблагоприятного влияния флуконазол на плод. Следует подчеркнуть, что, несмотря на выраженный клинический эффект при лечении флуконазола, нам не удалось добиться полной элиминации грибов во влагалищном содержимом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асцатурова О.Р., Никонов А.П. Вульвовагинальная и хламидийная инфекция при беременности // Инфекции и антимикробная терапия. – 1999. – Т. 1. №3. – С.89-91.
2. Глазкова Л.К., Терёшина Л.П., Карелина А.А. Урогенитальный кандидоз. Лечение дифлюканом // Журнал акушерства и женских болезней. – 1998. – Спец. вып. – С.98.
3. Куперт А.Ф. Кандидозный вульвовагинит и беременность. – Иркутск, 2008. – 144 с.
4. Литяева Л.А. Бактериологическое и бактериоскопическое исследование влагалищного содержимого беременных женщин // Лабораторное дело. – 1991. – №9. – С.72-74.
5. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Кандидозный вульвовагинит: современные методы диагностики и лечения //

Контрацепция и здоровье женщины. – 2001. – №1. – С.14-19.

6. Роговская С.И., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Опыт применения дифлюкана при лечении генитального кандидоза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – №1. – С.100-101.

7. Серов В.Н., Шаповаленко С.А., Цветаева Т.Ю. Лечение вагинального кандидоза препаратом дифлюкан // Вестник акуш.-гинеколог. – 1996. – №3. – С.11-12.

8. Mendling W. Vulvovaginalmykosen // Berlin.- Z. Arztl Fortbild Qualitätssich. – 1998. – Vol. 92. №3. – P.175-179.

9. Simoes J.A., Giraldo P.C., Faendes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis // Inf. Dis Obstet. Gynecol. – 1998. – Vol. 6. №3. – P.129-133.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Куперт Альберт Фёдорович – д.м.н., профессор; Кравчук Людмила Анатольевна – ассистент, к.м.н.; Куперт Михаил Альбертович – д.м.н.

ОСТРАЯ КИШЕЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ НЕОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ*И.И.Снегирев, В.И.Миронов, Д.В.Башлыков*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

Резюме. На опыте наблюдения за 1054 больными освещены наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения острой кишечной непроходимости доброкачественного генеза. Наиболее частой формой является спаечная кишечная непроходимость. Послеоперационная летальность составила 7,2%.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, диагностика, лечение.

NONTUMORAL ACUTE ILEUS: DIAGNOSIS AND TREATMENT*I.I. Snegirev, V. I. Mironov, D.V. Bashlykov*
(Irkutsk State Medical University)

Summary. The research is based on the analysis of treatment of 1054 patients with nontumoral acute ileus. Authors consider different aspects of conservative treatment and surgical tactics in acute ileus from experience of their own.

Key words: acute ileus, diagnosis, treatment.

Острая кишечная непроходимость (ОКН) является одной из сложных проблем в неотложной хирургии органов брюшной полости. Количество больных, страдающих нарушениями проходимости кишечника неопухолевого генеза, ежегодно увеличивается, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. На фоне снижения манифестируемых форм заболевания (завороты, узлообразования, инвагинации и т.п.) значительно возросла частота спаечной непроходимости, что влечет за собой рост поздней обращаемости больных в медицинские учреждения, увеличивает число диагностических ошибок на всех этапах оказания помощи этой категории больных [1,2,5,6]. Отсутствие простых, малоинвазивных и надежных методов ранней диагностики кишечной обструкции, единой лечебной тактики нередко приводит к выполнению запоздалых или ненужных операций, снижает эффективность хирургического лечения на поздних стадиях заболевания. Послеоперационная летальность при острой кишечной непроходимости остается высокой, составляет 13-40%, особенно среди поздно госпитализированных и поздно оперированных больных, и не имеет тенденции к снижению [1,3,4].

Цель работы анализ особенностей диагностики и лечения ОКН неопухолевого генеза на основании данных клиники общей хирургии ИГМУ.

Материалы и методы

Клиника общей хирургии Иркутского медицинского университета в течение многих лет оказывает круглосуточную экстренную помощь населению областного центра. За десятилетний период наблюдения мы располагаем опытом диагностики и лечения 1054 больных с острой кишечной непроходимостью неопухолевого генеза.

Мужчин было 524 (49,7%), женщин – 530 (50,3%). Возраст больных варьировал от 15 до 96 лет, более половины обследованных (625) находились в активном трудоспособном возрасте (21-60 лет). Лица пожилого и старческого возраста составили 34,3% (362).

Большинство больных (85,6%) были доставлены в клинику скорой медицинской помощью, остальные (14,4%) направлялись специалистами амбулаторного звена, либо самостоятельно обратились в приемное отделение.

Результаты и обсуждение

Правильный диагноз ОКН на догоспитальном этапе был установлен лишь у 570 (54,1%) из 1054 больных. В остальных наблюдениях (484) в направлении диагноза имелись указания на другие острые хирургические заболевания органов брюшной полости (панкреатит, аппендицит, холецистит и др.).

У 980 (93,0%) больных правильный диагноз был установлен уже на уровне приемного покоя, у 74 (7,0%) – этого сделать не удалось. Истинный характер заболевания у 59 из них был выявлен лишь в хирургическом отделении при до-

полнительном обследовании в ходе динамического наблюдения, а у 15 – только во время операций, предпринятых по поводу других ошибочных диагнозов (ущемленная грыжа – 9, острый аппендицит – 3, острые заболевания внутренних гениталий – 3).

Фактор времени часто играет решающую роль в развитии кишечной непроходимости и влияет на прогноз. В первые 6 часов от момента появления признаков заболевания в клинику были доставлены 179 (17,0%) больных, в сроки от 6 до 12 часов – 296 (28,1%), от 12 до 24 часов – 184 (17,4%), и позже 24 часов в клинику были доставлены 395 (37,5%) больных. В качестве основной причины поздней госпитализации отмечена поздняя обращаемость за медицинской помощью в связи с попытками домашнего самолечения при отсутствии настороженности в отношении возникновения абдоминальных болей, схожестью клинической симптоматики между кишечной непроходимостью и пищевыми отравлениями, алиментарными погрешностями, последствиями злоупотребления алкоголем.

Диагноз кишечной непроходимости устанавливался на основании комплексного учета клинико-лабораторных данных, результатов рентгенологических, эндоскопических, и ультразвуковых исследований.

В клинической картине ОКН преобладали абдоминальные боли, которые у 725 (68,8%) больных носили схваткообразный, а у 320 (30,4%) – постоянный характер. Болевой синдром отсутствовал в 9 наблюдениях. У 786 (74,6%) больных отмечена многократная рвота, у 757 (43,7%) – задержка стула и газов, у 739 (70,1%) – вздутие живота, у 409 (38,8%) – выслушивался «шум плеска». Признаки перитонита были четко выражены в 37 (3,5%) наблюдениях.

Неотъемлемым компонентом диагностического алгоритма при подозрении на острую кишечную непроходимость считаем обзорную рентгенографию брюшной полости, а также контрастное исследование кишечника с помощью взвеси сульфата бария. Эти простые и доступные методы с высокой степенью вероятности указывают на наличие механического препятствия по ходу кишечной трубки, позволяют в кратчайшие сроки решить вопрос о необходимости хирургического лечения.

У 945 (89,7%) больных была диагностирована острая спаечная кишечная непроходимость, у 22 (2,1%) – заворот тонкой (15) или толстой (7) кишки, у 17 (1,6%) – обтурационная и у 12 (1,1%) – странгуляционная кишечная непроходимость, в 2 наблюдениях имела место инвагинация кишечника. Динамическая кишечная непроходимость имела место в 56 наблюдениях, в том числе в 42 (4,0%) – динамическая непроходимость на почве тромбоза мезентеральных сосудов.

885 из 945 больных со спаечной кишечной непроходимостью ранее перенесли различные оперативные вмешательства на органах брюшной полости. При этом однократное вмешательство в анамнезе имели 453 (51,2%) больных, по 2 операции ранее перенесли 284 (32,1%), по 3 – 91 (10,3%), по 4 – 38 (4,3%), по 5 и более – 19 (2,1%) больных. 169 (16,1%) из 945 больных со спаечной кишечной непроходимостью ранее

не были оперированы, но у 69 из них в анамнезе имелись указания на наличие тупой травмы живота без повреждения целостности его органов, а у некоторых женщин (78) имели место различные заболевания внутренних половых органов.

Всем больным, госпитализированным с диагнозом ОКН, назначалось консервативное лечение, включающее внутривенные инфузии электролитных растворов, коррекцию расстройств гомеостаза, дезинтоксикационные и реологические программы, спазмолитические комплексы, а также симптоматическую терапию.

Больные, доставленные в клинику в поздние сроки от начала заболевания, в тяжелом состоянии, с выраженными водно-электролитными нарушениями и признаками гиповолемии, госпитализировались в отделение интенсивной терапии, где им на фоне медикаментозного лечения продолжалось обследование, выполнялись консервативные мероприятия, направленные на разрешение кишечной непроходимости.

Консервативное лечение имело выраженный лечебный эффект в 539 (51,1%) наблюдениях. У этих больных в ходе проведения консервативных мероприятий признаки ОКН были полностью устранены. Улучшение общего состояния больных, купирование клинических симптомов заболевания, восстановление пассажа сульфата бария по кишечнику позволяли в таких случаях воздержаться от операции. В дальнейшем для уточнения причины непроходимости некоторым больным проводились дополнительные обследования желудочно-кишечного тракта в плановом порядке (фиброколоноскопия, контрастная ирригография и др.).

Предпринятое консервативное лечение не дало положительных результатов в 515 (48,9%) наблюдениях, эти больные в экстренном порядке были оперированы. Операции выполнялись в разные сроки от момента поступления больных в клинику, в зависимости от исходного состояния больных, вида ОКН, длительности диагностического периода и предоперационной подготовки.

В первые 6 часов от момента госпитализации были оперированы 296 (57,5%) больных, в сроки от 6 до 12 часов – 135 (26,2%), от 12 до 24 часов – 65 (12,6%), спустя сутки и более были оперированы 19 (3,7%) больных.

Запоздалые сроки выполнения операций (позже 24 часов от момента госпитализации) были связаны с трудностями диагностики, ошибочной трактовкой клинической картины заболевания и результатов дополнительных обследований, неверно выбранной тактикой лечения.

Вид, объем и характер оперативных вмешательств были обусловлены общим состоянием больных, видом ОКН, наличием осложнений.

У 410 (79,6%) больных со спаечной кишечной непроходимостью хирургическое вмешательство заключалось в разединении и рассечении висцеро-висцеральных и висцеропаретальных сращений. При завороте тонкой или толстой кишки (22) выполнялось устранение заворота путем разворота кишки, либо резекция образовавшегося конгломерата. При obturации тонкой кишки инородными телами (желчными и каловыми камнями, безоаром, пищевыми массами) (17) производилось удаление инородных тел через энтеротомию, либо дефрагментация и дробление инородных тел и продвижение их из тонкой кишки в толстую. При обнаружении инвагинации кишечника (2) выполнялась дезинвагинация.

При динамической кишечной непроходимости (56), в том числе на почве тромбоза мезентериальных сосудов (42) операция состояла в ревизии кишечника, оценке состояния кишечной гемодинамики, назоинтестинальной интубации, санации и дренировании брюшной полости.

У 88 из 515 оперированных больных (17,1%) во время оперативного вмешательства были обнаружены некротические изменения тонкой кишки (76), тонкой кишки и правой половины толстой кишки (6), некроз сигмовидной кишки (6), что потребовало резекции омертвевшего участка в различном объеме. В 76 наблюдениях операция завершилась наложением энтероэнтероанастомоза, в 6 – правосторонней гемиколэктомией с наложением илеотрансверзоанастомоза, в 6 – резекцией толстой кишки с наложением концевой колостомы.

В последние годы неотъемлемым мероприятием при завершении операции при кишечной непроходимости считаем назоинтестинальное дренирование тонкого кишечника, что обеспечивает полноценную декомпрессию кишечника, способствует эвакуации токсигенного секвестрированного кишечного содержимого. Назоинтестинальная интубация на завершающем этапе операции была выполнена в 407 наблюдениях. Показанием к ней считали наличие распространенного перитонита, значительную дилатацию петель тонкой кишки (более 5 см) в сочетании с морфологическими и гемодинамическими нарушениями в кишечной стенке, наличие в просвете кишечника большого количества газов и содержимого.

У 57 больных в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения. Ранняя спаечная непроходимость имела место в 12 наблюдениях, несостоятельность швов анастомоза с разлитым перитонитом – в 10, эвентерация кишечных петель – в 9, некроз и перфорация тонкой кишки на фоне сегментарных расстройств кишечной гемодинамики – в 8, внутрибрюшное кровотечение – в 2. Нагноение операционной раны имело место в 16 наблюдениях.

42 (8,1%) больных в связи с развившимися осложнениями были оперированы повторно. В зависимости от характера осложнений и общего состояния больного выполнялись одна, две и более повторных операций, в том числе программированных санаций брюшной полости. 4 больных с множественными перфорациями тонкой кишки и разлитым перитонитом пришлось оперировать более 5 раз.

Из 1054 больных с ОКН умерли 38 (3,6%). Большинство из них (29) были доставлены в клинику в поздние сроки от начала заболевания (позднее 24 часов), имели преклонный возраст (средний возраст умерших составил $76 \pm 2,1$ лет), страдали тяжелыми сопутствующими заболеваниями (стенокардия напряжения – 18, гипертоническая болезнь – 24, ожирение 4 ст. – 12, сахарный диабет – 11 и др.).

Один больной умер без оперативного вмешательства. У него не была своевременно распознана странгуляционная непроходимость с некрозом тонкой кишки, что привело к диагностической и тактической ошибкам.

Из 515 оперированных больных умерли 37 (7,2%). Основными причинами летальных исходов в группе оперированных были распространенный гнойный перитонит (18), острая сердечно-сосудистая недостаточность в раннем послеоперационном периоде (9), острая легочная недостаточность (8), ТЭЛА (2).

Таким образом, наиболее частой формой ОКН неопухолевого генеза является спаечная кишечная непроходимость, которая развивается вследствие ранее перенесенных операций на органах брюшной полости. Более трети больных с ОКН (37,5%) госпитализировались в клинику позднее 24 часов от начала заболевания в связи с поздним их обращением к врачу. В 48,9% наблюдений базовое консервативное лечение не имело эффекта и больные были оперированы. Объем и характер оперативного вмешательства были обусловлены общим состоянием больного, видом ОКН и наличием осложнений. У 17,5% больных с ОКН имели место некротические изменения в кишечнике, что потребовало резекции омертвевшего участка в различном объеме. Важное значение при хирургическом лечении ОКН имела декомпрессия кишечника, как во время операции, так и в послеоперационном периоде. В раннем послеоперационном периоде у 11,1% больных имели место различные осложнения, в связи с которыми 8,1% из них оперировано повторно. В группе оперированных из 515 больных умерли 37 (7,2%). Большинство из них были доставлены в клинику позже 24 часов от начала заболевания, имели пожилой возраст и страдали тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями. Основными причинами смерти больных были: разлитой гнойно-фибринозный перитонит, острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая дыхательная недостаточность, ТЭЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баулин Я.А., Ивачев А.С., Беренштейн М.М. Организация и тактика лечения острой кишечной непроходимости // Материалы IX Всероссийского съезда хирургов.

– Волгоград, 2000. – С.143.

2. Гринева М.В., Курьин А.А., Ханевич М.Д. Острая кишечная непроходимость как проблема неотложной хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1992. – №5. – С.130-138.

3. Ермолов А.С. О состоянии экстренной хирургической

помощи при острых заболеваниях органов брюшной полости в г. Москве за 1996-2000 гг. // Хирургия. – 2001. – №12. – С.68-71.

4. Карымасов Е.А., Горбунов Ю.В. Лечебно-диагностические аспекты организации хирургической помощи при кишечной непроходимости // Бюллетень Восточно-Сибирского научно-исследовательского центра СО РАМН. – Иркутск, 2002. – Т. I. № 5. – С.29-33.

5. Тотиков В.З., Калицова М.В., Амрилова В.М. Лечебно-диагностическая программа при острой спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости // Хирургия. – 2006. – №2. – С.38-43.

6. Шальков Ю. Л., Левендюк А.М. Рентгеноконтрастное исследование в хирургии спаечной кишечной непроходимости // Хирургия. – 1990. – №3. – С.54-57.

Информация об авторах: 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, Клиническая больница №1 г. Иркутска, кафедра общей хирургии, Снегирев Иван Игнатьевич – к.м.н.; Миронов Виктор Иванович – профессор кафедры общей хирургии, д.м.н.; Башлыков Дмитрий Викторович – аспирант

© КОБЕЛЕВ И.А., ВИНОГРАДОВ В.Г., ЛАПШИН В.Л. – 2010

ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ СИСТЕМЫ «ПОВРЕЖДЕННЫЙ КОСТНЫЙ СЕГМЕНТ – АВФ» С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОГО КОМПЛЕКСА КОНЕЧНО-ЭЛЕМЕНТНОГО АНАЛИЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВНЕСУСТАВНЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

И.А. Кобелев¹, В.Г. Виноградов², В.Л. Лапшин³

(¹Больница скорой медицинской помощи, г. Ангарск, гл. врач – Д.Н. Маханёк; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсами нейрохирургии и мануальной терапии, зав. – д.м.н., проф. В.Г. Виноградов;

³Иркутский государственный технический университет, ректор – д.т.н., проф. И.М. Головных, кафедра сопротивления металлов, зав. – д.т.н., проф. В.Л. Лапшин)

Резюме. С помощью программного комплекса MSC.Nastran, расчетная часть которого базируется на методе конечных элементов (МКЭ), были выполнены исследования жесткости АВФ, для лечения больных с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости. Рационально применение 3-х стержневой проксимальной подсистемы с перекрестным проведением стержней.

Ключевые слова: внесуставной перелом проксимального отдела бедренной кости, аппарат внешней фиксации, метод конечных элементов.

THE INVESTIGATION OF STRAINEDLY DEFORMED CONDITION OF INJURED BONE SEGMENT OF THE EXTERNAL FIXATION SYSTEM WITH THE HELP OF SOFTWARE – BASED COMPLEX OF FINITE ELEMENTAL ANALYSIS IN THE PROCESS OF EXTRAARTICULAR PROXIMAL FEMORAL FRACTURE TREATMENT

I.A. Koblelev¹, V.G. Vinogradov², V.L. Lapshin³

(¹Emergency Care Hospital, ²Irkutsk State Medical University)

Summary. This article shows aspects of computer modeling for the external fixation frame using MSC.Nastran, reverse engineering software, that calculates the result based on the finite element method (FEM) which evaluates the external fixator rigidity intended for patients with extraarticular proximal femoral fractures. The application of three-core proximal system with crossed core insertion is rational.

Key words: computer modeling, external fixation, extraarticular proximal femoral fracture.

Травматизм последних десятилетий характеризуется увеличением количества травм опорно-двигательной системы и изменением структуры, в которой существенно возрос удельный вес числа больных пожилого и старческого возраста с нарушением процессов ремоделирования костной ткани и остеопорозом [2,25].

Наружный чрескостный остеосинтез является эффективным методом лечения больных травматолого-ортопедического профиля, позволяющим значительно улучшить исходы лечения свежих переломов, инфицированных повреждений сегментов конечностей, псевдоартрозов, неправильно сросшихся переломов, деформаций, дефектов костей и укорочений конечностей [2,10,12,13,25,27,28,30,32].

Предложен широкий спектр методик и аппаратов внешней фиксации, преимущественно различающихся формой и конструкцией внешней опоры, но недостаточно детально исследовано влияние на важнейшее качество аппарата – прочность фиксации – расположение и количество стержней, а так же форма компоновка внешней рамы. Зависимость такая отмечена разными исследователями, но, на наш взгляд, рекомендации приводятся достаточно противоречивые [2,3,5,10,11,19,22,23,26,33]. Также существует большое разнообразие методик исследования механических свойств аппаратов, что затрудняет сравнение результатов разных исследователей [1,2,4,6,7,8,9,14,15,16,17,18,20,21,24,29,31,33]. На решение именно этих вопросов направлено настоящее исследование с использованием метода конечных элементов (МКЭ).

На основе компьютерного моделирования нами проведено исследование деформации костных отломков, фиксированных костными стержнями и внешней рамы АВФ под действием внешней нагрузки. Проведён анализ результатов численного эксперимента и выявлены варианты рационального использования количества, диаметра костных стержней, количество шпилек, обеспечивающие минимальное деформируемые состояния системы «поврежденный костный сегмент – АВФ».

Материалы и методы

В эксперименте дистальный костный отломок моделировался трубчатым стержнем с наружным диаметром 20 мм, внутренним диаметром 14 мм, длиной 125 мм, количество конечных элементов – 23. Стальные стержни имели диаметр 5 и 6 мм, длину 68 и 122 мм, количество конечных элементов соответственно 13-18. Сектора стальные R=87,5 мм, шпильки диаметром 6 мм.

Дистальная подсистема двухстержневого и трехстержневого аппарата внешней фиксации обоих аппаратов состояла из 2 стальных секторов соединенные между собой двумя шпильками и 3 костных стержней L = 89,0-89,5 мм.

Проксимальная подсистема двух стержневого аппарата представлена металлическим сектором, 2 стержней L=122,0 мм, расположенных под углом 127°, что соответствует шеечно-диафизарному углу. Трехстержневая подсистема представлена 3 стержнями L=122,0 мм, один из которых про-

ведён по шеечно-диафизарному углу. Проксимальная и дистальная подсистемы соединены тремя шпильками.

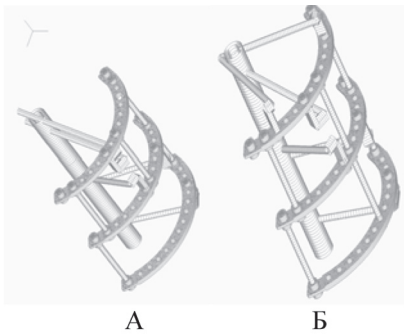


Рис. 1. Аппараты внешней фиксации А – двухстержневой, Б – трехстержневой с 3 штангами между проксимальной и дистальной подсистемой.

В моделях использовалось два типа материалов деформируемой среды: сталь ($E=190000\text{МПа}$, $\mu=0,27$) и кость ($E=21000\text{МПа}$, $\mu=0,3$) (E – модуль упругости Юнга, μ – коэффициент поперечной деформации Пуассона). Закрепление стержней в костном отломке принималось жестким (жесткая заделка), на свободных концах стержней также устанавливались жесткие опорные узлы.

Использовались следующие обозначения: точка 34004 – место перелома, L_1, L_2, L_3 – стержни, проходящие в головку бедра через шейку, при исследовании трёхстержневой проксимальной подсистемы согласно описанию в патенте на изобретение РФ № 2373887 от 22.08.2007 г. и L_4, L_5, L_6 – стержни, проходящие в головку бедра через шейку, при исследовании двухстержневой проксимальной подсистемы. Дистальный костный отломок фиксирован 3 стержнями ($L4, L5, L6$) согласно описанию в патенте на изобретение РФ № 2361535 от 07.09.2007 г.

Нагрузка прикладывалась на дистальный отдел дистального конца костного отломка. Проксимальный фрагмент, представленный частью большого вертела, шейки и головки бедра, фиксированный длинными стержнями, проведенными под углом 127° по отношению к оси дистального фрагмента, имеет точку опоры на уровне верхней части головки. Смещение костных фрагментов определялось в «месте перелома» точка 34004. В качестве внешней нагрузки рассматривались три силовых фактора, равных по 500Н , действующих в пространственной системе координат X, Y, Z (ось X направлена по продольной оси дистального костного отломка). В ходе исследования определялись линейные смещения центра тяжести сечения костного отломка в месте перелома (точка А) по осям X, Y, Z раздельно под действием каждого силового фактора. Возникающие при действии каждой силы деформации в месте перелома разложены на проекции по трём осям (X, Y, Z).

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка трехстержневой и двухстержневой проксимальной подсистемы АВФ. При анализе полученных данных (рис. 2) необходимо отметить, что трехстержневая конструкция проксимальной подсистемы АВФ, используемая для фиксации переломов проксимального отдела бедренной кости, является более жесткой системой по сравнению с двухстержневой подсистемой. Полное смещение в месте перелома на 30% меньше по отношению к двух стержневой подсистеме. Наибольшее смещение происходит по осям Y на $1,3\text{ мм}$, а по оси X – на $4,1\text{ мм}$. Перемещение по оси Z в среднем меньше в 1,5 раз. Введение дополнительной (третьей) штанги в дистальной подсистеме трех стержневой компоновки проксимальной подсистемы

приводит к уменьшению полного смещения костных отломков на $1,6\text{ мм}$, при этом по оси Z снижается на $1,0\text{ мм}$, по оси Y на $1,4\text{ мм}$, а по оси X $1,7\text{ мм}$.

Учитывая прямую зависимость смещения костного отломка от силы воздействия, необходимо отметить, что каждые 10 килограмм нагрузки при трех стержневой проксимальной подсистеме АВФ лечения вертельных переломов при данных условиях эксперимента каждые 10 кг нагрузки сопровождаются смещением в 2 мм .

Исследовано влияние диаметра стержней на смещение костных отломков при лечении АВФ переломов проксимального отдела бедренной кости. При анализе полученных данных (рис. 3) необходимо отметить, что трехстержневая компоновка проксимальной подсистемы АВФ, предложенная для фиксации переломов проксимального отдела бедренной кости, с диаметром стержней 5 мм , является менее стабильной, чем со стержнями 6 мм и работает на достаточно высоких, но равноценных значениях от $9,2\text{--}10,0\text{ мм}$ при полном смещении и $7,8\text{--}8,9\text{ мм}$ по оси X и равноценных величин по оси Y и Z от воздействия силы $F_x=500\text{ Н}$.

При лечении больных с использованием АВФ возможно применение 3 стержней с перекрестным проведением диаметром как 5 мм , так и 6 мм в проксимальной подсистеме, а

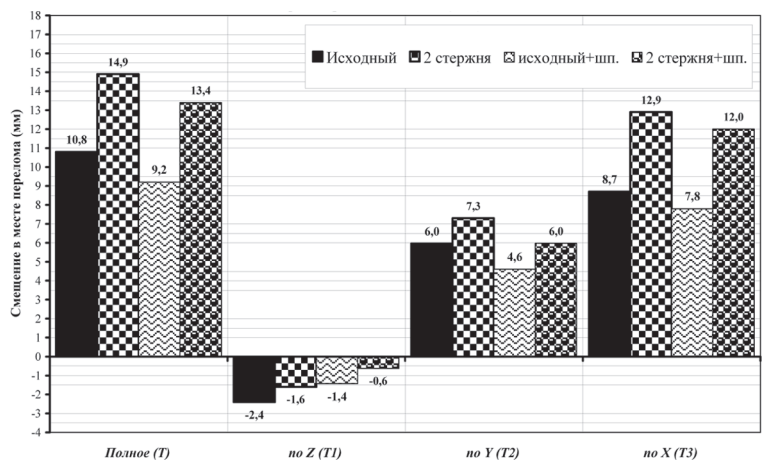


Рис. 2. Смещение в месте перелома (узел 34004) от действия $P_x=500\text{ Н}$ двухстержневой и трехстержневой систем ($X-Z$).

дистальная подсистема должна компоноваться с использованием стержней диаметром 6 мм .

Проведена оценка смещения в месте перелома по осям X, Y, Z и полного смещения при воздействии силы $F=500\text{ Н}$

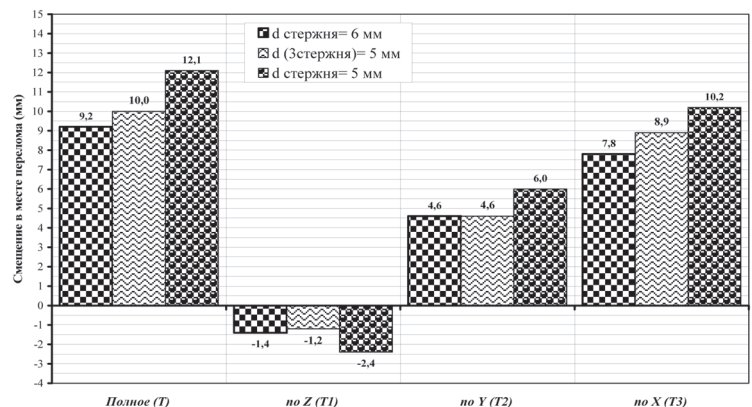


Рис. 3. Смещение в месте перелома (узел 34004) от действия осевой силы $F_x=500\text{ Н}$ в трехстержневой системе при $d=5$ и $d=6\text{ мм}$ ($X-Z$).

по осям X, Y и Z . При анализе полученных данных (табл. 1, рис. 4) необходимо отметить, что трехстержневая конструкция проксимальной подсистемы АВФ, используемая для фиксации внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости с компоновкой стержней диаметром 6 мм , проявляет неустойчивость по всем вариантам воздействия силы $F=500\text{ Н}$, особенно выражено смещение по оси Y (сагиттальная плоскость). Смещение костного фрагмента при

Смещение при разных направлениях нагружения

Варианты сравнения	Полное смещение, мм	Смещение по X, мм	Смещение по Y, мм	Смещение по Z, мм
Fz=500 Н	9,2	7,8	4,6	-1,4
Fy=500 Н	15,6	-14,2	-6,3	-0,2
Fx=500 Н	12,1	-1,2	-5,3	10,6

воздействию по оси Y равно 15,6 мм, при этом воздействии смещение по оси X достигает 14,2 мм, несколько меньше (6,3

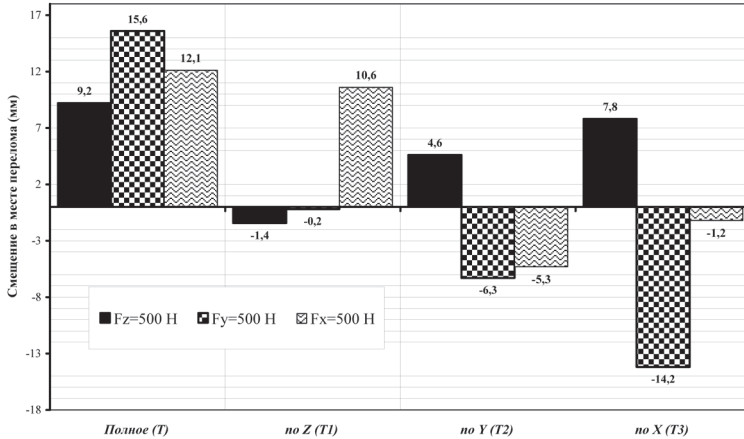


Рис. 4. Смещение в месте перелома (узел 34004) от действия F=500Н в трехстержневой системе (X-Z).

мм) по оси Y, при этом, по оси Z отмечаются незначительные смещения и составляют 0,2 мм. Несколько меньше смещение отмечается при воздействии силы по оси X. Смещение составляет 12,1 мм, при этом: 10,6 по оси Z, -14, по оси X и несколько меньше по оси Y (-5,3 мм).

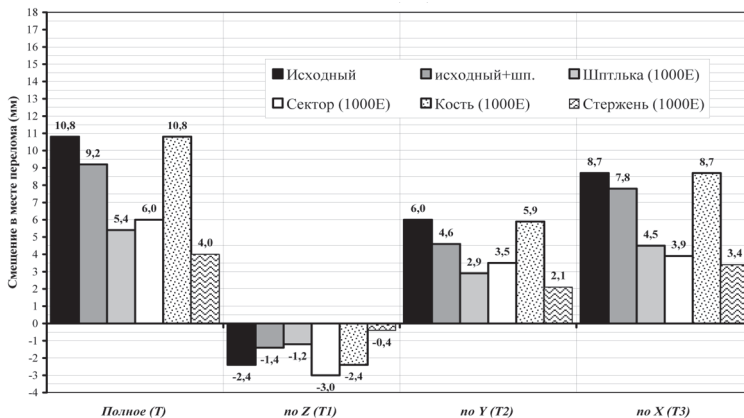


Рис. 5. Смещение в месте перелома (узел 34004) от действия Fx=500 Н при увеличении E отдельных элементов (X-Z).

При воздействии силы по оси Z отмечаются наименьшие смещения по сравнению с плоскостями воздействия по осям X и Y. Смещение составляет 9,2 мм, при этом по осям X и Y соответственно 7,8 и 4,6 мм, а по оси Z - 1,4 мм.

Таким образом, трехстержневая конструкция проксимальной подсистемы АВФ, используемая для фиксации переломов проксимального отдела бедренной кости с компоновкой стержней диаметром 6 мм, проявляет неустойчивость по всем вариантам воздействия силы F=500 Н. Наибольшее смещение отмечается при воздействии F=500 Н по оси Y, что соответствует выносу конечности при ходьбе прооперированного больного и составляет 15,6 мм. Осевая нагрузка (ось X) на конечность при воздействии F=500 Н приводит к смещению костного фрагмента на 12,1 мм. Отведение конеч-

ности (воздействие по оси Z) обеспечивает большую стабильность исследуемой компоновки АВФ, при этом полное смещение составляет 9,2 мм.

Исследовано влияние отдельных элементов конструкции трехстержневого аппарата на его жесткость при поочередном введении параметров абсолютной жесткости элементов аппарата (принятых за 100 Е) (рис. 5). За 100% приняты смещения в исходной модели аппарата (сектора – стальные, стержни сталь 6 мм, 6 стальных шпилек М6).

Анализ результатов влияния отдельных элементов конструкции трехстержневого аппарата на его жесткость при поочередном введении параметров абсолютной жесткости элементов аппарата (принятых за 100 Е) показал, что если все части модели будут из материала 100Е, деформации уменьшаются на 99%. В первую очередь полное смещение костного отломка при воздействии силы, равной 500 Н, зависит от жесткости стержней (40%). При этом полное смещение костного фрагмента в месте перелома составляет 4,0 мм, при этих условиях смещение по оси X составляло 3,4 мм, по оси Y – 2,1 мм, а по оси Z – 0,4 мм. На втором месте стоит влияние шпилек и секторов на жесткость конструкции, что составляло примерно равные значения по 30%. Введение третьей шпильки в дистальной подсистеме приводило к повышению жесткости АВФ и уменьшает полное смещение на 0,8 мм. Если кость практически недеформируемая (при ее увеличении жесткости в 100Е), то она не оказывает влияния на жесткость фиксации костных отломков при данной конструкции АВФ. Позиция «rigid-rigid» иллюстрирует зависимость жесткости модели от затяжки соединений (17-21% при абсолютно жесткой фиксации стержней).

Сравнительный анализ напряженно-деформированного состояния двух стержневого и трехстержневого аппаратов внешней фиксации позволил сделать следующие выводы:

1. Трехстержневая конструкция проксимальной подсистемы АВФ, используемая для фиксации переломов проксимального отдела бедренной кости, является более жесткой по сравнению с двухстержневой подсистемой. Полное смещение в месте перелома у трех стержневой подсистеме на 30% меньше чем у двух стержневой подсистеме. Наибольшее смещение происходит по осям Y и X. Перемещение по оси Z в среднем меньше в 1,5 раз.
2. Для трех стержневой конструкции проксимальной подсистемы АВФ при нагрузке на каждые 100 Н смещение составляет примерно 2 мм.
3. Оценка влияния отдельных элементов конструкции трех стержневого аппарата на его жесткость показала, что в первую очередь полное смещение зависит от жесткости стержней (40%). Влияние жесткости шпилек и секторов примерно равное (по 30 %).

Практические рекомендации при использовании трехстержневой проксимальной подсистемы при лечении вертельных переломов бедра.

1. При лечении больных с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости АВФ рационально применение трехстержневой проксимальной подсистемы с перекрестным проведением стержней диаметром как 5 мм, так и 6 мм.
2. Дистальная подсистема должна компоноваться с использованием 3 стержней диаметром 6 мм.
3. Введение дополнительных штанг в дистальной подсистеме и между подсистемами приводит к уменьшению смещения костных отломков при нагрузке на оперированную конечность.
4. Рекомендовать больному ограничение физической нагрузки на оперированную конечность в ближайшем послеоперационном периоде до 10 кг до образования первичного костного регенерата.

лечения больных в условиях чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. – 2000. – №3. – С.89-93.

2. Бейдик О.В. Пути оптимизации лечения больных с

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Барабаш И.В., Барабаш Ю.А. Способ определения жесткости фиксации костных отломков при

травмами и деформациями конечностей методом наружного чрескостного остеосинтеза: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Саратов. – 1999. – 260 с.

3. Бобровский Н.Г. Лечение переломов длинных костей при тяжелых сочетанных травмах универсальными аппаратами комплекта КСТ-1: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1996. – 23 с.

4. Голубев Г.Ш. Компьютерное управление аппаратом Илизарова в клинических условиях. – Ростов-на-Дону, 1997. – 239 с.

5. Городниченко А.И. Чрескостный остеосинтез переломов длинных костей стержневыми и спице-стержневыми аппаратами оригинальной конструкции: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2000. – 64 с.

6. Грицанов А.И. Сравнительная оценка устройств, обеспечивающих оптимальную степень напряжения спиц и стабильность фиксации отломков при оскольчатых переломах костей // Состояние и перспективы развития военной травматологии и ортопедии. Труды военно-медицинской академии. – СПб., МОРСАР АВ, 1999. – Т. 248. – С.332-338.

7. Дубас В.И. Биомеханические особенности пружинно-стержневого остеосинтеза при диафизарных переломах голени в эксперименте // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1999. – №2. – С.64-68.

8. Ирьянов Ю.М., Петровская Н.В., Горбач Е.Н., Силантеева Т.А. Заживление переломов при чрескостном остеосинтезе в условиях сверхстабильной фиксации костных отломков // Новые направления в клинической медицине: Мат. Всерос. конф. – Ленинск-Кузнецкий: Издательский отдел ГНКЦОЗШ, 2000. – С.141-142.

9. Корнилов Н.В., Соломин Л.Н., Войтович А.В. Причины, значение и пути разрешения внутренних противоречий современной внеочаговой фиксации // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 2001. – Т. 19. №5. – С.61-68.

10. Коцкович И.М., Карась Г.М., Коцкович И.И. Сравнительные данные о ригидности фиксации переломов проксимального фрагмента бедра чрескостным аппаратом с помощью спиц и консольных стержней // Медицинская биомеханика: Тез. докл. междунар. конф. «Достижения биомеханики в медицине». – Рига, 1986. – С.529-533.

11. Кухтяк М.Е., Гайдаш Н.Л., Карась Г.М., Долчук Н.З. Обеспечение геометрической неизменяемости аппаратов наружной фиксации // Медицинская биомеханика: Тез. докл. междунар. конф. «Достижения биомеханики в медицине». – Рига, 1986. – С.541-545.

12. Лахтиков С.М. Использование стержневых аппаратов при переломах костей голени // Матер. конф. мол. ученых и спец. Мед. центра Упр. делами Президента РФ, посвящ. 30-летию Учеб.-науч. центра. – М., 1998. – С.47-48.

13. Ли А.Д. Чрескостный остеосинтез в травматологии. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. – 197 с.

14. Либерман С.Б., Семенова В.Д. Влияние сил натяжения спиц на жесткость фиксации фрагментов кости в аппаратах Илизарова // Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии. Сб. науч. тр. КНИИЭКОТ. – Вып. 3. – Челябинск, 1976. – С.143-148.

15. Либерман С.Б., Семенова В.Д. Исследование жесткости спиц Киршнера в аппаратах Илизарова // Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии. Сб. науч. тр. КНИИЭКОТ. – Вып. 3. – Челябинск, 1976. – С.137-143.

16. Пичхадзе И.М. Системный подход к выбору и компьютеризации стабильного чрескостного остеосинтеза при переломах длинных костей: Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1994. – 468 с.

17. Попков Д.А., Аборин С.А., Колчев О.В. К вопросу о стабильности фиксации при билокальном дистракционном остеосинтезе бедра // Гений ортопедии. – 2002. – №2. – С.40-45.

18. Соломин Л.Н., Тишков Н.В. Некоторые аспекты биомеханики остеогенеза косоугольного перелома большеберцовой кости спице-стержневым аппаратом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 1993. – №2. – С.82-84.

19. Соломин Л.Н., Евсеева С.А., Пусева М.Э. Сравнительная оценка жесткости остеосинтеза локтевой кости различными типами чрескостных аппаратов // Гений ортопедии. – 1999. – №3. – С.41-44.

20. Соломин Л.Н. Управляемый комбинированный остеосинтез длинных костей: разработка, обоснование, клиническое использование: Дисс. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 1996. – 348 с.

21. Тишков Н.В. Лечение закрытых диафизарных переломов костей голени методом чрескостного остеосинтеза в регионе с малой плотностью населения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1995. – 20 с.

22. Усков О.Н. Лечение оскольчатых переломов большеберцовой кости стержневыми и спицестержневыми аппаратами А.И. Городниченко: Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 152 с.

23. Фурсов С.А., Лукьянченко В.В., Севостьянов Д.А., Елисеева Т.С. Сравнительные показания к применению аппаратов внешней фиксации // Новые технологии в хирургии. Конференция хирургов Западно-Сибирской железной дороги, посвященная 10-летию клиники хирургических болезней ФУВ Новосибирского медицинского института. – Новосибирск, 1999. – С.154-56.

24. Шевцов В.И., Немков В.А., Скляр Л.В. Аппарат Илизарова. Биомеханика. – Курган: Периодика, 1995. – 165 с.

25. Шумада И.В., Стецула В.И. Метод чрескостного остеосинтеза и перспективы его применения в травматологии // Актуальные вопросы военной травматологии. – Л., 1984. – Вып. 15. – С.36-39.

26. Остапчук М.П., Процик А.И. Остеосинтез переломів довгих трубчатих кісток кінцівок апаратом УкрНДІТО // Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю кафедри травматології і вертебології ХМАПО: збірник наукових праць. – Харків, 2003. – 292 с.

27. Aaron A.D., et al. Results of the Wagner and Ilizarov methods of limb-lengthening // J. Bone Joint Surg. Am. – 1996. – Vol.78. №1. – P.20-29.

28. Bassett G.S., et al. The use of the Ilizarov technique in the correction of lower extremity deformities in children // Orthopedics. – 1997. – Vol. 20. №7. – P.623-627.

29. Bramer J.A., Barentsen R.H., vd Elst M., et al. Representative assessment of long bone shaft biomechanical properties: an optimized testing method // J. Biomech. – 1998. – Vol. 31. №8. – P.741-745.

30. Catagni M.A., et al. Treatment of genu varum in medial compartment osteoarthritis of the knee using the Ilizarov method // Orthop. Clin. North. Am. – 1994. – Vol. 25. №3. – P.509-514.

31. Placzek R., Deuretzbacher G., Meiss A.L. Tensile strength of bone fixation of hydroxyapatite coated Schanz screws of the Heidelberg External Fixation System (HEFS) - comparative torque measurements in clinical use and in cadaver tibia // Biomed. Tech. (Berlin). – 2002. – Vol. 47. №12. – P.323-325.

32. Prevot J., et al. Bilateral lengthening of short lower limbs 26 cases treated with the Ilizarov method // Chirurgie. – 1994. – Vol. 12. №6-7. – P.360-367.

33. Yilmaz E., Belhan O., Karakurt L., et al. Mechanical performance of hybrid Ilizarov external fixator in comparison with Ilizarov circular external fixator / E. Yilmaz, // Clin. Biomech. – Bristol, Avon, 2003. – Vol. 18. №6. – P.518-522.

Информация об авторах: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1. ИГМУ раб. тел. 8(3951)24-38-25, Виноградов Валентин Георгиевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор, заслуженный изобретатель РФ; Кобелев Игорь Алексеевич – врач травматолог-ортопед, e-mail: docigor@bk.ru; Лапшин Владимир Леонардович – заведующий кафедрой, д.т.н., профессор.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПЕЧЕНИ И СЕЛЕЗЕНКЕ ЧЕЛОВЕКА НА РАННИХ ЭТАПАХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Б.Л. Пономарев, Л.Е. Обухова, Ю.А. Высоцкий, Н.И. Барсукова, Г.Н. Бородина, Т.М. Черданцева, А.А. Болгов (Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, ректор – д.м.н., проф. В.М. Брюханов, кафедра нормальной анатомии человека, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Высоцкий)

Резюме. Проведено изучение межклеточных взаимодействий в печени и селезенке человека на ранних этапах эмбрионального развития. Установлено, что в ходе эмбрио- и фетогенеза печени и селезенки происходит смена межклеточных контактов.

Ключевые слова: печень, селезенка, эмбриогенез, фетогенез, межклеточные взаимодействия.

INTERCELLULAR INTERACTIONS IN HUMAN LIVER AND SPLEEN AT EARLY STAGES OF EMBRYOGENESIS

B.L. Ponomarev, L.E. Obuhova, U.A. Vysoski, N.I. Barsukova, G.N. Borodina, T.M. Cherdantseva, A.A. Bolgov (Altay State Medical University, Barnaul)

Summary. The subject of the study is intercellular interactions in human liver and spleen. It has been defined that in the course of embryo and fetogenesis the intercellular contacts are changing.

Key words: liver, spleen, embryogenesis, fetogenesis, intercellular interactions.

В тканях существует сложная система межклеточных взаимодействий, включающая адгезивные связи между клетками и окружающим матриксом, специализированную цитокиновую сеть и другие биополимеры [1]. Малоизученными остаются вопросы межклеточных коммуникаций в эмбриональных тканях, необходимые для понимания общих и частных механизмов регуляции раннего развития человека.

Целью настоящего исследования явилось изучение межклеточных взаимодействий в печени и селезенке в раннем периоде эмбриогенеза человека.

Материалы и методы

Объектом исследования служили 120 образцов печени и селезенки эмбрионов и плодов человека в возрасте от 7 до 14 недель внутриутробного развития, взятые при медицинских абортках по социальным показаниям (в соответствии с Постановлениями Правительства РФ от 8.05.1996 года №567 и от 11.08.2003 года № 485) от матерей. Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета и индивидуальное информированное согласие от каждой женщины на взятие абортного материала для исследования. В ходе работы были соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований согласно Хельсинской декларации – редакция 2000 г. Полученный материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации. Для электронной микроскопии кусочки органов дофиксировали в 1% растворе осмиевой кислоты. Обезвоживание проводили этанолом, начиная с 30% до абсолютного, затем материал заключали в аралдит. Ультратонкие срезы контрастировали свинцом по Рейнольдсу и изучали в электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Результаты и обсуждение

В печени и селезенке на 7-8 неделе внутриутробного развития в клетках стромы обнаруживаются все типичные органеллы, их количество не велико. Межклеточные взаимодействия осуществляются, в основном, с помощью простых контактов, в отдельных случаях их заменяют плотные замыкающие контакты. Связано это с тем, что в эмбриональный период эти органы достаточно однородны, компактны и не имеют больших межклеточных промежутков. Кроме того, плотные соединения клеток эмбриональной ткани в этот период обеспечивают обмен информацией между ними в виде молекул химического вещества [4,6,11]. Плотные контакты участвуют в поддержании полярности эпителиальных клеток и препятствуют проникновению макромолекул и ионов в межклеточное пространство.

Образование замкнутых межклеточных щелей происходит в результате последовательного накопления на клеточной мембране белков [3,5,9,10]. Кроме того, на ранних стадиях эмбриогенеза плотные контакты способны изменять уровень парацеллюлярного транспорта [7,8]. В этот период

эмбриогенеза межклеточные контакты необходимы в формирующихся тканях в большей степени для механического соединения соседних клеток, им принадлежит функция формообразования органа.

На 9-10 неделе в ультраструктурных элементах клеток печени и селезенки появляются признаки, свидетельствующие о возникновении функциональной активности органелл. В первую очередь, это относится к внутриклеточным органеллам, увеличиваются участки гранулярного ретикулума, в просвете которого содержится высокая электронная плотность. Менее плотное содержимое появляется в просвете цистерн пластинчатого комплекса. Матрикс митохондрий начинает просветляться, а сами они увеличиваются в размерах. В цитоплазме клеток появляются небольшие вакуоли, хаотично расположенные по всей площади цитоплазмы. Что же касается внеклеточных структур, то на 9-10 неделе внутриутробного развития отмечается увеличение плотных замыкающих контактов между клетками. Продолжающаяся дифференцировка органов по мере увеличения срока развития приводит не только к усложнению межклеточных коммуникаций, но и к постепенной смене одной формы межклеточных контактов на другую. После образования кровеносных капилляров в печени и селезенке, плотные контакты сменяются на десмосомы (рис. 1) и полудесмосомы. На ранних этапах эмбрионального развития их количество в паренхиме печени и селезенки не велико. Единственным местом, где еще остаются плотные соединения, являются апикальные части клеток. Наличие плотных контактов в этих участках, во-первых, является замком для латеральных межклеточных щелей, во-вторых, плотные соединения отделяют апикальную часть плазматической мембраны от базально-латеральной.

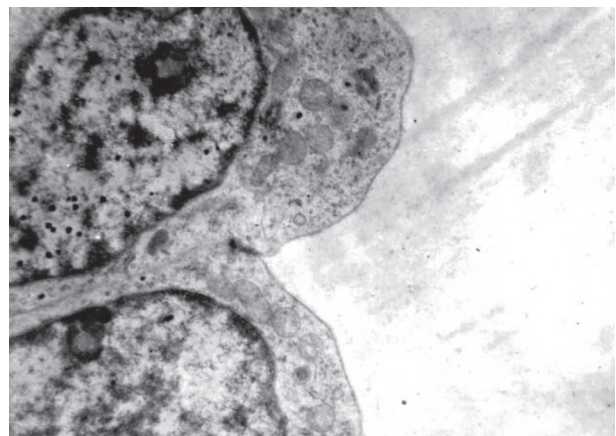


Рис. 1. Печень на 11-12 неделе эмбриогенеза. Образование десмосомы между соседними гепатоцитами. Электроннограмма. X 25500.

Для остальных клеток стромы селезенки и гепатоцитов с 11 по 14 недели фетогенеза основными соединениями остаются десмосомы и щелевые контакты. Необходимости таких контактов обусловлена функциональными особенностями клеток. Через щелевые контакты осуществляются межклеточные коммуникации. Обмен ионами и молекулами между клетками создает предпосылки для одновременной реакции группы клеток на раздражитель, а также обуславливает упорядоченное течение процессов дифференцировки части или всего органа. Десмосомы же, главным образом, осуществляют механическую связь между клетками. По мере развития печени и селезенки, происходит увеличение межклеточных

промежутков и отделение клеток друг от друга с образованием своеобразной сетчатой структуры. Одновременно происходит количественное увеличение десмосом, основных структур межклеточных соединений характерных для взрослого организма [2].

Таким образом, гистогенез печени и селезенки на ранних этапах эмбрионального развития характеризуется сменой межклеточных взаимодействий в зависимости от срока эмбрио- и фетогенеза. Становление печени и селезенки сопровождается заменой простых и плотных замыкающих контактов на десмосомы и полудесмосомы, которые обеспечивают паракринные влияния, действующие на короткие дистанции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутритрубно развитие человека / Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
2. Де Дюв К. Путешествие в мир живой клетки. – М.: Мир, 1987. – 256 с.
3. Комиссарчик Я.Ю., Миронов А.А. Электронная микроскопия клеток и тканей. – Л.: Наука, 1990. – 140 с.
4. Степанов П.Ф., Забродина В.А. Возрастная характеристика стромально-parenхиматозных отношений тимуса человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т. 97. №12. – С.45-51
5. Хэм А., Норманн Д. Гистология (в пяти томах): пер. с англ. – М.: Мир, 1982.
6. Di Primio R., Trubiani O., Centurione M. A., Bosco D., Rana R. Immunological demonstration of terminal transferase (TDT) in rat thymocytes // Basic and Appl. Histochem. – 1989. – Vol. 33.

Sappe. – P.38.

7. Hirsch M., Noske W. The tight junction: Structure and function // Micron. – 1993. – Vol. 24. №3. – P.325-352.

8. Jaeger M.M., Dodane V., Kachar D. Modulation of tight junction morphology and permeability by an epithelial factor // J. Membrane Biol. – 1994. – Vol. 139. №1. – P.41-48.

9. Matsumura H., Setoguti T. Fine structure of human bronchial epithelium. A freeze-fracture replica study // J. Clin. Electron Microsc. – 1986 – Vol. 204. – P.281-287.

10. Ridley Anne J. Membrane ruffling and signal transduction // Bio Essays. – 1994. – Vol. 16. №5. – P.321-327.

11. Timens Wim, Bocs Adriana, Thea Rozeboom-Viterwijk, Sibrand Poppema. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy: Possible contribution to the deficient infant immune response // J. Immunol. – 1989. – Vol. 143. №10. – P.3200-3206.

Информация об авторах: тел. 8(3852) 26-05-36, e-mail: lirisse@yandex.ru; Пономарев Борис Лаврентьевич – д.м.н., профессор; Обухова Лариса Евстигнеевна – к.м.н., доцент, Высоцкий Юрий Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Барсукова Наталья Ивановна – к.м.н., ассистент; Бородина Галина Николаевна – к.м.н., доцент; Черданцева Татьяна Михайловна – к.м.н., доцент, заведующий лабораторией; Болгов Александр Андреевич – к.м.н., доцент.

© МАЙБОРОДА А.А., СУТУЛА В.И., СМОЛЯНСКАЯ И.Е., НОВИЦКАЯ Ю.Н. – 2010

ЦИКЛОПОИДЫ ИХТИОФАУНЫ РЕКИ ТЕМНИК (БАСЕЙНА РЕКИ СЕЛЕНГА)

А.А. Майборода¹, В.И. Сутула², И.Е. Смолянская¹, Ю.Н. Новицкая¹

(¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской биологии и генетики, зав. – д.б.н., проф. А.А. Майборода; ²Байкальский государственный природный биосферный заповедник, директор – В.И. Сутула)

Резюме. Проведено изучение циклопоидов трёх видов рыб (хариус, ленок и таймень) реки Темник (бассейн реки Селенга) в августе-октябре 2010 года. Выявлены достоверные различия по месту локализации *Basanistes briani* у ленка (внутренние поверхности жаберных крышек) и *Salmincola thymalli* у хариуса (жаберные лепестки). За период наблюдения экстенсивность инвазии ленка оставалась высокой (100%), а хариуса колебалась (25-58%).

Ключевые слова: циклопоиды, река Темник, хариус, ленок, таймень.

CYCLOPOID ICHTHYO-FAUNA OF RIVER TEMNIK (THE BASIN OF SELENGA RIVER)

A.A. Majboroda¹, V.I. Sutula², I.E. Smoljanskaya¹, Ju.N. Novitskaya¹
(¹Irkutsk State Medical University; ²Baikal State Nature Biospheric Reserve)

Summary. Studying there has been conducted the investigation of cyclopoids of three kinds of fishes (grayling, lenok, and taimen) in the river Temnik (a basin of Selenga river) in August-October, 2010. Authentic distinctions in a place of localization *Basanistes briani* in lenok (internal surfaces of branchiate covers) and *Salmincola thymalli* in grayling (branchiate petals) have been revealed. During the period of supervision extensiveness of an invasion in lenok remained high (100 %), and in grayling - fluctuated (25-58%).

Key words: grayling, lenok, taimen, cyclopoide, Temnik river.

Река Темник – левый приток реки Селенги. Площадь водосборного бассейна реки составляет 4240 км², годовой сток – 0,95 км³ (по данным гидропоста улуса Улан-Удунга, в 59 км от устья). Длина водотока реки Темник около 300 км, на протяжении которого различимы «равнинный» с тихим течением, и «горный» с быстрым течением, участки. Нижнее течение от притока Верхний Хандагай с быстрым течением чистых вод, большим количеством притоков хорошо заселены хариусом, ленком и изредка тайменем. Река узкая, поэтому экологические ниши перечисленных видов рыб тесно перескаются. Рыбы совершают ежегодные миграции: весной вверх по течению, осенью вниз на зимовку.

В процессе гельминтологического осмотра трех видов

рыб (хариус, ленок, таймень), отловленных в первых числах августа 2010 в реке Темник выше притока Нижний Астай, обнаружены паразитические *Copepoda* подотряда *Cyclopoidea*. Это типичные паразитические циклопоиды с длинным брюшком, резко обособленными от грудного отдела и присутствием у самки двух яйцевых мешков (рис. 1). Организация паразитических циклопоидов упрощена, взрослые особи теряют сегментацию и конечности, превращаются в бесформенные колбовидные тела, в которых сохраняется орган прикрепления паразита к хозяину (якорь, булла) и органы размножения (яйцевые мешки). Органы прикрепления образуются как выросты максиллипедного сегмента. Копеподы разнополю. Яйцеводы и семяпроводы открываются наружу на гени-

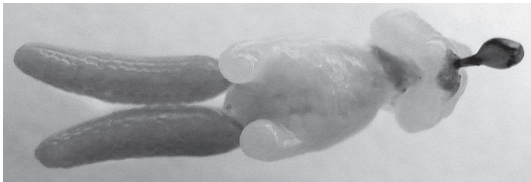


Рис. 1. *Basanistes briani* (сбор 4 августа 2010 года).

тальном сегменте [4].

Общая схема метаморфоза паразитических циклопидов достаточно хорошо изучена и представляет собой последовательную смену стадий свободно живущих науплисов и копепоидитных стадий, и заканчивается превращением сидячей куколочной стадии в последнюю стадию паразитирующей самки. Однако индивидуальные особенности биологии большинства видов до сих пор неизвестны. В частности такие вопросы: где происходит оплодотворение, время и количество стадий метаморфоза, число генераций в течение года, судьба самки после выхода науплисов и другие вопросы нуждаются в своем разрешении. Во всяком случае, подобные сведения о близких видах диктуют такую потребность. К примеру, для хорошо изученного вида *Achtheres percarum* (паразит пресноводных окуневых) известно, что развитие сопровождается сложным метаморфозом, который включает науплиальную и 4 копепоидитных стадии. Переход к паразитированию осуществляется на 2-копепоидитной стадии, дифференциация полов начинается на 4 стадии. Первая копепоидитная стадия появляется в июле. С июля по сентябрь обнаруживаются все стадии развития. В конце лета и осенью появляется вторая генерация рачков. Зимой встречаются преимущественно самки, которые в мае (при температуре +8°C) быстро созревают. Повышение температуры воды свыше +20°C угнетает развитие рачков [10].

Немногочисленные сведения о биологии циклопидов иллюстрируют значимость видовых особенностей метаморфоза для оценки взаимодействия популяций хозяина и паразита. В частности для *Salmincola californiensis* известно, что рачки нападают на рыб на копепоидитной стадии и прикрепляются к жаберным лепесткам. Копепоидиты способны жить вне хозяина не более 2 дней. В процессе линек каждая стадия халимуса прикрепляется заново, а IV стадия халимуса активно перемещается к месту постоянного прикрепления буллой. Срок развития от копепоидитной стадии до взрослой самки составляет две недели, в то время как срок развития самца коротче и составляет 110 часов (при температуре +12°C). После последней линьки взрослые самцы приступают к активному поиску самок. Самки часто оплодотворяются до достижения половой зрелости на IV стадии халимуса. В экспериментальных условиях до 75% таких самок имели прикрепленные к ним сперматофоры [9].

В то же время метаморфоз у *Lernaea cyprinacea* включает 3 науплиальных и 5 копепоидитных стадий. Метаморфоз очень зависим от температуры воды [1,2]. У *Ergasilus sieboldi* имеются 3 науплиальных и 5 копепоидитных стадий, циклопидные самец и самка. Самцы живут около 2 недель, затем погибают, а самки заносятся водой в жаберную полость, где закрепляются на жаберных лепестках при помощи антенн. Продолжительность эмбрионального периода определена в 6 суток. Самки дают два поколения личинок. Первая генерация заражает рыб в июне-июле и отмирает к октябрю. Вторая генерация заражает рыб в августе-сентябре и перезимовывает [1,3].

Нами осмотрены 4 августа 2010 г. два тайменя (*Hucho taimen Pallus*), двадцать пять ленков (*Brachimysta lenok Pallus*) и тридцать хариусов (*Tymallus arcticus*). При осмотре обнаружены виды: *Basanistes briani*, *Basanistes Woskoboynikovi* и *Salmincola thymalli*. По биологии найденных видов сведений нет [6]. По О.Н.Пугачеву, хозяином *Basanistes briani* могут быть ленок, таймень и хариус, хозяином *Basanistes Woskoboynikovi* – таймень и ленок, а хозяином *Salmincola thymalli* – хариус и омуль. Для всех видов местом локализации указаны жаберы, без детализации на жаберные лепестки и жаберные крышки [6].

При нашем осмотре ленков из водотока реки Темник основным местом локализации циклопидов являются внутренние поверхности жаберных крышек. Количество циклопидов на жаберных крышках ленок колебалось от еди-

ничных до восьми особей. Паразиты вида *Basanistes briani* обнаружены у двадцати двух ленков, у одного ленок паразитические циклопиды принадлежали к виду *Basanistes Woskoboynikovi*. Установлено, что экстенсивность инвазии циклопидами у *Basanistes lenok* без учета видовых различий составили 96%, а амплитуда интенсивности 1-8.

Циклопиды у тайменя так же локализованы на внутренней поверхности жаберных крышек и принадлежат к виду *Basanistes briani*.

При осмотре хариусов местом локализации циклопидов являются жаберные лепестки. Паразитические представители принадлежали к виду *Salmincola thymalli* (рис. 3). Экстенсивность инвазии у *Tymallus arcticus* составила 56,6%, с амплитудой интенсивности 1-6.

Таким образом, налицо достоверные различия по месту локализации *Basanistes briani* у ленок и *Salmincola thymalli* у хариуса.

После обнаружения циклопидов у видов, обитающих в реке Темник, возникли естественные вопросы о механизмах взаимодействия популяции рыб и паразитов. Среди которых значительный интерес представляет число генераций перечисленных циклопидов у названных видов рыб. Очевидно, что без знания биологии паразитических видов ответить на эти вопросы довольно сложно. Тем не менее, возможность их решения по косвенным признакам представлялась нам довольно перспективной. Поэтому мы повторили сбор и осмотр материала в сентябре и октябре 2010 г.

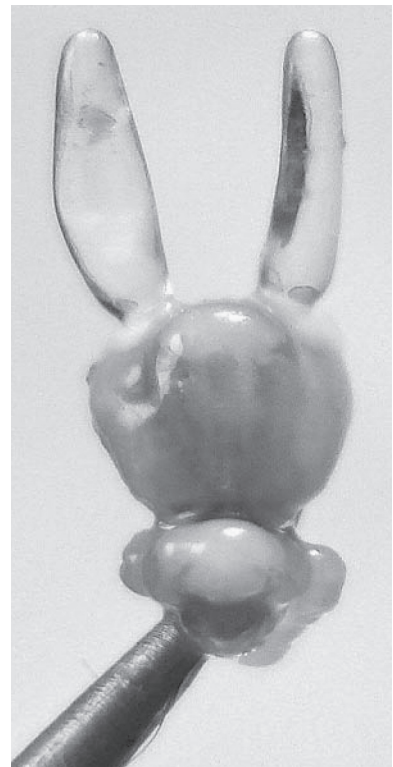


Рис. 2. *Basanistes briani* (сбор 25 октября 2010 года). Яйцевые мешки пустые.



Рис. 3. *Salmincola thymalli*.

Обследование хариусов и ленков в начале сентября (4 сентября 2010 г.) показало, что уровень инвазии циклопидами практически не изменился по сравнению с августом месяца. Экстенсивность инвазии ленок оставались стабильно высокой (100%), экстенсивность инвазии хариуса – 58%.



Рис. 4. *Salmicola thymalli* (сбор 25 октября 2010 года). Обе копеподы взяты с одной особи хозяина.

Заметные различия уровня инвазии у хариуса были от-

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауэр О.Н., Мусселиус В.А., Николаева В.М., Стрелков Ю.А. Ихтиопатология. – М.: Пищевая промышленность, 1977. – С.175-177.
2. Гусев А.В. 1987. Тип Членистоногие – Arthropoda // Определитель паразитов пресноводных рыб фауны СССР. Т.3. Паразитические многоклеточные (Вторая часть). – Л.: Наука. – С.378-524.
3. Змерзлая Е.И. *Ergasilus sieboldi* Nordmann, 1832, его развитие, биология и эпизоотическое значение. Паразиты и болезни рыб в озерах северо-запада РСФСР // Изв. ГосНИОРХ. – Л., 1972. – Т. 80. – С.132-176.
4. Зоология беспозвоночных. Т. 2: От артропод до иглокожих и хордовых / Под ред. В. Вестхайде, Р. Ригера. – М.: КМК, 2008. – С.552-560.
5. Пронин И.М. Экология паразитов гидробионтов бассейна оз. Байкал и структура паразитарных систем: Дис. в

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, тел. (3952) 243584, Майборода Аскольд Александрович – заведующий кафедрой, профессор, д.б.н.; Сутула Василий Иванович – директор; Смолянская Ирина Евгеньевна – старший научный сотрудник; Новицкая Юлия Николаевна – ассистент, к.б.н.

мечены в период 29 сентября – 2 октября 2010 г., когда пробы от рыб, отловленных в районе протока Верхний Астай, показали 52% экстенсивности, а пробы от рыб, отловленных выше устья притока Нижняя Хандагайка – 10% экстенсивности инвазии.

Последние пробы в сезоне 2010 г. были взяты 25 октября между притоками Нижний и Верхний Астай. Экстенсивность инвазии ленка оставалась высокой (100%). Около половины циклопидов имели яйцевые мешки, которые практически были пусты (рис. 2). Отмечены признаки отмирания паразитов и интенсивное разрастание соединительной ткани организма хозяина. Появление паразитических особей свежей генерации у ленка не обнаружено.

Экстенсивность инвазии у хариуса определена 25%. Отмечены заметные отличия размеров циклопидов, локализованных на жаберных лепестках рыб (рис. 4), что, несомненно, указывает на появление новой, сезонной генерации циклопидов у популяции хариуса.

Авторы благодарят профессоров Н.М. Пронину и О.Т. Русинек за помощь в определении паразитических видов жаберного аппарата исследованных рыб.

виде науч. докл. ... д-ра биол. наук. – Улан-Удэ, 2004. – 76 с.

6. Пугачев О.Н. Каталог паразитов пресноводных рыб Северной Азии. – СПб., 2004. – С.139-140.

7. Русинек О.Т. Паразиты рыб озера Байкал (фауна, сообщество, зоогеография, история формирования). – М.: КМК, 2007. – 571 с.

8. Friend Y.F. The life history and ecology of the salmon gill-maggot *Salmincola salmonea* (L.) (Copepod crustacean) // Trans. Roy. Soc. Edinburgh. – 1941. – Vol. 60 (pt II). №15. – P.503-541.

9. Kabata L., Consens B. Life cycle *Salmincola californicus* (Copepoda: Lernaepodidae) // J.Fisk. Res. BD. Can. – 1973. – Vol. 30. №7. – P.881-903.

10. Valtonen E.T., Tunka H., Pugachev O.N. Seasonal studies of the biology of *Achteres percurum* in perch, *Perca fluviatilis*, from four Finnish lakes over a 3-year period // Journal of Fish Biol. – 1993. – Vol. 43. – P.621-632.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© СУФИАНОВА Г.З., МИНАКИНА Л.Н., ЛЕВЕНТА А.И. – 2010

ПРОФЕССОР ЛЕВ АКИМОВИЧ УСОВ (К 80-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ)

Г.З. Суфианова¹, Л.Н. Минакина², А.И. Левента²

(¹Тюменская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Э.А. Кашуба, кафедра фармакологии, зав. – д.м.н., проф. Г.З. Суфианова; ²Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармакологии, зав. – к.ф.н. А.И. Левента)

Резюме. Представлен исторический очерк о заведующем кафедрой фармакологии ИГМУ (1972-2007 годы), почётном профессоре-фармакологе, известном поэте и живописце Л.А. Усове.

Ключевые слова: Иркутский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии, Л.А. Усов, история.

PROFESSOR USOV LEV AKIMOVICH

G.Z. Sufianova¹, L.N. Minakina², A.I. Leventa²

(¹Tumen State Medical Academy; ²Irkutsk State Medical University)

Summary. In the article the historical sketch of Head of the Department of Pharmacology of Irkutsk State Medical University (1972-2007) Lev Usov has been presented.

Key words: Irkutsk State Medical University, L.A. Usov, Department of Pharmacology, history.

Почётный профессор-фармаколог Иркутского государственного медицинского университета Лев Акимович Усов родился 21 ноября 1930 года в г. Барнауле Алтайского края в семье сельских интеллигентов. Отец – Усов Аким Иванович (1887-1978) банковский служащий, сын деревенского ремесленника, родился в деревне Бутрышиха Колыванского уезда Томской губернии. Окончил два класса церковно-приходской школы, где преподавались помимо закона божьего, арифметики и письма еще и минераловедение (школа была при Колыванском камнерезном заводе), а также и столярное искусство. Ученики под присмотром учителя мастерили мандолины, балалайки и даже скрипки, из которых состоял школьный оркестр.

За успехи при окончании школы Аким получил похвальный лист и одноклассник А.С. Пушкина. С детства ему пришлось работать сначала сельским писарем, а затем – письмоводителем у мирового судьи. Он занимался самообразованием как по общеобразовательным дисциплинам, так и по вопросам юридическим, собираясь поступить на юридический факультет Томского императорского университета, чему помешала начавшаяся первая мировая, а затем и гражданская война. Аким Иванович играл на мандолине, обладал мягким баритоном, пел в церковном хоре. Позднее он написал книгу «Моя жизнь с детства». Мать – Усова (Кашкарова) Иустинья Васильевна (1899-1981) из семьи крестьян, окончила гимназию в г. Барнауле, что позволило ей затем преподавать в младших классах. Была искусной рукодельницей – вязала, вышивала, шила для семьи. Любила природу – разводила редкие цветы, знала и любила лес, где собирала грибы и ягоды. Умело ездила на лошади, с детских лет работая на покосе, полях, пахала и сеяла. Искусно вела хозяйство – готовила массу солений и варений, была гостеприимной и щедрой хозяйкой. В семье любили и знали литературу, ценили музыку и ремесла.



В семье были ещё: сестра – Лидия Акимовна, окончившая Новосибирский институт военных инженеров транспорта, старший брат – Георгий Акимович, танкист, участник войны с Японией, форсировал Хинган, и младший брат – Борис Акимович, инженер-конструктор, выпускник Иркутского политехнического института.

В 1948 г. Лев Акимович, отлично окончив среднюю школу в районном центре Алтайского края Тальменке, был принят на лечебный факультет Томского медицинского института. Там он слушал лекции знаменитых академиков Н.В. Вершинина, Д.Д. Яблокова, А.Г. Савиных, И.В. Торопцева, профессоров В.И. Суздальского, Е.Ф. Ларина, В.Т. Сереброва, латиниста Д.И. Геллерштейна, которые начинали работу ещё в стенах Томского университета. За шесть лет обучения в ТМИ Л.А. Усов глубоко усвоил основы теории и практики медицины, особенно увлеченно занимаясь в кружке патологической анатомии под руководством доцента Н.В. Соколовой. На выпускном курсе на общественных началах работал прозектором этой же кафедры. На третьем-пятом курсах выполнил серию экспериментальных работ по закономерностям метастазирования опухоли Броун-Пирс у кроликов под влиянием различных, в т.ч. лучевых, воздействий на рефлексогенные зоны. Материалы этих работ были доложены на студенческих конференциях и опубликованы в сборнике научных работ вуза.

В 1954 г., получив диплом с отличием, Л.А. Усов был принят в аспирантуру при кафедре фармакологии, которой заведовала ученица старейшины отечественной фармакологии Н.В. Вершинина – профессор Е.М. Думенова. В 1957 г. Л.А. Усов успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Материалы к механизму гипотензивного действия шлемника байкальского». В опытах на собаках было показано, что седативное и антигипертензивное действие настойки шлемника обусловлено флавоноидами. В 1956-57 гг. Л.А. Усов был председателем СНО Томского медицинского института.



В последующие годы, будучи ассистентом кафедры фармакологии, проводит серию исследований лекарственных растений Сибири (1958-1959 – *Veratrum album*, 1959-1960 – *Andromeda polifolia*, 1960-1963 – *Oxytropis muricata*, 1963-1964 – *Alfredia cernua*, у которых были обнаружены вазоактивные и нейропротекторные свойства.

С 1963 по 1971 г. Л.А. Усов приступил к разработке новой темы – фармакологии мозгового кровообращения. Им были исследованы эффекты но-шпы, галидора, эуфиллина, папаверина, камфоры, хлорацизина на тонус и сопротивление мозговых сосудов, и энергетический метаболизм мозга у кошек как в условиях нормы, так и на моделях ограничения мозговой перфузии (эмболия сосудов, серотониновый спазм, постишемическое ограничение кровотока). Материалы этих исследований вошли в докторскую диссертацию «Влияние некоторых сосудорасширяющих веществ на кровоснабжение и метаболизм с мозга» (оппоненты – профессора Н.В. Шубин, Е.Д. Гольдберг, Е.Ф. Ларин, научные консультанты – профессора А.С. Саратиков, Г.И. Мчедлишвили), успешно защищённую в 1971 году. Л.А. Усов предложил принцип интенсивной фармакотерапии, основанный на ранней микроинфузии вазоактивных препаратов в сосуды мозга при

черепно-мозговой травме (совместно с профессором Ю.В. Ланцманом) и при ишемических инсультах (в соавторстве с профессором Е.М. Бурцевым). В комплекс препаратов, вводимых методом микроинфузии, были включены вазодилаторы – но-шпа, галидор, эуфиллин в сочетании с гепарином. Была доказана высокая эффективность этой методики в условиях клиники, особенно при раннем назначении процедуры – в первые часы и сутки от начала сосудистой катастрофы. В эксперименте на животных был также открыт «феномен избегания», когда продолжающаяся микроинфузия вазодилаторов переставала оказывать эффект.

Было установлено также улучшение энергетического метаболизма мозга и более быстрое восстановление его функций по сравнению с консервативным лечением. Перу Л.А. Усова принадлежит около двухсот научных публикаций, в т.ч. соавторство в коллективной монографии «Нерпа». Он является обладателем четырёх авторских свидетельств, восьми патентов на изобретения и восьми свидетельств о рационализаторских предложениях.

Под руководством Л.А. Усова подготовлено десять кандидатов медицинских наук и два доктора медицинских наук, в основном по фармакоррекции мозгового кровообращения и церебропротекторному эффекту лекарств.

С 1962 г. Л.А. Усов – доцент кафедры фармакологии ТМИ, а в 1972 г. был избран на заведование кафедрой фармакологии Иркутского государственного медицинского института. В 1974 г. был утвержден в степени доктора медицинских наук и стал профессором. В этой он работал по 2007 г., когда передал заведование кафедрой своей ученице — д.м.н. Г.З. Суфиановой (в настоящее время заведующая кафедрой фармакологии ТГМА), а затем к.ф.н. А.И. Левента.

В 1966 г. по приказу Министерства здравоохранения РСФСР Л.А. Усов работал во Владивостокском медицинском институте (читал полный курс фармакологии). Будучи членом КПСС, с 1960 по 1989 гг. избирался, в состав парткома ТМИ, был парторгом фармацевтического факультета ИГМИ (1976-1981), членом Октябрьского райкома КПСС гор. Иркутска, возглавлял районную организацию общества «Знание». С 1981 по 1988 годы являлся деканом фармацевтического факультета ИГМИ, а с 1992 по 1996 годы – проректором по НИР. В 1996 г. Л.А. Усов избран членом корреспондентом Сибирского отделения Академии наук высшей школы, а в 2005 г. – почетным профессором ИГМУ. За время работы в ИГМУ Л.А. Усов был награжден знаками «Отличник высшей школы», «Отличник здравоохранения», «Изобретатель СССР» (за работу по синтезу простагландинов из жира эндемика Байкала – голомянки), был стипендиатом РАН в серии «Выдающиеся ученые России», удостоен звания «Заслуженный деятель науки Бурятии».

Многократно был председателем ГЭК в ИГМУ и на выезд (Томск). Л.А. Усов является членом редколлегии «Сибирского медицинского журнала» и журнала «Экспериментальная и

клиническая фармакология», входит в состав проблемной комиссии. Лев Акимович активно работает в составе Ученого Совета ИГМУ, а также в двух Советах по защите диссертаций по специальностям «Гигиена» и «Хирургия и стоматология».

За 50 лет преподавательской деятельности Льва Акимовича более 25 000 студентов имели счастливую возможность общаться с ним. Они любят его лекции, их качество, оригинальность, художественность, иллюстрации, насыщенные личными научными наблюдениями. Лекции зачастую украшают афоризмы, стихи и даже анекдоты. Лев Акимович хорошо знает латынь, владеет английским и немецким языками.

Л.А. Усов, с детских лет увлекавшийся рисованием, в годы студенчества занимался в изостудии при «Доме художников» в Томске у заслуженного художника Б.Л. Кутукова. Позднее, занимаясь самостоятельно, освоил масляную живопись и акварель. Он является автором более двухсот картин (пейзажи, натюрморты, жанровые вещи). Часть работ Л.А. Усова находится в его собственном кабинете и на кафедре, а большая часть – подарена друзьям и коллегам.

Л.А. Усов – автор 12 поэтических сборников (среди которых «Мой адмирал», «Искры», «Зеркало», «Аким», «12 великих», «Ожерелье», «Иустинья»), куда вошли сотни стихотворений и несколько поэм. К своему 80-летию Лев Акимович порадовал читателей новыми поэтическими сборниками «Тамада» и «Мой адмирал» с прекрасным вступительным словом профессора И.Ж. Семинского. Л.А. Усов – автор гимна фармацевтического факультета ИГМУ, руководит литературной группой студентов ИГМУ, организует и активно участвует в литературных вечерах при библиотеке нашего университета. Им по крупицам восстановлена биография первого заведующего кафедрой фармакологии Н.П. Шаврова, некоторые факты биографии А.В. Колчака. Судьбу предков Колчака, работу Александра Васильевича в полярных экспедициях, двух жен адмирала и смерть верховного правителя – все это Л.А. Усов изложил в стихах. Поэт Л.А. Усов является автором сотен стихотворений, опубликованных в разное время в газете «Медик», «Восточно-Сибирская правда» и серии рассказов, опубликованных, в том числе в литературном альманахе «Сибирь» (печатном органе Союза Писателей).

Увлечения Л.А. Усова – пешие, лыжные, водные и автомобильные путешествия, рыбная ловля, охота с легавой собакой и ремесла (столярное, слесарное, сапожное, кладка печей и каминов), работа земледельца. Лев Акимович много занимается фотографией, снимает кино- и видеофильмы.

Жена – В.И. Усова (1931-1984), ассистент кафедры факультетской хирургии. Дочери с отличием закончили медицинский институт, Елена – педиатр, Татьяна – инфекционист. Женат вторично на Н.Ф. Самусенко. Она кандидат медицинских наук, работает ассистентом кафедры терапевтической стоматологии.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, e-mail: leventa@yandex.ru;
Суфианова Галина Зиновьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой; Минакина Лилия Николаевна – к.м.н., доцент;
Левента Алексей Иванович – к.ф.н., заведующий кафедрой.

ЛЕКЦИИ

© ХАРЬКОВ Е.И., ДАВЫДОВ Е.Л., ГРИНШТЕЙН Ю.И., КУСАЕВ В.В. – 2010

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ (СООБЩЕНИЕ II)

Е.И. Харьков, Е.Л. Давыдов, Ю.И. Гринштейн, В.В. Кусаев
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н. проф. И.П. Артюхов; кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. Е.И. Харьков; кафедра терапии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Ю.И. Гринштейн)

Резюме. Во второй части обзора рассматриваются особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных

средств у пожилых больных, обсуждаются проблемы лекарственного взаимодействия у лиц старшего возраста.

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, фармакокинетика, фармакодинамика, лекарственное взаимодействие.

THE FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY AND SENILE AGE. THE MESSAGE II

E.I. Kharkov, E.L. Davidov, Yu.I. Grinshteyn, V.V. Kusaev
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky)

Summary. In the second part of the review the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in elderly patients are considered, the problems of drug interaction in the patients of advanced age are discussed.

Key words: elderly and senile age, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interaction.

Рациональный подход к фармакотерапии пожилых оценивается с учетом возрастных изменений фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) лекарственных средств (ЛС). Основные ФК показатели – абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция меняются. В литературе существуют противоречивые данные, связанные с небольшим количеством обследованных больных, вариабельностью протоколов, их генетическими особенностями [12,18].

Последствия изменений ФК или повышенной чувствительности к ЛС у пожилых важны при применении препаратов, имеющих узкую границу безопасности, например, сердечные гликозиды и противосудорожные препараты.

На всасывание ЛС влияют возрастные изменения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в частности, снижение кислотности желудочного сока, что приводит к задержке абсорбции. Изменения pH желудочного сока могут быть непредсказуемыми и привести к более быстрому опорожнению желудка и всасыванию ЛС в тонком кишечнике. Хотя, в общем, у пожилых людей отмечается снижение скорости опорожнения желудка [33], однако, например, всасывание парацетамола не зависит от возраста [20]. При замедлении эвакуаторной способности желудка тормозится и моторика кишечника, что замедляет скорость всасывания ЛС и увеличивает время наступления эффекта. Как результат – может наблюдаться усиление и пролонгирование терапевтического действия ЛС, что в сочетании с замедлением их выведения требует коррекции доз и режимов назначения. Препараты, снижающие моторику пищеварительного тракта (наркотические анальгетики, антидепрессанты), могут нарушить всасывание некоторых ЛС у пожилых людей в большей степени, чем у молодых пациентов.

По данным морфологических исследований, у пожилых, поверхность слизистой оболочки тонкой кишки уменьшается на 20-29% [41]. Однако эти изменения не имеют большого значения, так как всасывание большинства ЛС в кишечнике с возрастом не меняется [17,38]. Исключение составляют кальций, железо, витамины В₁ и В₁₂, их активный транспорт у пожилых уменьшается.

Трансдермальный путь введения (контактные кожные пластыри, трансдермальные терапевтические системы) имеет ряд преимуществ перед пероральным приемом, однако у пожилых людей он мало изучен. Всасывание ЛС через кожу у пожилых возрасте ухудшается, т.к. происходит физиологическое старение кожи, начинающееся уже с 40 лет – истощение всех ее слоев, их атрофия и дегенерация, уменьшение в них количества сосудов, проницаемости сосудистых стенок, нарушение микроциркуляции в виде стаза, микротромбозов, запустевания капилляров [34]. По этим же причинам нарушается скорость всасывания и при подкожном или внутримышечном введении, поэтому действие ЛС развивается у пожилых позже и менее интенсивно, чем в молодом возрасте.

Одним из факторов повышения эффективности фармакотерапии при пероральном приеме лекарств является рациональное сочетание их с пищевыми продуктами, о чем была представлена подробная информация в предыдущей части обзора. Хотелось бы остановиться на изменении ФК ЛС под воздействием алкоголя. Алкоголь изменяет распределение ЛС в организме, он не связывается с белками плазмы крови и способен видоизменять фиксацию белков на ЛС. Так, при назначении β-адреноблокаторов больным хроническим алкоголизмом образуются измененные метаболиты, и эффективность препарата снижается.

Биодоступность ЛС зависит от абсорбции и пресистемного метаболизма через стенку ЖКТ и печень. К 80-ти годам количество жидкости в организме уменьшается на 10-15%,

уменьшается мышечная масса по отношению к общему весу. Это происходит из-за относительного увеличения количества жировой ткани. Сравнивая возрастные группы 18-25 и 65-85 лет, отмечается увеличение содержания жира на 18-36% у мужчин и на 33-45% у женщин [38]. Однако, в старческом возрасте уменьшается количество жира в общей массе тела. Поэтому объем распределения липофильных препаратов у пожилых увеличивается (бензодиазепиновые транквилизаторы, фенотиазиновые нейролептики, барбитураты), а их концентрации в плазме снижаются, уровни гидрофильных ЛС в плазме увеличиваются. У пожилых больных отмечается снижение сердечного выброса на 1% в год, в связи с увеличением внутрисердечных объемов.

Альбумины сыворотки с возрастом снижаются на 10-20%, хотя чаще их изменения связаны с хроническими заболеваниями и обездвиженностью [14,24]. Многие препараты-основания имеют более высокое сродство к кислым гликопротеинам (кислоту альфа-1-гликопептиду), чем препараты-кислоты, а препараты-кислоты характеризуются большим сродством к альбуминам. Возрастное увеличение концентрации свободного ЛС более чем на 50% отмечено при применении дифлуконазола, салицилатов, при этом происходит ускоренное их выведение из организма [40], что должно учитываться при лечении.

У пожилых наблюдается замедление скорости трансформации ЛС, вследствие атрофии паренхимы печени, уменьшения количества активных гепатоцитов, снижения активности микросомальных ферментов и извращения метаболизма. Исследования аутопатов показали, что масса печени в возрасте старше 65 лет снижается на 18-25%, а по данным ультразвукового исследования – на 11-46% [2,35], возрастные нарушения печеночного клиренса ЛС у женщин выражены в меньшей степени, чем у мужчин, что, возможно, связано с более активным употреблением последними различных токсических веществ (алкоголь и т.д.). Однако литературные данные в этом вопросе весьма противоречивы, так при изучении биопатов печени у 40 мужчин и 30 женщин в возрасте от 16 до 76 лет, связи между возрастом и содержанием цитохрома Р₄₅₀ или активностью цитохромредуктазы выявлено не было [13], в другом исследовании у 54 больных в возрасте от 9 до 89 лет возраст также не оказывал влияния на концентрации микросомального белка, активность цитохромредуктазы и уровни трех изоферментов цитохрома Р₄₅₀ в микросомах [35]. Однако при изучении биопатов у 226 больных старше 70 лет с гистологическими изменениями в печени содержание цитохрома Р₄₅₀ было на 32% ниже, чем у больных в возрасте 20-29 лет, после 40 лет концентрация снижалась в среднем на 0,07 нмоль/г в год [36], т.е. возрастные изменения печени приводят к увеличению биодоступности ряда ЛС и повышению их концентрации в плазме [4].

При снижении печеночного клиренса изменяется период полувыведения ЛС как с быстрым, так и с медленным метаболизмом. Наряду с общими нарушениями печеночного клиренса ЛС снижаются реакции биотрансформации типа I (окисление, восстановление, гидролиз) и типа II (глюкоронидация, ацелирование и сульфатирование), осуществляемые микросомальными или немикросомальными ферментами. Имеется положительная взаимосвязь между возрастом и развитием медленно ацелирующего феномена, что приводит к развитию рака ряда локализаций [15,30]. Активность микросомальных ферментов увеличивается под влиянием курения и снижения дозы ЛС, что может привести к неадекватному терапевтическому эффекту у пожилых курящих [16,21].

В пожилом возрасте ряд ЛС способны стимулировать

или угнетать метаболизм других ЛС. Так, длительный прием барбитуратов, нейролептиков, транквилизаторов – индукторов печеночного метаболизма, снижают эффективность непрямых антикоагулянтов, вызывая необходимость их использования в повышенных дозах. Прием индукторов метаболизма вызывает ускорение биотрансформации фолиевой и аскорбиновой кислот, витаминов В₆ и D, приводя к развитию макроцитоза, мегалобластической анемии, гиперхлестеринемии [2,3].

При печеночной недостаточности коррекция режима дозирования ЛС у пожилых крайне сложна, чаще всего она проводится эмпирически, основываясь на клинических эффектах. При невозможности модификации дозировки препарата целесообразно от него отказаться и искать ему замену.

В пожилом возрасте изменяется выведение ЛС почками, из-за нарушения функции почечных клубочков и канальцев. Скорость клубочковой фильтрации, измеряемая клиренсом эндогенного креатинина, снижается у пожилых на 35-50% [31], хотя этот показатель варьируется в широких пределах. Степень снижения выведения ЛС почками обычно соответствует степени снижения клиренса креатинина. Причиной являются возрастные изменения почек: атрофия кортикального слоя; уменьшение количества активных клубочков; гистологические изменения в клубочках и канальцах. Развивается артериолонефросклероз почечных артерий, приводящий к ежегодному уменьшению функции в среднем на 1% после 30-летнего возраста, и пожилых больных следует относить к больным с легкой степенью почечной недостаточности [2,3,6]. Иногда клиренс эндогенного креатинина не только не снижается, но даже увеличивается [31].

Снижение почечной функции приводит к повышению концентрации препаратов, экскретирующихся в неизменном виде, что повышает риск кумуляции ЛС, передозировки и побочных эффектов. К числу ЛС, требующих коррекции доз у пожилых, относятся препараты с узким терапевтическим индексом: сердечные гликозиды, аминогликозиды, цефалоспорины, противодиабетические, антиаритмические средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Для выбора дозы и режима дозирования этих ЛС необходимо тщательно следить за клиренсом креатинина и плазменным клиренсом [2].

Возрастные изменения ФД обусловлены тем, что при ухудшении условий доставки ЛС к тканям – число специфических рецепторов уменьшается, однако их чувствительность к воздействиям ЛС увеличивается и извращается. Этим объясняется разнонаправленный и труднопрогнозируемый характер ответа организма пожилых на ЛС. Возникновению извращенных реакций на препараты способствуют снижение физической активности, потребления пищи и воды, склонность к запорам, витаминная недостаточность, ухудшение кровоснабжения тканей и относительное преобладание возбудительных процессов в нервной системе. При использовании НПВС у пожилых возрастает риск гиперкалиемии, почечной недостаточности, смерти от желудочно-кишечных кровотечений; отмечают более выраженное угнетение синтеза свертывающего фактора витамина К при одинаковых концентрациях варфарина в плазме крови по сравнению с молодыми. Возраст не является противопоказанием к назначению антикоагулянтов, но такие состояния, как неуверенная походка, частые падения, несоблюдение больным лечебного режима, могут способствовать осложнениям, связанным с их назначением [26], показано увеличение риска кровотечения при лечении гепарином у пожилых женщин, хотя концентрация гепарина в плазме не зависела от пола. Эффект верапамила на АД и ЧСС у пожилых больных более выражен, что связывают с повышенной чувствительностью к отрицательно инотропному и сосудорасширяющему эффектам, снижению барорецепторной функции. Применение нифедипина короткого действия у пожилых больных с ИБС и АГ ассоциировалось с увеличением смертности [8,22].

В пожилом возрасте снижается реакция β-адренорецепторов, что связано со снижением числа рецепторов и нарушением активности аденилатциклазы. Факторами, предрасполагающими к развитию ортостатических реакций, являются: снижение сердечного выброса и эластичности сосудов, уменьшение чувствительности рецепторов миокарда к действию катехоламинов, нарушение барорецепторной регуляции в ответ на гипотензию. При приме-

нении всех диуретиков пожилые больные теряют значительно больше жидкости, чем молодые, у них более выражена гипонатриемия, гипонатриемия и гипонатриемия. Снижение клиренса, удлинение периода полувыведения антиаритмических средств предрасполагают к более частым токсическим реакциям, для чего необходимо мониторинг концентрации этих средств в плазме крови. У пожилых людей ФД многих препаратов меняется в результате изменения числа рецепторов или афинности к ним, пострецепторных нарушений [25].

В настоящее время известно около 20 веществ, обладающих способностью замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни, и получивших название геропротекторов. Несмотря на различия в механизме действия, все геропротекторы могут быть разделены на 2 основные группы. К 1-й группе можно отнести препараты, которые препятствуют случайным повреждениям макромолекул. Наиболее типичными представителями этой группы являются антиоксиданты. Их геропротекторный эффект зависит от возраста, в котором их начинают применять. Имеются предположения, что антиоксиданты не замедляют собственно процесс старения, а угнетают действие некоторых факторов внешней среды [1]. Вторую группу составляют препараты, замедляющие процесс реализации «запрограммированного» старения. Эту группу составляют: ограниченная по калорийности диета и некоторые фармакологические препараты, например, бигуаниды, пептидные препараты тимуса (тималин, тимоген) и эпифиза (эпиталамин) [1]. Однако больших клинических рандомизированных исследований и мета-анализов использования данных препаратов не проводилось.

Достаточно актуальна у пожилых больных тема лекарственного взаимодействия (ЛВ), когда одно ЛС влияет на фармакологическое действие другого ЛС, что может обуславливать возникновение серьезных нежелательных явлений (СНЯ) [7,19,39]. Частота развития потенциально опасных ЛВ варьируется в пределах от 4 до 46% [27,32,37,39]. С увеличением возраста возрастает количество заболеваний, увеличивается число назначаемых ЛС, и соответственно, возрастает вероятность развития потенциальных ЛВ. Считается что риск лекарственных побочных эффектов (ПЭ) у пожилых больных в 5-7 раз выше, чем у молодых. Отсутствие специально организованных исследований у пожилых на этапе клинических испытаний приводит к тому, что переносимость медикаментозного лечения в этой группе больных обычно определяется уже после выпуска ЛС на рынок, когда начато его использование в клинической практике. Попытка анализа взаимосвязи между количеством назначаемых ЛС и частотой развития ЛВ предпринимались неоднократно [11,23], однако в немногих исследованиях анализировалась природа этой взаимосвязи [10,28].

Крупное исследование, посвященное проблеме ЛВ у пожилых пациентов, было проведено в Швеции [7,29]. Анализировались данные о назначенных ЛС на базе регистра выписанных ЛС (The New Swedish Prescribed Drug Register).

В базу данных была внесена информация об ЛС, назначенных 640 743 больным – 79% от общей популяции пожилых пациентов Швеции. Потенциальные ЛВ классифицировались согласно шведской системе Sjoqvist Swedish Physicians Desk Reference на четыре уровня клинической значимости: А (клинически незначимые), В (клиническая значимость не установлена), С (потенциально клинически значимые) и Д (потенциально серьезные). Средний возраст участников исследования – 82±5,3 года, среднее количество ЛС, выписанных на одного больного – 6,2±3,7 препарата. Наиболее часто назначались антитромботические препараты, β-адреноблокаторы, петлевые диуретики, гипнотические и седативные ЛС, ненаркотические анальгетики и антипиретики.

У 26% пожилых больных зарегистрировано одно или более потенциально клинически значимое ЛВ (тип С), у 5% – одно и более потенциально серьезное ЛВ (тип Д). По мере увеличения возраста больных снижалась вероятность развития потенциального ЛВ типа Д, и увеличивалось количество выписанных препаратов на одного больного: 75-79 лет – 5,6 препарата; 80-84 года – 6,1; 85-89 лет – 6,7; ≥90 лет – 7,1 препарата. Кроме того, установлено, что вероятность развития потенциального ЛВ типа Д ниже у женщин, чем у мужчин. Основными препаратами, способными приводить к потен-

циально серьезным ЛВ типа Д, по результатам проведенной работы оказались НПВС. Это исследование подтверждает необходимость тщательного мониторинга ЛС у пожилых больных в связи с высокой вероятностью развития ЛВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – СПб.: Наука, 2003. – 367 с.
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Особенности применения лекарств в гериатрической практике // Фарматека. – 2008. – №8. – С.13-19.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум Паблишинг, 1997. – 530 с.
4. Лазебник Л.Б. Семиотика и диагностика в гериатрии // Мед. вестник. – 2004. – №19-20. – С.8.
5. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Гериатрическая фармакотерапия // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22. №1. – С.139-149.
6. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Практическая гериатрия – М.: Ньюдиамед, 2002. – С.379-409.
7. Манешина О.Б., Белоусов Ю.Б. Лекарственные взаимодействия и количество назначаемых лекарств у пожилых // Фарматека. – 2008. – №20. – С.89-93.
8. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. – М.: МИА, 2002. – 446 с.
9. Моисеев В.С. Клиническая фармакология в гериатрии // Клиническая фармакология и терапия. – 2008. – №4. – С.62-67.
10. Astrand B., Astrand E., Antonov K., et al. Detection of potential drug interactions: a model for a national pharmacy register // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 62. №9. – P.749-756.
11. Bergendal L., Friberg A., Schaffrath A. Potential drug-drug interactions in 5,125 mostly elderly out-patients in Gothenburg, Sweden // Pharm. World Sci. – 1995. – Vol. 17. №5. – P.152-157.
12. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G. Population pharmacokinetics in geriatric psychiatry // Amer. J. Geriatr. Psychiatry. – 2006. – Vol. 14. №12. – P.993-1003.
13. Brodie M., Boobis A., Bulpitt C., et al. Influence of liver disease and environmental factors on hepatic monooxygenase activity in vitro // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1981. – Vol. 20. – P.39-46.
14. Campion E., Avorn J., Reder V., et al. Overmedication of the low-weight elderly // Arch. Intern. Med. – 1988. – Vol. 147. – P.945-947.
15. Cartwright R., Glashan R., Rogers H., et al. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis // Lancet. – 1982. – Vol. 2. – P.842-845.
16. Crowley J., Cusack B., Jue S., et al. Aging and drug interactions: Effect of phenytoin and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1988. – Vol. 245. – P.513-523.
17. Cusack B., Nelson C., Vestal R. Geriatric clinical pharmacology // In: Avery's Drug treatment, 4-th eds. / Speight T. – 1997. – P.173-223.
18. Delafuente J.C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient // Consult. Pharm. – 2008. – Vol. 23. №4. – P.324-334.
19. Delafuente J.C. Understanding and preventing drug interactions in elderly patients // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2003. – Vol. 48. №2. – P.133-143.
20. Divoll M., Ameer B., Abernethy D., et al. Age does not alter acetaminophen absorption // J. Am. Geriatr. Soc. – 1982. – Vol. 30. – P.240-244.
21. Durnas C., Loi C., Cusack B. Hepatic drug metabolism and aging // Clin. Pharmacokinet. – 1990. – Vol. 19. – P.359-389.
22. Furburg C., Psaty B. Calcium antagonists: Antagonists or

protagonists of mortality in elderly hypertensives? // J. Am. Ger. Soc. – 1995. – Vol. 43. – P.1309-1310.

23. Goldberg R.M., Mabee J., Chan L., et al. Drug-drug and drug-disease interaction in the ED: analysis of a high-risk population // Am. J. Emerg. Med. – 1996. – Vol. 14. №5. – P.447-450.
24. Greenblatt D. Reduced serum albumin concentration in the elderly: report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program // J. Am. Geriatr. Soc. – 1979. – Vol. 27. – P.301-312.
25. Guay D., Artz M., Hanlon J., et al. The pharmacology of aging // In: Textbook of geriatric medicine / Tailis R., Fillith H., ed. – N-Y.: Churchill, 2003. – P.155-161.
26. Gurwitz J., Goldberg R., Holden A., et al. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy // Arch. Intern. Med. – 1988. – Vol. 148. – P.1733-1736.
27. Hohl C.M., Dankoff J., Colacone A., et al. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department // Ann. Emerg. Med. – 2001. – Vol. 38. – P.666-671.
28. Janchawe B., Worigpoowarak W., Owatranporn T., et al. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand // J. Clin. Pharm. Ther. – 2005. – Vol. 30. – P.13-20.
29. Johnell K., Klarin I. The Relationship between Number Drugs and Potential Drug Interactions in the Elderly: A Study of Over 600 000 Elderly Patients from the Swedish Prescribed Drug Register // Drug Saf. – 2007. – Vol. 30. №10. – P.911-918.
30. Korrapati V., Sorkin J., Andres R., et al. Acetylator phenotype in relation to age and gender in the Baltimore Longitudinal Study of Aging // J. Clin. Pharmacol. – 1997. – Vol. 37. – P.83-91.
31. Lindeman R. Changes in renal function with aging: Implications for treatment // Drugs Aging. – 1985. – Vol. 2. – P.423-431.
32. McDonnell P.I., Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions // Ann. Pharmacother. – 2002. – Vol. 36. №9. – P.1331-1336.
33. Moore J., Tweedy C., Christian P. Effect of age on gastric emptying of liquid solid meals in man // Dig. Dis. Sci. – 1983. – Vol. 28. – P.340-344.
34. Roskos K., Maibach H. Percutaneous absorption in the aged // Drugs Aging. – 1992. – Vol. 2. – P.432-449.
35. Schmucker D., Woodhouse K., Wang R., et al. Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases // Clin. Pharm. Ther. – 1990. – Vol. 48. – P.365-374.
36. Sotaniemi E., Arranto A., Pelkonen O., et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: An analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions // Clin. Pharmacol. Ther. – 1997. – Vol. 61. – P.331-339.
37. Stanton L.A., Peterson G.M., Rumble R.H., et al. Drug-related admission to an Australian hospital // Clin. Pharm. Ther. – 1994. – Vol. 19. – P.341-347.
38. Vestal R., Gurwitz J. Geriatric pharmacology // In: Clinical pharmacology / Melmon M., eds. – 4-th. eds. – 2000. – P.1151-1177.
39. von Euler M., Eliasson E., Ohlen G., et al. Adverse drug reactions causing hospitalization can be monitored from computerized medical records and thereby indicate the quality of drug utilization // Pharmacoepidemiol. Drug Saf. – 2006. – Vol. 15. №3. – P.179-184.
40. Wallace S., Verbeek R. Plasma protein binding of drugs in the elderly // Clin. Pharmacokinet. – 1987. – Vol. 12. – P.41-72.
41. Warren P., Pepperman M., Montgomery R. Age changes in small-intestinal mucosa // Lancet. – 1978. – Vol. 2. – P.849-850.

Информация об авторах: 660022. г. Красноярск, ул. П. Железняк 1а, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета; телефон: /391/ - 227-07-15; e-mail: devgenii@bk.ru, Давыдов Евгений Леонардович – докторант, к.м.н., доцент; Харьков Евгений Иванович – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Гринштейн Юрий Исаевич – заведующий кафедрой, д.м.н., профессор; Кусаев Виктор Владимирович – к.м.н., доцент.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ФИЗИОТЕРАПИИ

А.А. Федотченко

(Иркутский 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. Автор считает, что физиотерапия выступает в роли дополнительного звена саморегуляции организма, приводит к активации нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем и восстановлению информационной программы жизнедеятельности клеток.

Ключевые слова: физиотерапия, механизм лечебного действия.

THE MODERN VIEW ON THE MECHANISMS OF THE MEDICAL ACTION OF PHYSIOTHERAPY

A.A. Fedotchenko

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The author considers that physiotherapy plays a role of the additional chain of organism self-regulation, leads to activation of neuroendocrine stress-limiting systems and restoration of the information program of cells vital activity.

Key words: physiotherapy, mechanism of medical action.

Современная медицинская практика немаловажна без использования лечебных физических факторов. Одновременно ведётся интенсивное изучение механизмов их биологического и лечебного действия.

Однако нередко можно слышать и читать, что научная медицина развивается медленно, если сопоставлять положение в ней с тем, что происходит в физике и химии. Хотя это утверждение во многом соответствует положению дела, однако оно не учитывает, что человек это сложно организованная энерго-информационно-обменная система.

В биомедицине, как и в других естественных науках, имеются свои фундаментальные законы. Одним из них является закон устанавливающий, что условием существования организма является сохранение постоянства внутренней среды или гомеостаза.

Понятию “здоровый организм” обычно соответствует такое его состояние, когда все информационно-обменные процессы между элементами на макро- и микро уровне протекают гармонично, т.е. в полном соответствии с заданной генетической программой. Такими элементами являются наши органы, клетки, элементы клеток и даже сами молекулы биохимических компонентов. Весь организм живёт и функционирует как единое целое. Все субъекты системы знают друг о друге “все” и поддерживают между собой взаимоотношения по имеющимся каналам и связям. Наличие такой способности является наиважнейшей особенностью “живого” организма. Она означает, что если в каком-то органе, системе, клетках появляется нарушение энерго-информационно-обменной динамики, то о нём становится известно всем структурам организма.

В нормально функционирующем организме действует универсальное правило: общая сумма восстанавливающих механизмов должна преобладать над отклоняющими механизмами [2]. Каждая клетка, или другой субъект организма должен скорректировать, если это возможно, собственные взаимосвязи таким образом, чтобы способствовать восстановлению нормального процесса. Для нормального функционирования организма нужна энергия, а для активации восстанавливающих механизмов дополнительная энергия. Материалами для образования энергии является глюкоза, белки и жиры. Образованная энергия формирует процессы ионообразования, электромагнитный потенциал клеток, а при синхронизации и гармонизации этих процессов электромагнитное и тепловое излучение человека [8].

Однако никакая биологическая система не может функционировать столь безупречно, чтобы предупреждать все нарушения. Поэтому их количество накапливается в каждой клетке и в каждой ткани. Неспецифическими проявлениями повреждения клетки являются нарушение неравновесного состояния клетки и внешней среды, структуры и функции мембран, обмена воды, электромагнитного потенциала, активности ферментных систем, окислительно-восстановительных процессов и др. Механизм саморегуляции становится недостаточным для сохранения нормальных функций организма, что приводит к развитию патологиче-

ского процесса (болезни).

С этих позиций лечение физическими факторами выступает в роли дополнительного внешнего звена саморегуляции, компенсируя тем самым недостаточную функцию тех или иных систем организма. Активизировать восстановление можно при наличии двух условий: система сохранила способность функционировать, и сохранена в её памяти информационная программа для нормального (или частично) функционирования.

Природные и преформированные (искусственно созданные) физические факторы обладают определенным запасом энергии или генерируют (производят) её. В организме человека энергия передаётся общим кровотоком и каждая клетка находится как бы в энергетической ванне, т.е. окружена некоторым запасом энергии. Однако нарушение микроциркуляции может приводить к снижению энергообеспечения клеток и нарушению их функции.

В современной физике, с которой тесно связаны физические методы лечения, давно и окончательно утвердилось понятие, что энергия и материя эквивалентны. Материя содержит в себе энергию. Информация не является материальной субстанцией, но не может существовать сама по себе. Энергия содержит в себе информацию о своей сущности, следовательно, энергия и информация не разделимы. Наука находится в серьёзном затруднении в понимании информации как физической категории. Каждый материальный объект несёт в себе информацию о своём устройстве, местонахождении, функционировании, возможности взаимодействовать с окружающими объектами [8]. В результате дополнительной информации меняется состояние объекта. Прочтение этой информации и её сопоставление с той, которая должна быть в нормально функционирующем организме и есть диагностический процесс. Отсюда следует, что основной канал диагностического процесса информационный, а лечебного воздействия энерго-информационный. В отличие от энергии информация воспринимается только той системой, которая потенциально способна видоизменяться в данном для той информации направлении [8]. Энергия же необходима для восстановления и поддержания функционирования клетки по заданной программе наряду со строительными материалами, обеспечивающими её жизнедеятельность.

Вся система саморегуляции состоит из биологических датчиков информации, каналов её передачи, пунктов обработки, специализированных каналов передачи указаний органам и системам организма.

Датчики информации у человека называются биологическими сенсорами. Совокупность сенсоров близких по типу составляют органы чувств [3]. Обработка информации и принятие решений ложиться на головной мозг и происходит преимущественно на подсознательном уровне. Приём информации мозгом происходит по нервным каналам и передаётся электрическим способом, который является универсальным языком нервных импульсов. Каналами передачи информации к органам и клеткам являются как нервные, так и гуморальные каналы управления. Исходя из полученной

информации, мозг может изменять течение и интенсивность биохимических реакций для сохранения гомеостаза.

Термин “устойчивость” определяется как способность систем слабо менять свое состояние под воздействием внешних умеренных возмущений. Такое состояние становится возможным благодаря “отрицательной обратной связи”. Она является основой адаптационных процессов.

Рецепторная клетка условно подразделяется на сенсорный домен, обращенный во внешнюю среду и гомеостатический домен – во внутреннюю, т.е. является морфологически двойственной [3]. В ней существует механизм преобразования, с помощью которого меняется активность рецептивных белков. Этот механизм переводит внешний сигнал с языка физического воздействия на универсальный язык понятный нервной системе. Сенсорные системы организма удовлетворяют самым строгим информационным требованиям. Они с высокой точностью различают стимулы различной природы, обладают предельно высокой чувствительностью и способны регулировать её [3]. Вследствие этого ответ не всегда пропорционален величине воздействия.

Механизмы интегральной деятельности организма достаточно чётко изложены в теории функциональных систем академика П.К. Анохина. Он писал: “Ни один ответный акт нервной системы не происходит с участием только одного возбуждающего пункта. Всякий ответный акт является результатом комплексного возбуждения различных областей центральной нервной системы” [2]. Таким образом, каждая функциональная система определяет свой конкретный полезный результат и в тоже время оказывает влияние на деятельность других функциональных систем. Следовательно, функциональные системы организма – это динамические саморегулируемые организации, избирательно объединяющие различные органы и уровни нервной и гуморальной регуляции для достижения полезных для организма результатов [7]. Одни функциональные системы генетически детерминированы, другие складываются *ex tempore* по мере потребности организма [7].

Таким образом, целостный организм в каждый момент времени представляет собой слаженное взаимодействие – интеграцию различных функциональных систем, что определяет нормальное течение метаболических и поведенческих процессов. Нарушение этой интеграции, если оно не компенсируется специальными механизмами, означает заболевание.

Носителями информации для мозга служат мембраны клетки, её цитоплазма, хромосомы, электромагнитное поле, а ключевой молекулой является вода [4,9,10]. Клеточная и внеклеточная жидкость, в которой происходят все метаболические процессы, находится в состоянии непрерывных фазовых переходов, сказывающихся на физико-химических параметрах живой системы. Наиболее логично предположить, что именно она, в первую очередь, должна поглощать энергию и информацию, передаваемую организму физическим фактором [8].

При патологическом процессе большинство биохими-

ческих реакций нуждаются “в запуске” и могут начинаться только при вмешательстве извне. Изменение температуры, структуры и свойств жидкости под воздействием физического фактора может являться активатором преодоления, так называемого, энергетического барьера реакции. Однако эти процессы не могут протекать при отсутствии в клетках высокоэнергетических соединений, в частности АТФ, и блокаде энергогенерирующих систем на молекулярном уровне. Кроме того, для восстановления клеточного метаболизма большое значение имеет состояние микроциркуляции, обеспечивающей транскапиллярный обмен и тканевый гомеостаз [10].

Энергетическое и информационное воздействие физического фактора должно восприниматься организмом как сигнал тревоги, представляющей угрозу его благополучию, даже при применении адекватных состоянием организма доз. На этот кратковременный стрессоренный фактор организм отвечает формированием защитных реакций, мобилизующих его на преодоление препятствий, мешающих его жизнедеятельности [10].

При повторных кратковременных стрессоренных воздействиях повышается устойчивость организма не только к определенному фактору, но и формируется широкий перекрестный защитный эффект [5]. Высокая степень эффекта защиты обуславливается активацией нейроэндокринных стресс-лимитирующих систем и стабилизацией основных клеточных структур, как на цитоплазматическом уровне, так и на уровне генетической матрицы-ДНК [6]. Эти позитивные процессы были названы Ф.З. Меерсоном [6] феноменом адаптационной стабилизации структур (ФАСС). Существенный вклад в образования ФАСС вносят и белки теплового стресса. Под влиянием стрессорного воздействия они накапливаются как в цитоплазме, так и ядре. Обладая способностью связываться с аномальными белковыми агрегатами и участвовать в их дисагрегации и ренатурации, они ограничивают или устраняют повреждения клеточных структур [6]. В связи с выше изложенным, при применении физических факторов с лечебной целью необходимо использовать диапазон доз, при которых возникает напряжение адаптационных процессов в пределах физиологических возможностей организма [10]. Попытки повысить лечебную эффективность за счет увеличения количества процедурами или их дозиметрических параметров могут приводить к срыву адаптационных процессов и возникновению “бальнеопатологических” реакций. Это положение целиком совпадает с концепцией гормезиса о нелинейности эффекта от дозы воздействия [1].

Несомненно, что при различных заболеваниях, степени патологических нарушений, используемых физических факторов будет формироваться свой оригинальный “рисунок” ФАСС. Но то, что с помощью физиотерапевтических процедур можно воспроизводить ФАСС и восстанавливать информационную программу жизнедеятельности клетки делает физиотерапевтическое воздействие достаточно универсальным методом для решения большого числа лечебных задач.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев С.В., Зеленецкая В.С. Концепция гормезиса в проблеме стимулирующего действия малых доз физико-химических факторов // *Вопр. курортол.* – 1989. – №6. – С.68-75.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. – М., 1975. – 448 с.
3. Варфоломеев С.Д., Евдокимов Ю.М., Островский М.А. Сенсорная биология, сенсорные технологии и создание новых органов чувств человека // *Вестник РАМН.* – 2000. – №2. – С.6-12.
4. Левицкий Е.Ф., Лаптев Б.И., Сидоренко Г.Н. Электромагнитные поля в курортологии и физиотерапии. – Томск, 2000. – 126 с.
5. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца // *Кардиология.* – 1990. – №3. – С.6-12.

6. Меерсон Ф.З. Концепция долговременной адаптации. – Дело, 1993. – 138 с.
7. Судаков К.В. Общая теория функциональных систем. – М., Медицина, 1984. – 224 с.
8. Титов Ю.М. Концептуальный подход в физиотерапии с точки зрения физики // В сб. *Современные аспекты восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии.* – Иркутск, 2003. – С.19-28.
9. Улащик В.С. Вода – ключевая молекула в действии лечебных физических факторов // *Вопр. курортол.* – 2002. – №1. – С.3-9.
10. Федотченко А.А. Теоретические и практические вопросы физиотерапии // *Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации.* – Иркутск, 1997. – С.54-58.

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. – 2010

РАСПЯТЫЙ ИСТОРИЕЙ (О ЖИЗНИ И СМЕРТИ А.В. КОЛЧАКА)

Н.Ф. Неделько

(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. А.В. Колчак является одной из самых ярких личностей российской истории начала XX века. В статье представлены некоторые аспекты жизни и деятельности выдающегося флотоводца, полярного путешественника, ученого и политического деятеля нашего Отечества, трагической гибели этого уникального российского патриота.

Ключевые слова: А.В. Колчак, трагическая гибель.

CRUCIFIED BY HISTORY (ABOUT LIFE AND DEATH OF A.V. KOLCHAK)

N.F. Nedelko

(Irkutsk State Medical University)

Summary. A.V. Kolchak is one of the outstanding personalities of the Russian history of the beginning of XX century. In the paper are introduced some aspects of life and activity of the outstanding naval commander, the polar traveler, the scientist and the politician of our Fatherland, tragical destruction of this unique Russian patriot.

Key words: A.V. Kolchak, tragical destruction.

«Настанет день, когда дети наши, мысленно созерцая позор и ужас наших дней, многое простят России за то, что все же не один Каин владычествовал во мраке этих дней, что и Авель был среди сынов ее. Настанет время, когда золотыми письменами на вечную славу и память будет начертано Его имя в летописи Русской земли»
(Бунин И.А. Память адмирала А.В. Колчака)
(Общее дело. Париж. 1921. 7 февр.).

В настоящее время к выдающейся личности А.В. Колчака, занимавшей исключительное место в истории России, привлекается пристальное внимание все большего числа историков, публицистов, писателей, врачей и т.д. – всех тех, кто интересуется историей нашей великой и многострадальной страны.

Царский адмирал Колчак – одна из самых сложных, противоречивых фигур, которая олицетворяла высшую государственную власть в стране уже за пределами ее монархического этапа развития. В этом смысле его положение было уникальным в истории России. С одной стороны, вождь Белого движения, «самозванный Верховный правитель России», «вешатель Сибири», «проклятый ставленник Антанты», «кровавый правитель», с другой – талантливый и храбрый морской офицер, полярный путешественник, первооткрыватель, выдающийся океанограф, исследователь и политический деятель нашего Отечества. Всю свою жизнь он честно служил России, но долг свой перед Отечеством понимал совершенно иначе, чем большевики...

Как деятель Гражданской войны, Колчак – фигура парадоксальная. Парадокс его заключался в том, что как военный он себя не проявил. С его именем связано поражение Белого движения. Его уважают те люди, которые симпатизируют Белому движению, и терпеть не могут те, кто симпатизирует красным. Колчак – главный виновник поражения сил антибольшевистского движения.

Судьба распорядилась так, что самые значительные события в жизни Колчака были неразрывно связаны с городом Иркутском, который он по-своему любил.

Страстью всей жизни Колчака были путешествия. Произведенный в лейтенанты, он в 1900-1902 гг. участвовал в полярной экспедиции барона Э.В. Толля и за «выдающийся и сопряженный с трудом и опасностью географический подвиг» был представлен Русским географическим обществом к золотой Константиновской медали и избран действительным членом Общества. Один из островов и мыс Карского моря были названы его именем. Во время экспедиции Колчак чуть не погиб, провалившись в полынью. Его спас боцман Н. Бегичев.

2 марта 1904 г. в музее ВСОИРГО на общем собрании членов отдела под председательством Н.Е. Маковецкого состоялся доклад Колчака «О своей вспомогательной экспедиции для розысков барона Э.В. Толля» [13].

26 января 1904 г. началась русско-японская война. Как офицер российского флота, Колчак считал, что его место на войне и решил как можно быстрее попасть на театр военных действий. Он направляет телеграмму в Академию наук, которую возглавлял Великий князь Константин Константинович. После гибели Э. Толля он оказался непосредственным начальником лейтенанта Колчака. Именно у него Колчак спрашивал, как полагается по этикету и субординации, разрешение на брак и на отбытие на войну. Великий князь Константин Константинович разрешил ему и то, и другое.

4 марта в Иркутск приезжает В.И. Колчак, и молодые встречают его на вокзале.

Отец А. Колчака – Василий Иванович приехал специально на бракосочетание своего сына с С.Ф. Омировой. 7 марта 1904 г. он посетил и осмотрел музей ВСОИРГО и подарил библиотеке свою книгу воспоминаний «Война и плен» (1853-1855 гг.). В настоящее время книга находится в фонде Научной библиотеки Иркутского государственного университета.

Невеста А. Колчака – С.Ф. Омирова решает на отчаянный поступок: она совершает в одиночку фантастическое путешествие из Италии в Сибирь, чтобы обвенчаться со своим любимым. Софья Федоровна была воспитанницей Смольного института и в совершенстве владела тремя иностранными языками.

С.Ф. Омирова, В.И. Колчак и А.В. Колчак останавливаются в гостинице «Метрополь» (дом сохранился по ул. Луговая – Марата №70).

В настоящее время трудно себе представить, как по Троицкой улице в извозчицких санях движется свадебный кортеж к Харлампиевской церкви (угол улиц Троицкой – 5-ой Армии и Харлампиевской – Горького). Венчаются раб Божий Александр и раба Божия София... Вокруг близкие, знакомые – звучит хор...

Венчание состоялось 5 марта 1904 г. в Градо-Иркутской



Фото 1. Гостиница «Метрополь».

Михайло-Архангельской (Харлампиевской) церкви.

В архивном фонде Иркутской духовной консистории в метрической книге этой церкви имеется актовая запись от 5 марта о браке лейтенанта флота Александра Васильева Колчака 29 лет, православного, первым браком дочери Действительного Статского Советника потомственной дворянки Подольской губернии Софьи Федоровны Омировой 27 лет, православной, первым браком. Поручители по жениху: генерал-майор Василий Иванович Колчак и боцман Русской Полярной экспедиции шхуны «Заря» Никифор Алексеев Бегичев. Поручители по невесте: подпоручик Иркутского Сибирского пехотного полка Иван Иванов Желейщиков и прапорщик Енисейского Сибирского пехотного полка Владимир Яковлев Толмачев.



Фото 2. Харлампиевская церковь или Морской храм.

Таинство совершили протоирей Измаил Иоаннов Соколов и диакон Василий Петелин [2].

Через несколько дней после венчания А. Колчак проводил отца и жену в Петербург, а сам вместе с Бегичевым 9 марта выезжает в Порт-Артур. Покидая Иркутск, Колчак не знал, что 16 лет спустя вернется сюда, станет арестантом камеры №5 местной тюрьмы и проведет в ней последние дни своей жизни.

Во время русско-японской войны А. Колчак командовал эсминцем, занимался постановкой минных заграждений. Командовал береговой артиллерийской батареей, был ранен и оказался в плену. В апреле 1905 г. вернулся в Петербург, где был награжден орденами и золотым оружием. В 1906 г. был назначен начальником управления морского Генштаба. В 1909 г. первым прокладывает маршрут Великого Северного пути. В I Мировую войну служил на Балтике, был лучшим знатоком минного дела в мире. В 1916 г. был назначен командующим Черноморским флотом и произведен в вице-адмиралы.

Февральскую революцию 1917 г. А. Колчак приветствовал и расценил ее как возможность довести войну до победного конца, считая это «самым главным и самым важным делом, стоящим выше всего, – и образа правления, и политических

соображений». Он считал, что самодержавие, как форма правления России, себя изжило и необходима власть, избранная народом. Само-вольный террористический захват власти большевиками с разгоном Временного правительства в октябре 1917 г. был неприемлем для Колчака, и он вступил на путь борьбы с большевиками за честь России.

В ноябре 1918 г. А. Колчак приехал в Омск, где ему предложили пост военного и морского министра правительства эсеровской Директории. Провидению зачем-то понадобилось вознести адмирала на вершину власти. Читая личную переписку Колчака, приходится удивляться, каких усилий ему стоило «принять крест этой власти». Он прекрасно осознавал, на какую Голгофу восходит и предчувствовал, чем для него все может закончиться.

В ноябре 1918 г. А. Колчак совершил переворот, объявив себя «Верховным правителем России» с подчинением ему всех Белых армий, и поставил перед собой цель – «победу над большевизмом и установление законности и правопорядка». Полтора года с переменным успехом Колчак вел борьбу с Красной армией. При отступлении через Иркутск в январе 1920 г. был предательски сдан эсеро-меньшевистскому Политцентру французским генералом М. Жаненом и чехами в обмен на выход к Тихому океану.

В феврале 2003 г. лидер французского национального фронта Жан Мари Ле Пен, прибыв в Омск, посетил исторические места, связанные с Гражданской войной в России и адмиралом Колчаком. Присутствуя в храме на панихиде по адмиралу Колчаку, он от имени французского народа принес покаяние за предательство генерала Жанена в 1920 г., выдавшего Колчака на смерть [22].

И вот жизненная дорога вновь привела А. Колчака в Иркутск, правда, на этот раз в совсем другом амплуа и с другой женщиной – А.В. Тимиревой, бывшей женой друга Колчака.

Она разделила с адмиралом два последних года его жизни. Самоарестовалась вместе с ним и заплатила страшную цену за свою любовь к «врагу советской власти», пройдя через тюрьмы, этапы и лагеря.

Итак, вечером 15 января 1920 г. А. Колчак прибыл в Иркутск, где был арестован эсеровским Политцентром. В здании вокзала его и Пепеляева провели в большую «царскую» комнату для именитых особ, где был составлен акт передачи. На вопрос капитана А.Н. Нестерова: «Адмирал, у вас есть оружие?», – он молча достал «Кольч». Затем Нестеров перевел арестованных по льду Ангары и недалеко от Курбатовской бани сдал тюремной охране, которая доставила всех в губернскую тюрьму. Колчака поместили в камеру №5 (в настоящее время это камера №91. – Н.Н.). Она оказалась его последним пристанищем на этом свете.

21 января Политцентр вынужден был передать власть коммунистам и созданному ими Военно-революционному комитету во главе с А.А. Ширямовым. Иркутский ревком, отбирая власть у Политцентра, обещал последнему, что Колчака они доставят в Москву для суда по законам Советской власти. Не доставили, расстреляли.

Еще до ареста А. Колчака Политцентром была создана Чрезвычайная следственная комиссия, которая готовилась к обстоятельному допросу адмирала.

Допросы А. Колчака проводились по одним данным в Штабе военного округа (дом Файнберга – библиотека им. И.И. Молчанова-Сибирского) [Ю. Кларов], по другим – в местной тюрьме.

А. Колчак с момента ареста определенно предчувствовал, что будет расстрелян, и показания на допросах старался давать как можно более подробные, достаточно откровенные и объективные. И мы должны быть благодарны этому мужественному человеку, который умел смотреть смерти в лицо и не терять перед ее угрозой головы и ясного сознания.

За 20 с лишним дней, что А. Колчак и А. Тимирева были

в тюрьме, им некоторое время спустя после ареста, разрешили гулять недолго в тюремном дворе. Впоследствии Анна Васильевна вспоминала адмиральские заветы: «Ничто не дается даром, за все надо платить – и не уклоняться от уплаты», «Если что-нибудь страшно, надо идти ему навстречу – тогда не так страшно».

И вот последняя записка (клочок серой бумаги, торопливо исписанный химическим карандашом, когда-то много раз свернутый для удобного припрятывания) адмирала, отобранная у него и не дошедшая до Анны Васильевны: «Дорогая голубка моя, я получил твою записку, спасибо за твою ласку и заботы обо мне. Как отнестись к ультиматуму Войцеховского, не знаю, скорее думаю, что из этого ничего не выйдет или же будет ускорение неизбежного конца».

Не понимаю, что значит «в субботу наши прогулки окончательно невозможны?». Не беспокоюсь обо мне. Я чувствую себя лучше, мои простуды проходят. Думаю, что перевод в другую камеру невозможен. Я только думаю о тебе и твоей участи – единственно, что меня тревожит. О себе не беспокоюсь – ибо все известно заранее. За каждым моим шагом следят, и мне очень трудно писать... Твои записки единственная радость, какую я могу иметь».

Я молюсь за тебя и преклоняюсь перед твоим самопожертвованием. Милая, обожаемая моя, не беспокойся за меня и сохрани себя... До свидания, целую твои руки». С этой запиской А. Тимирева могла ознакомиться только в 1972 г. [26].

Была и предпоследняя записка, чудом дошедшая до нее от А. Колчака. Там были самые главные и сокровенные для Анны слова: «Конечно, меня убьют, но если бы этого не случилось – только бы нам не расставаться» [25].

Последний допрос состоялся 6 февраля, когда вопрос о расстреле адмирала был уже решен. Это было хорошо видно по поведению допрашивавших, общей обстановке и по тому как он давно ленинским руководством был объявлен «вне закона» «врагом народа».

В течение многих лет в исторической и мемуарной литературе считалось, что решение о расстреле Колчака без суда и следствия было вынужденным и принято Иркутским ревкомом. Эта версия шла от мемуаристов, организовавших и производивших казнь. Для культивирования этой версии было использовано следующее основание: приближение отступающих войск белогвардейцев к Иркутску и предъявление их командующим С.Н. Войцеховским ряда требований, в том числе – об освобождении и передаче Колчака и его арестованных с ним лиц представителям союзников для отправки их за границу.

В последние годы была опубликована шифрованная записка В.И. Ленина председателю революционного совета 5-ой Армии, председателю Сибирского ревкома И.Н. Смирнову [9,14,15,16,17,20,27,28].

Вот ее изувержки подлый текст, чтобы как в случае бессудного расстрела царской семьи, свалить ответственность на местные органы и на существовавшие «внешние угрозы».

«Склянскому: Пошлите Смирнову (РВС 5) шифровку: Не распространяйте никаких вестей о Колчаке, не печатайте ровно ничего, а после занятия нами Иркутска пришлите строго официальную телеграмму с разъяснением, что местные власти до нашего прихода поступали так и так под влиянием угрозы Каппеля и опасности белогвардейских заговоров в Иркутске. Ленин. Беретесь ли сделать архи-надежно?... (написано рукой тов. Ленина). Январь 1920 г. Верно. (Из архива тов. Склянского)».

Впоследствии удалось обнаружить и сам оригинал записки Ленина Склянскому. Тексты оригинала и копии идентичны, но и в оригинале отсутствует дата.

Текст записки датирован «январем 1920 г.». Как отмечает Ю. Фельштинский [23], Я.М. Мейер фактически проигнорировал это обстоятельство и самостоятельно эту дату исправил на дату «после 7.02.20 г.», ошибочно считая, что документ был написан лишь после убийства Колчака. Вслед за ним советские авторы стали воспринимать текст записки как желание Ленина избежать огласки.

Что ж, действительно, все было сделано архи-надежно и архи-подло.

Председатель РВС 5-ой Армии Смирнов умышленно распространял версию, что еще во время пребывания в Красноярске (с середины января 1929 г.) он получил шиф-

рованное распоряжение Ленина, «в котором он решительно приказал Колчака не расстреливать», ибо тот подложит суду.

Смирнов утверждал, что на основе этого распоряжения была направлена телеграмма от 23 января в Иркутск на имя Ширямова: «Реввоенсовет 5-ой Армии приказал адмирала Колчака содержать под арестом..., применив расстрел лишь в случае невозможности удержат Колчака в своих руках для передачи Советской власти...».

Как следует из этой телеграммы, расстрел Колчака не прещается. Следующую телеграмму от 26 января Смирнов посылает Ленину и Троцкому: «...Сегодня ночью дан по радио приказ Иркутскому штабу коммунистов..., чтобы Колчака в случае опасности вывезли на север от Иркутска, если не удастся спасти его от чехов, то расстрелять в тюрьме».

Исходя из содержания этой телеграммы, следует, что Ленин санкционирует, недвусмысленно одобряет намерения Смирнова. Ленина беспокоит только то, что как бы тень за незаконную расправу над Колчаком в глазах общества не пала на него или на партийный центр.

Судя по всему, записка Ленина – прямой приказ и тщательно разработанный сценарий об убийстве Колчака. Текст ее свидетельствует не о том, что уже произошло и должно быть объяснено, а о том, что должно произойти и затем быть оправдано.

В записке также речь идет об «угрозе Каппеля», но главнокомандующий остатками колчаковской армии генерал-лейтенант В.О. Каппель умер еще 26 января.

Как отмечает И.Ф. Плотников [17], записка Ленина была составлена не после 7 февраля, даже не в начале этого месяца, а в январе, очевидно, в конце 20-х чисел, т.е. заблаговременно до расстрела Колчака.

Таким образом, совершенно очевидно, что Смирнов имел установку на расстрел Колчака непосредственно от Ленина, и от него же были даны инструкции о том, как замаскировать свой же приказ. Смирнов выжидал, он выбрал момент – выход белогвардейцев к Иркутску – и направил в Иркутск телеграмму: «Ввиду движения каппелевских отрядов на Иркутск и неустойчивого положения советской власти в Иркутске... приказываю вам: находящимся в заключении у вас адмирала Колчака, председателя Совета министров Пепеляева... расстрелять. Об исполнении доложить». Вот так категорично звучал приказ – «расстрелять» и «доложить».

Председатель Иркутского ревкома А. Ширямов [17] писал, что он дал указание председателю следственной комиссии (председателю губчека) Чудновскому «взять Колчака из тюрьмы и увезти его из города в более безопасное место». Комиссия все же решила его и Пепеляева расстрелять, но все же через своего представителя в Ревсовете 5-ой Армии они хотели выяснить мнение Смирнова. Тот якобы ответил, «что если парторганизация считает этот расстрел необходимым при сложившихся обстоятельствах, то Ревсовет не будет возражать против него». Чудновский, не упоминая о Смирнове, Ревсовете 5-ой Армии, изображает дело таким образом, буд-то по его предложению ревком рассмотрел вопрос и принял решение о расстреле Колчака. Комендант города Бурсак также умалчивает о телеграмме Смирнова. Более того, он утверждает, что через Смирнова поступило указание Ленина: «Колчака при первой же возможности направить в распоряжение 5-ой Армии для отправки в Москву».

А. Ширямов, очевидно, был посвящен в то, что от Ленина или от центра поступило распоряжение о безусловном расстреле адмирала с последующей мотивировкой этого акта как вынужденного. Поэтому особое внимание он уделяет сокрытию подлинных обстоятельств расстрела. Он скрывает, что от Смирнова прибыл человек с распоряжением об обязательном и неотложном расстреле Колчака [17].

Что же касается требований Ленина о «непечатании ровно ничего» о расстреле Колчака, о присылке после вступления в Иркутск Красной армии «строго официальной телеграммы с разъяснением, что местные власти до нашего прихода поступили так и так», то они были выполнены архи-надежно. По запросу из Москвы Сибирский ревком во главе со Смирновым 3 марта сообщил об обстоятельствах расстрела, сваливая все на иркутские власти.

Версию, что А. Колчак был расстрелян по инициативе Иркутского ревкома, можно, по-видимому, объяснить еще и тем, что Смирнов должным образом не проинструктировал иркутских руководителей, чтобы они до прихода Красной

армии об адмирале ничего не сообщали в прессе. Но информация ревкома о казни и ее мотивах была опубликована незамедлительно – 8 февраля. И пошла гулять по свету эта ошибочная версия. В это поверили и белые. Но, как говорится, тайное всегда становится явным.

Записка Ленина свидетельствовала о том, что с момента ареста А. Колчак был обречен на быструю и тайную смерть. Ленину долгий суд над адмиралом был не нужен. В отличие от Колчака Ленин долго готовился к роли главы Российского государства. Октябрьский переворот еще не означал окончательной победы. Колчак же олицетворял высшую государственную власть в стране уже за пределами ее монархического этапа развития. Немалую роль играло и то, что адмирал захватил царское золото. Он щедро платил союзникам за оружие и другую помощь. Требуя неотвратимой казни Колчака, Ленин собирался устранить последнего серьезного претендента на российский престол, на высшую власть в стране.

Действия Ленина и Смирнова были преступны с точки зрения законодательства Советской России. В 1-м номере иркутских «Известий» сообщалось: «Ревком объявляет о... постановлении СНК Советской Республики об отмене высшей меры наказания к врагам народа – расстрела...». В связи с этим складывалась убогомрачительная ситуация, когда Председатель Совнаркома Ленин в обход этого постановления, которое он подписал, требовал им же запрещенной казни.

Ни те, кто готовил казнь, ни те, кто расстреливал, не знали, что Ленин заранее возложил на них вину за исполнение своего приказа.

Почему же так спешно ревкомовцы расстреляли адмирала? Авторы ревкомовского постановления объясняли это тем, что «...обысками в городе обнаружены во многих местах склады оружия, бомб, пулеметных лент...», по городу разбрасываются портреты Колчака..., что в городе существует тайная организация, ставящая своей целью – освобождение... Колчака...» [17,21]. Вместе с тем, в воззвании ревкома от 4 февраля 1920 г отмечалось: «...нет никаких оснований ожидать, что бессильные, могущие двигаться вперед только под защитой чехов, каппелевские банды смогут не только занять, но даже подойти к городу» (Известия Иркутского ревкома. – №11 от 5.02.1920 г.).

В 60-е годы, когда был еще жив помощник командующего народно-революционной армией Политцентра А.Г. Нестеров, отбывший многолетнее заключение в сталинских лагерях как «враг народа», ознакомившись с вышеуказанным постановлением, написал на полях лишь одно слово: «Чепуха!» [21].

Расстрел А. Колчака был осуществлен в обстановке, когда советской власти в Иркутске уже никто и ничто не угрожало. Это был акт политического возмездия, политической расправы над поверженным противником.

Таким образом, чрезвычайной ситуации, требовавшей немедленного расстрела Колчака и Пепеляева, на 6 февраля 1920 г. не существовало, как бы потом «литературно» не оправдывались Ширямов, Бурсак и Чудновский. А оправдываться им приходилось. 13 февраля, когда в городе было снято военное положение, в Иркутск прибыл представитель Советской России с 12 уполномоченными от центральной власти. Все они остались весьма недовольны скоропалительной казнью Колчака без санкции Москвы [8,19].

О последних часах жизни А. Колчака мы, к сожалению, знаем в основном со слов очевидцев, которые «дирижировали» расстрелом и оставили свои тенденциозные, во многом противоречивые воспоминания. Это Чудновский, председатель ЧСК; Бурсак, начальник гарнизона и комендант города; Ширямов, председатель Иркутского ВРК; Ишаев, комендант тюрьмы.

Ишаев писал: «за Колчаком и Пепеляевым пришли в час ночи, а в два они были расстреляны; Колчак сидел на койке, Пепеляев – спал, они были без верхней одежды; был «легкий февральский мороз». Бурсак утверждал: «была подготовлена специальная команда из коммунистов; Колчак был в шубе и шапке, Пепеляев был тоже одет; к 4 часам утра прибыли на берег Ушаковки; была морозная ночь; исполнение приговора в 5 часов утра». Чудновский вспоминал: «было выделено 15 человек из дружины; Колчак был одет в шубу и папаху, Пепеляев был тоже одет; мороз 32-35°; в 4 часа пришли в назначенное место; дружинники дали залп. На всякий случай еще один». Ширямов писал: «на рассвете 7 февраля были расстреляны нарядом лево-эсеровской дружины в присут-

ствии Чудновского и члена Военревкома Левенсона» [9,17]. А почему же Ширямов не упоминает о Бурсаке и Ишаеве?...

Б. Камов [12] в своей статье приводит магнитофонную запись беседы с участником расстрела, большевиком К.Д. Вагановым: «В камеру Колчака вошли Чудновский, Бурсак и Ваганов... Он сидел в шубе и папахе. Когда привели адмирала в караульное помещение, где было жарко от натопленной печи, он попросил воды... Принесли ведро воды. Он стал курить и пить. Пить и курить... Вывели их (Колчака и Пепеляева. – Н.Н.) за ворота. Пепеляев подошел к Колчаку, они поцеловались, и их повели дальше... Отвели их от тюрьмы до Ушаковки... Поставили под горой... Комендант города объявил постановление о расстреле, предупредил их, что им разрешается что-нибудь сказать и помолиться. Колчак отказался молиться и сложил руки на груди. Пепеляев упал на колени, стал молиться, причитать... Рядом с Бурсаком слева стоял Ваганов, а Касаткин (? – Н.Н.) и Чудновский справа от отряда... Мы выстрелили. Они упали... Подошли к Колчаку, он ворочается телом и еще дышит. А Пепеляев не ворочается и не дышит. Тогда Бурсак вынул кольт и в голову Колчаку выстрелил, тот перестал ворочаться. Вижу – мои товарищи уже садятся в машину. Ваганов сел и все поехали... На следующий день объявили: в связи с тем, что не было приготовлено могил... они (Бурсак и его подчиненные. – Н.Н.) решили бросить убитых в прорубь...».

Рассказ Ваганова взломал стену секретности, которая была умышленно возведена вокруг обстоятельств расстрела Колчака. Те, кто убивал, пытались сделать все, чтобы утаить от общественности, что адмирал с чувством полного самообладания, достойно принял смерть.

Как отмечает Б. Камов [12], главным лицом во время расстрела стал Бурсак, хотя на церемонии казни присутствовали Чудновский и, очевидно, Ширямов. Но они пребывали в полном смысле в тени. В эту ночь вся власть якобы перешла Бурсаку и Ишаеву. По некоторым данным, при расстреле присутствовал и М.Н. Ербанов, член Иркутского губкома РКП(б) [17].

В своих воспоминаниях Бурсак [12] пишет, что предложил Колчаку завязать глаза, но тот отказался. Предложил ли он это Пепеляеву, об этом – ни слова. Умалчивает он, что разрешил им помолиться и сказать прощальные слова, скрывает, что пристрелил раненого Колчака. У Бурсака прослеживается одна деталь, которая не появляется больше нигде и имеет отношение к саням. «Оба падают, кладем трупы на сани розвальни, подвозим к реке и спускаем в прорубь». Еще Бурсак ставит себе в заслугу, что именно он в постановлении начертал «от руки чернилами», что приговор приведен в исполнение «7 февраля в 5 часов в присутствии председателя ЧСК, коменданта города Иркутска и коменданта иркутской губернской тюрьмы...». Под постановлением подписи только Чудновского и Бурсака. Подписи Ишаева почему-то нет...

Из неофициальных воспоминаний Бурсака следует: «Перед расстрелом Колчак спокойно выкурил папиросу. Застегнулся на все пуговицы и встал по стойке «мирно». После первого залпа сделали еще два по лежащим – для верности. Напротив Знаменского монастыря была большая прорубь. Там монашки брали воду. Вот в эту прорубь и проткнули... Пепеляева, а затем Колчака... [17,20].

В 30-е годы Бурсак делился с журналистами: «После прочтения ему (Колчаку. – Н.Н.) постановления Ревкома о расстреле он резко спросил: «Как, без суда?», – я засмеялся...». Из последующих изданий сборника эту фразу вычеркнули. Незадолго до смерти он пригласил иркутского историка Г.А. Вендриха, чтобы показать маршрут, по которому он вел Колчака от тюрьмы до места расстрела. Вендрих писал: «Бурсак провел меня позади тюрьмы, остановился напротив Знаменского монастыря, указал земляной бугор, послуживший «стенкой», и сказал слова, которые я меньше всего ожидал от него услышать: «Здесь окончил свой скорбный путь адмирал» [5].

А. Ширямов [18] в 1954 г., за год до смерти, проговорился журналисту Г.Т. Килессо о враче-большевике Ф.В. Гусарове (улица Федора Гусарова до революции называлась Толкучим переулком. – Н.Н.), который был при расстреле Колчака и Пепеляева. Ссылаясь на многократное количество залпов, отмечаемых Бурсаком, В. Привалихин [18] предлагает версию о том, что профессиональные действия врача (на месте происшествия. – Н.Н.) после расстрела необходимы были не

для констатации смерти, а для использования ядовитых веществ, горючих смесей с целью поджога и обезображивания лиц, тел расстрелянных.

«Архивадежно» убить Колчака и Пепеляева было поручено сибирякам. Они прекрасно знали, что просто спустить в ледяную воду трупы расстрелянных – это еще не значит упрятать концы в воду. Весной тела могут всплыть при полной сохранности лиц и одежды, что может способствовать установлению личности расстрелянных. Предадут тела земле и к могилам потянутся люди. Об этом перед расстрелом крепко подумали чекисты и ревкомовцы, чтобы абсолютно не осталось никаких следов. А что для этого нужно сделать? Необходимо было обезобразить до неузнаваемости лица, тела, уничтожить или сжечь одежду. Но это всего лишь версия В. Привалихина.

Как вспоминал Бурсак [17], готовясь к расстрелу, они почему-то не позаботились приготовить свою прорубь, а использовали прорубь монашек. Но это совсем не так.

Г. Килессо [18] пересказывал В. Привалихину услышанное от Ширямова о проруби на Ангаре. Прорубь эту специально подготовили заранее. Достаточно широкою, не в 1 кв. метр площадью. С выходом из тюрьмы к месту расстрела медлили, вроде из-за отсутствия машины. Пока искали ее, потом, не найдя, отправились от тюрьмы вдоль Ушаковки к Ангаре пешком, прорубь затянулась на морозе льдом. Ходьбы от тюрьмы до берега Ангары самое большое 20-25 минут. Когда грянули выстрелы и можно, нужно было прятать «концы в воду», пришлось долбить вновь образовавшийся на ядреном морозе лед. Когда удалили корку льда, сбросили тела в прорубь.

Все эти мельчайшие детали о приготовлении и замерзании проруби свидетельствуют о том, что председатель Иркутского ревкома Ширямов был очевидцем, участником и организатором расстрела. Он много знал и многое утаил, унес с собой в могилу.

А. Ширямов [8,17,18] в своих противоречивых воспоминаниях утверждает, что вместе с Колчаком и Пепеляевым был расстрелян и тюремный палач-китаец Чин Пек (по другим данным, он был повешен. – Н.Н.). В связи с этим возникает вопрос, почему ни Бурсак, ни Чудновский, ни Ишимов, ни Ваганов ни единым словом не обмолвились в своих воспоминаниях об одновременном расстреле Колчака, Пепеляева и палача-китайца? По-нашему мнению, большевики хотели символически запечатлеть последний акт «кровавой сибирской трагедии», упомянув в «истории» имя Колчака рядом с именем палача.

В своей летописи Ю.П. Колмаков [13] приводит весьма интересную информацию о том, что Колчак и Пепеляев были расстреляны за иркутской тюрьмой. Тела были погружены на сани, отвезены к специально сделанной проруби и спущены и в воды Ангары. Врач Ф. Гусаров к 5 часам 20 минутам констатировал смерть расстрелянных.

Как вспоминала Е.С. Петелина, вдова М.Х. Петелина, коменданта гарнизона в 1920 г., 6 февраля с тыльной стороны тюрьмы на небольшом возвышении была приготовлена расстрельная площадка, а напротив Знаменского монастыря сделали прорубь. Ранним утром 7 февраля Колчак и Пепеляев были выведены через задние ворота тюрьмы и приведены на расстрельную площадку, где приговор привели в исполнение. В состав расстрельной команды входили члены рабочей дружины Иркутской центральной электростанции: Г.Г. Сурков (командир), В.Ф. Ноговицин, И.К. Кряжев, И.Ф. Хлебников и Смольцов. После констатации смерти тела погрузили на сани и отвезли на берег Ангары в сопровождении конвойной команды, а затем спустили в прорубь. Перед расстрелом Колчак подарил свой серебряный портсигар начальнику расстрельной команды на память [13].

В ГАИО имеется прошение А.В. Тимиревой: «Прошу Чрезвычайную следственную комиссию сообщить мне, когда, где и в силу какого приговора был расстрелян Колчак, и будет ли мне, как самому близкому человеку, выдано его тело для предания земле по обряду Православной церкви». 14 февраля 1920 г.

На ходатайство Тимиревой имеется ответ: «... Революционный комитет сообщает, что тело погребено и никому выдано не будет». 23 февраля 1920 г.

В ГАИО также имеются аналогичное прошение от вдовы Е.В. Пепеляевой и такой же ответ на него [3].

В ГАИО имеется документ с описью вещей, бывших при Колчаке в тюрьме: «Шуба, шапка, подушечка, 2 носовых платка, 2 щетки, электрический фонарь, банка вазелина, 1 платок носовой, чемодан с мелкими вещами, расческа, машинка для стрижки волос, портсигар серебряный, кольцо золотое, 4 куса мыла, именная печать, часы с футляром, бритва с футляром, кружка, помазок, мыльница, одеяло, чай, табак, дорожная бутылка, френч, полотенце, простыня, Георгиевский офицерский крест, зубная щетка, чайная серебряная ложка, банка консервов, банка сахара, кожаные перчатки, белье: 3 пары носок, 2 простыни, 2 рубахи, 3 носовых платка, платок черный, 2 пары кальсон, стаканчик для бритвы, ножницы. Февраля 7-го дня 1920 г.» [4]. А где же, спрашивается, сапоги?... По-видимому, они как «трофей» достались кому-то из главных расстрельщиков.

Представленная на документе дата не соответствует дате в воспоминаниях Чудновского, руководившего расстрелом в ночь на 7 февраля. «... «Правитель» стоял недалеко от двери, одетый в шубу и папаху», – писал он. Так что же главный чекист снимал с трупа (еще тепло) вещи, упомянутые в описи: шуба, папаху, френч, Георгиевский офицерский крест, кожаные перчатки?... Или Колчака не выводили за пределы тюрьмы, а расстреляли вместе с Пепеляевым во внутреннем дворе?...

В «Комсомольской правде» от 17 сентября 2003 г. в заметке «Как расстреливали Колчака» (автор не указан) отмечается, что вся одежда адмирала хранится в Иркутском музее, без единой дырочки и следов крови. В связи с этим мы обратились к сотрудникам музеев на К. Маркса №2 и №13, которые сообщили нам, что у них никаких вещей Колчака нет.

Фактологический анализ используемых нами историко-литературных источников, посвященных расстрелу Колчака и Пепеляева, поражает множеством умышленно искаженных неточностей, противоречий, несуразностей, и возникающих при этом вопросов, требующих их уточнения и разрешения.

Так, в одном случае указывается место расстрела Колчака «во дворе тюрьмы», в другом – «у Знаменского кладбища», в третьем – «на Ангаре», в четвертом – «за оградой тюрьмы», в пятом – «в устье Ушаковки», в шестом – «у ледяной проруби». Из этой информации становится очевидным, что вопрос о месте и обстоятельствах расстрела Колчака остается открытым.

Некоторые авторы указывают на различные показатели температуры воздуха в ночь с 6 на 7 февраля (от -32 до -40°C), когда расстреливали Колчака. При этом они говорят, что на таком морозе может «заклинить» оружие. Согласно законам судебной баллистики температура окружающей среды не влияет на заклинивание затвора оружия.

Какие же на самом деле были тогда погодные условия? По данным Иркутского ЦГСМ-Р 6.02.1920 г. в 22 часа температура воздуха в °C была (-33,4), а 7.02.1920 г. в 08 часов – (-37,3). Ветер северо-восточный, 1 м/с.

Вызывает недоумение точное время установления смерти расстрелянных врачом Ф. Гусаровым – 5 часов 20 минут – (при отсутствии «Протокола» – судебно-медицинского документа), указанное Ю. Колмаковым [13]. Непонятна роль врача на месте происшествия, о котором почему-то умалчивают в свих воспоминаниях Чудновский, Бурсак, Ишаев и др. И вообще, создается впечатление, что, излагая свои мемуары, основные руководители расстрела старались скрыть правду и ориентировали всех на неправду. А неправда, даже многократно повторенная, никогда не делается истиной.

В случаях огнестрельной травмы со смертельным исходом всегда возникает вопрос о причине смерти. В конкретном случае, учитывая показания Ваганова (последний выстрел был произведен Бурсаком, скорее всего, с близкого расстояния, а может быть и в упор в голову лежащего, «ворочающегося» адмирала), смерть Колчака, вероятнее всего, наступила от огнестрельных пулевых сквозных и слепых ранений головы, шеи, туловища с повреждением головного мозга, костей черепа, других внутренних органов и костей скелета, сопровождавшихся внутренним и наружным кровотечением.

Учитывая характер повреждений (огнестрельная травма), место и обстоятельства расстрела, количество залпов, использование боевого оружия, смерть Колчака и Пепеляева не могла наступить от утопления в воде (в проруби), о чем упоминают некоторые «специалисты», не сведущие в судеб-

ной медицине. С судебно-медицинской точки зрения это является абсурдным.

В последние годы появляются работы, в которых проявляется общественный интерес к попыткам реабилитации Верховного правителя России А.В. Колчака [1,6,7,8,11].

Итог многолетней совместной работы российских ученых и чекистов привел их к единодушному выводу: адмирал был обвинен и расстрелян Чрезвычайным революционным трибуналом незаконно. А поэтому он подпадает под закон «О реабилитации жертв политических репрессий». Все обвинения в адрес Колчака основываются на грубой подтасовке фактов и на стенограммах допросов (не на протоколах, которые являются юридическим документом) [7].

Однако Верховный суд России отказался рассматривать вопрос о реабилитации адмирала Колчака. Военная коллегия пришла к выводу, что заслуги его в дореволюционный период не могут служить основанием для его реабилитации [6].

В связи с отказом Верховного суда возникает вопрос, как можно реабилитировать человека, который не был осужден по приговору суда? Это юридический нонсенс. На наш взгляд, существует только один суд, который может осудить и реабилитировать Колчака, – это суд истории.

Руководитель инициативной группы по реабилитации Колчака А. Смирнов в «Открытом письме России и Флоту» в 2002 г., подписанном многими видными деятелями культуры, науки и флота современной России, утверждает, что следственная комиссия, допрашивавшая адмирала зимой 1920 г., и Революционный трибунал, заседавший в 1920 г. в Омске и осудивший его уже по смертно, так и не смогли доказать личную причастность Колчака к расправам над мирным населением, а до репрессий он не опускался. Не доказал вину Колчака и Военный суд Забайкальского военного округа от 26 января 1999 г., но оставил без рассмотрения расстрел Колчака [22].

Нам представляется, что, отдавая дань должного уважения заслугам Колчака перед Отечеством, учитывая вышеизложенные обстоятельства, и если говорить о его реабилита-

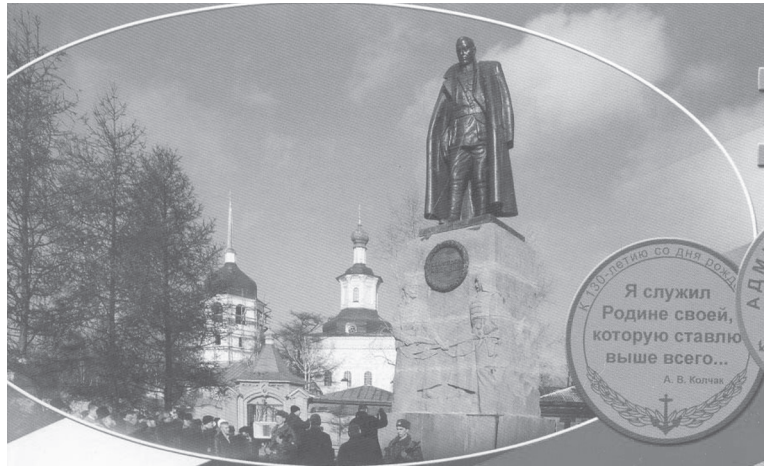


Фото 3. Памятник А. В. Колчаку у Знаменского монастыря.

ции, то в первую очередь следует говорить о снятии с него обвинений в «продажности и измене» России.

В настоящее время следует констатировать, что состоялась моральная реабилитация Колчака. А юридическая реабилитация адмирала является делом недалекого будущего. Об этом свидетельствует то, что современная Россия со всей очевидностью пересмотрела уже отношение к героям Белого движения.

4 ноября 2004 г. в сквере у Знаменского монастыря прошла церемония открытия первого в России памятника А.В. Колчаку, офицеру, полярному исследователю, флотоводцу и патриоту Отечества.

Писатель, почетный гражданин Иркутска В.Г. Распутин произнес незабываемые полные душевной теплоты слова: «Событие, которое сегодня происходит, сравнить не с чем. Это духовное событие... Я уверен, что памятник, который воздвигнут здесь, примирит людей, которые еще не понимают его нужности. Пройдет время..., и мы будем приходить в этот сквер, как к святому месту, где установлен памятник человеку, который стоял на защите тысячелетней России».

ЛИТЕРАТУРА

1. Березин С. Обвиняется...Колчак // Независ. газета. – 1999. – 12 февраля.
2. ГАИО.Ф.50.оп.9.д.414.л.35об-36.
3. ГАИО.Р-42.оп.1.д.173.л.104-105.л.115.
4. ГАИО.Р-42.оп.1.д.173.л.40.
5. Голованов А. Скованные невидимой цепью // СМ-номер. – 1999. – №19. – С.22-23.
6. Гохман М. Реабилитации не подлежит // Рос. газета. – 2001. – 28 сентября.
7. Дроков С. Возвращение Колчака // Комс. правда. – 2003. – 17 сентября.
8. Дроков С.В. Адмирал Колчак и суд истории. – М.: ЗАО Центрполиграф, 2009. – 591 с.
9. Зырянов П.Н. Адмирал Колчак: верховный правитель России. – М.: Мол. гвардия, 2006. – 638 с.
10. Ишаев В. Смерть Колчака и Пепеляева // Уральская новь. – 1926. – №3. – С.9.
11. Камша В. Гори, гори, моя звезда...// Независ. газета. – 2002. – 11 февраля.
12. Камов Б. Красноармеец Ваганов: адмирала Колчака расстреливал я // Сов. секретно. – 1992. – №8. – С.6-8.
13. Колмаков Ю.П. Иркутская летопись 1661-1940 гг. – Иркутск: Отгиск, 2003. – 848 с.
14. Краснов В.Г. Колчак: И жизнь, смерть за Россию: В 2 кн. – М: Олма-Пресс. – Кн.2. – 2000. – 353 с.
15. Плотников И. Кто убил Колчака? // Родина. – 1995. – №1. – С.50-52.

16. Плотников И.Ф. Александр Васильевич Колчак. Жизнь и деятельность. – Ростов н/Д, 1998. – 320 с.
17. Плотников И.Ф. Александр Васильевич Колчак: исследователь, адмирал, Верховный правитель России. – М.: ЗАО Изд-во Центрполиграф, 2003. – 702 с.
18. Привалихин В. Как был расстрелян адмирал Колчак // Лит. Россия. – 2006. – С.8-9.
19. Романов Н.С. Летопись города Иркутска за 1902-1924 гг. – Иркутск, 1994. – 560 с.
20. Савельев Н. Мундир английский, табак японский, правитель омский...// Комс. правда. – 1991. – 7 февраля.
21. Серебренников В., Конкин П. Допрос адмирала Колчака в Иркутске // Сибирь. – 1990. – №4. – С.104-111.
22. Симонова Г.В. Последние рыцари империи // Восточный базар. – 2004. – №11. – С.32.
23. Фельштинский Ю. Ленин и расстрел Колчака // Родина. – 1998. – №4. – С.79.
24. Фролов В.А. Тайные страницы истории. – М.: Высшее образование – Наука, 2005. – 24 с.
25. Черкасов-Георгиевский В.Г. Колчак и Тимирева. – М.: Вагриус, 2006. – 304 с.
26. Шинкарев Л. «...если я еще жива» // Известия. – 1991. – №249. – 19 октября.
27. Шишкин В.И. Расстрел адмирала Колчака // Гуманитарные науки в Сибири. – 1998. – №2. – С.76-84.
28. Шумилов А. Адмирал Колчак // Знание-сила. – 1997. – №5. – С.136-148.

Информация об авторе: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Неделько Николай Федорович – доцент, к.м.н.

ПЕРЕДОВАЯ

Артюхов И.П., Никулина С.Ю., Тимошенко В.Н. Инновационный образовательный процесс в системе менеджмента качества медицинского вуза. – № 7. – С.9-12.

Майборода А.А., Калягин А.Н., Зобнин Ю.В., Щербатых А.В. Основные итоги работы «Сибирского медицинского журнала» (к 15-летию со дня основания). – № 1. – С.5-8.

Малов И.В., Крупская Т.С., Зобнин Ю.В. Международное сотрудничество – неотъемлемая часть современного образовательного процесса. – № 7. – С.7-9.

Оюунгоо Б., Цэрэндагва Д., Солонго Б., Сумбэрзул Н., Лхагвасурэн Ц. Формативная оценка клинических навыков студентов в OSCE. – № 7. – С.12-13.

Оюнсүрэн Э., Ганбат Б., Амарсайхан Д., Лхагвасурэн Ц. Стиль додипломного преподавания в Монгольском государственном медицинском университете. – № 7. – С.14-15.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Александрович Ю.С., Горбачев В.И., Пулин А.М., Любимова А.В., Кадышев Ж.Г., Кянгсен А.Н. Перспективные стратегии интенсивной терапии новорожденных детей с низкой и экстремально низкой массой тела. – № 6 (ч.1). – С.12-16.

Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 1). – № 5. – С.15-20.

Белобородов В.А., Антонов В.Н., Павлов Л.Ю., Генич Е.В. Прогноз рецидива кровотечения и его профилактика при хронических гастродуоденальных язвах (сообщение 2). – № 8. – С.5-9.

Гома Т.В., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Роль цитокинов в развитии поражения сердца у больных диффузным токсическим зобом. – № 1. – С.16-19.

Дворниченко В.В., Хышиктуев Л.В., Донская Н.Н. Онкологические аспекты остеопороза при раке тела матки. – № 6 (ч.1). – С.9-12.

Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В., Лудупова Е.Ю. Медикаментозная терапия пищевода Барретта. – № 8. – С.12-15.

Загоруйко М.В., Бардымова Т.П., Рычкова Л.В. Ожирение у детей и подростков. – № 6 (ч.1). – С.16-19.

Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Рачковский М.И., Конаплев Д.И. Различные варианты поражения легких при циррозе печени. – № 1. – С.9-12.

Капустина Т.А., Парилова О.В., Кин Т.И., Маркина А.Н. Лабораторная диагностика хламидийной инфекции верхнего отдела респираторного тракта. – № 5. – С.23-26.

Кошикова И.Н., Хамнуева Л.Ю. Заболевания печени у больных сахарным диабетом 2 типа. – № 4. – С.8-11.

Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф. Послеоперационные пептические язвы анастомоза. – № 5. – С.8-11.

Кукушкин В.Л., Кукушкина Е.А. Эндодонтические перфорации. – № 1. – С.12-16.

Леялин К.Б., Дворниченко В.В. Внутрипузырная иммунотерапия вакциной VCG в комплексном лечении немывечно-инвазивного рака мочевого пузыря. – № 4. – С.5-8.

Моринов Д.Д., Горбачев В.И., Дворниченко В.В. Современные методы лечения миелодепрессии при полихимиотерапии. – № 1. – С.19-21.

Морозов С.В., Долгих В.Т., Рейс А.Б. Прогнозирование течения острого панкреатита. – № 5. – С.11-15.

Расулов Р.И., Хаматов Р.К., Зубков Р.А., Мозгунов Д.В. Комбинированные операции при раке головки поджелудочной железы. – № 5. – С.26-30.

Савченков М.Ф., Рукавишников В.С., Ефимова Н.В. Ртуть в окружающей среде и ее влияние на здоровье населения (на примере Байкальского региона). – № 8. – С.9-11.

Ситникова У.Б., Балабина Н.М. Клинико-патогенетическое значение гастроэзофагеального рефлюкса у больных ИБС. – № 5. – С.20-23.

Солдатова Т.А., Брегель Л.В., Субботин В.М., Логинова М.С., Мутина А.Н. Болезнь Kawasaki – актуальная причина приобретенных заболеваний сердца у детей в мире. – № 6 (ч.1). – С.5-8.

Файзулина Д.Л., Шпих В.В. Цереброваскулярная патоло-

гия при системной красной волчанке. – № 3. – С.13-18.

Фаткулина И.Б., Протопопова Н.В., Борголов А.В., Тудупова Б.Б., Раднаева Э.В., Алексеева Л.Л., Мангатаева М.Р. Дифференциальная диагностика артериальной гипертензии при беременности. – № 5. – С.5-8.

Фейзуллаева Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы при уронефрологических заболеваниях у детей. – № 3. – С.8-13.

Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Орлова Г.М. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа: клинко-патогенетические взаимосвязи с поражением почек. – № 3. – С.5-8.

Шаманова Л.В., Маслаускене Т.П. Проблемы медицинской помощи сельскому населению. – № 6 (ч.1). – С.19-24.

Швец Е.А., Савватеева В.Г., Васильева Е.И. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей. – № 2. – С.8-11.

Щербатых А.В., Соколова С.В., Шевченко К.В. Современное состояние проблемы хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж. – № 4. – С.11-16.

Ясько М.В. Нарушение регуляции матричных биосинтезов как основа канцерогенеза. – № 2. – С.5-8.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Абрамова Н.В., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Седых Н.Н., Кумпан Л.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А., Оберт А.С. Совершенствование методов серологической диагностики в системе эпидемиологического надзора за риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки. – № 1. – С.44-47.

Абрамович С.Г., Машанская А.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. – № 1. – С.57-59.

Абрамович С.Г., Машанская А.В. Типологические особенности показателей микроциркуляции у здоровых людей и больных артериальной гипертензией. – № 2. – С.17-19.

Акимова Л.А., Белобородова Э.И., Асанова А.В., Семенов Е.В., Бурковская В.А. Трофологический статус больных с хронической обструктивной болезнью легких и регуляция энергетического обмена, опосредованного лептином. – № 5. – С.95-99.

Акпербекова С.А., Исрафилбеили С.Г., Гадиров А.В. Состояние кровотока почечной артерии при беременности с легкой степенью гестоза. – № 8. – С.82-84.

Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшеничных К.В., Паршин Е.В. Прогнозирование ранних исходов полиорганный недостаточности у новорожденных. – № 4. – С.65-69.

Алексеева О.А. Роль артериальной гипертензии в развитии структурно-функциональных изменений сердца при диффузном токсическом зобе. – № 8. – С.25-27.

Алексенко Е.Ю., Говорин А.В. Состояние эндотелиальной функции у больных первичным остеопорозом. – № 8. – С.106-109.

Андреевская Т.Г., Алексеева Н.Ю. Хроническая болезнь почек у пациентов с артериальной гипертензией. – № 4. – С.24-26.

Антипов С.А., Дамбаев Г.Ц., Федущак Т.А. Ранние и отдаленные результаты применения цисплатина в геле карбоксиметилцеллюлозы для интраперитонеальной химиотерапии местнораспространенного рака желудка. – № 5. – С.30-33.

Арутюнов А.С., Кицул И.С., Санодзе Д.О., Газазян В.В. Социологическая оценка организации ортопедической стоматологической помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами. – № 6 (ч.1). – С.34-37.

Аснер Т.В. Современные особенности дебюта урогенного реактивного артрита. – № 3. – С.77-79.

Ахмедов В.А., Наумов Д.В., Долгих В.Т. Влияние комбинированной терапии на функциональное состояние миокарда при метаболическом синдроме в сочетании с фибрилляцией предсердий. – № 1. – С.54-56.

Бараховская Т.В., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В. Свободнорадикальное повреждение при хронической церебральной ишемии и гипотиреозе. – № 1. – С.39-40.

Бардымова Т.П., Ухова А.Ю., Даренская М.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных сахарным диабетом. – № 6 (ч.1). – С.106-108.

- Бархатов М.В., Родинов М.В., Шпрах В.В. Специфическая терапия поздних форм нейросифилиса в условиях «прорыва» гематоэнцефалического барьера. – № 6 (ч.2). – С.138-141.
- Барышиников Е.С., Лалетин В.Г., Щербаченко Л.А., Белоногов А.В., Борисов В.С., Эйне Ю.Т., Краснов П.А. Термостимулированная спектроскопия как метод изучения структуры электрически активных коллоидных систем. – № 3. – С.28-32.
- Баторова Т.М., Колесниченко Л.С. Влияние этиленгликольтетраацетата на систему глутатиона печени и почек мышей. – № 8. – С.47-49.
- Батудаева Т.И., Меньшикова Л.В., Шегимова Е.А. Анализ отдельных факторов риска остеопороза у женщин, проживающих в г. Улан-Удэ. – № 6 (ч.1). – С.60-62.
- Беленькая Л.В., Колесникова Л.И., Шолохов Л.Ф., Сутурина Л.В., Долгих М.И., Власов Б.Я. Особенности состояния системы перекисного окисления липидов и антиокислительной защиты у больных с патоспермией в сочетании с сахарным диабетом I типа. – № 1. – С.95-98.
- Белобородов В.А., Белобородов А.А., Чихачев Е.А. Травма печени мирного времени. – № 4. – С.45-48.
- Белобородова Э.И., Бурковская В.А., Белобородова Е.В., Глинская О.Н., Маркидонова А.А., Наумова Е.Л., Акимова Л.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при язвенном колите. – № 4. – С.22-24.
- Белоусова А.И., Витковский Ю.А., Логунов Н.А. Полиморфизм гена р53 как фактор риска первичной открытоугольной глаукомы среди русского населения Забайкальского края. – № 8. – С.42-45.
- Белякова Н.А., Михайлова Д.Г., Цветкова И.Г., Горбачёва С.А., Лясникова М.Б., Егорова Е.Н. Адаптационные реакции, артериолярный кровоток и факторы, оказывающие на них влияние у больных сахарным диабетом 2 типа. – № 8. – С.61-64.
- Белялов Ф.И. Нестабильная стенокардия и коморбидность. – № 6 (ч.1). – С.70-71.
- Березовская А.П., Быков Ю.Н. Реабилитация больных церебральным ишемическим инсультом с болевыми синдромами. – № 4. – С.69-71.
- Бобров А.С., Иванова Л.А., Хамарханова А.А., Швецова А.В. Патологические телесные сенсации в клинике депрессии как клинический предиктор полноты терапевтического ответа на вальдоксан. – № 6 (ч.1). – С.122-125.
- Богородская С.Л., Клинова С.Н., Голубев С.С., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Курильская Т.Е., Пивоваров Ю.И. АТФ-азная активность и уровень ионов в сердечной ткани при экспериментальном адреналиновом повреждении и проведении клеточной трансплантации. – № 6 (ч.2). – С.158-160.
- Болданов А.Б., Сокольникова И.В., Хохлов В.П. Показатели внутрисердечной и центральной гемодинамики у беременных женщин высокого акушерского риска с неосложнённым и осложнённым течением беременности. – № 6 (ч.1). – С.74-76.
- Бородин А.А., Брегель Л.В., Буйнова С.Н. Ошибки диагностики и лечения детей с бронхиальной астмой на амбулаторном этапе. – № 6 (ч.2). – С.156-158.
- Бородулина И.И., Ланцова Е.С. Состояние гемомикроциркуляции десны при развитии альвеолита после операции удаления зуба. – № 1. – С.80-83.
- Буланкина И.А., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Изменения напряженно-деформированных состояний структур кожи при термическом ожоге с признаками некроза (III, IV степени). – № 5. – С.57-59.
- Буянт С., Белялов Ф.И. Влияние нифедипина на состояние желчного пузыря у пациентов с ишемической болезнью сердца. – № 4. – С.33-35.
- Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А., Мурзин А.А., Барадиева П.Ж. Анализ эффективности лечения диско-радикалярного конфликта на пояснично-крестцовом уровне с использованием эндоскопических методик. – № 5. – С.69-72.
- Быкова Н.М., Куликов Л.К., Привалов Ю.А., Навтанович Н.А., Шабанова О.Г., Соботович В.Ф., Смирнов А.А. Прогнозирование гиперальдостеронизма и гиперкортизолемии у пациентов с инциденталами надпочечников с использованием метода нейронных сетей. – № 3. – С.51-53.
- Быкова Н.М., Куликов Л.К., Привалов Ю.А., Навтанович Н.А., Варламова С.В., Шабанова О.Г. Динамика размеров опухолей при длительном наблюдении за больными с инциденталами надпочечников. – № 6 (ч.1). – С.37-38.
- Вакилова Ф.М., Шильцова Н.В., Алиев Х.У., Махсумов М.Н. Регуляторное действие препаратов цинка при хронической алкогольной интоксикации. – № 2. – С.67-69.
- Ваняркина А.С., Голуб И.Е., Мартынович Н.Н., Сорокина Л.В. Анальгезия у новорожденных детей с болевым синдромом вследствие травматичных родов. – № 8. – С.58-61.
- Васильев В.В. Скорость увеличения глубины саггитальной кривой окклюзии у лиц обоего пола в период временного и постоянного прикуса. – № 4. – С.54-57.
- Васильев Ю.В., Шишкин Д.Л. Новая медицинская технология в лечении и реабилитации урологических заболеваний. – № 6 (ч.1). – С.101-106.
- Васильева Л.С., Куликов Л.К., Казанков С.С., Смирнов А.А., Симонова Е.В., Тиранская Н.В. Динамика микробного пейзажа в хронической экспериментальной ране при её лечении препаратами, содержащими биологически активные вещества. – № 6 (ч.1). – С.79-81.
- Верлан Н.В., Бараховская Т.В., Колесниченко Л.С., Губина Л.П., Пенсионера Г.А., Сергеева М.П., Станевич Л.П. Оксидативный стресс и его коррекция танаканом у больных дисциркуляторной энцефалопатией. – № 6 (ч.2). – С.135-137.
- Верхозина Т.К., Иптитова Е.Г., Васильев В.Ю. Оценка периферической гемодинамики у больных с остеоартрозом коленного сустава III-IV стадии. – № 6 (ч.1). – С.48-50.
- Воронина Л.П., Полунина Е.А., Нуржанова И.В., Фалчари Р.А. Особенности реагирования сосудов микроциркуляции при ионофорезе эндотелий-независимого вазодилатора у больных бронхиальной астмой. – № 8. – С.74-76.
- Вятчина О.Ф., Жданова Г.О., Стом Д.И. Некоторые особенности реакции пенообразования в суспензии сахаромилецов. – № 2. – С.34-36.
- Голуб И.Е., Новиков А.Ю., Ковыришин А.В., Нетёсин Е.С., Сорокина Л.В. Влияние различных методов продлённой эпидуральной анальгезии в предоперационном периоде на эндокринно-метаболический стресс-ответ у больных с критической ишемией нижних конечностей. – № 1. – С.76-79.
- Голтваница Г.А. Нарушение баланса стероидных гормонов при эпилепсии у детей и подростков. – № 2. – С.36-38.
- Горбачев В.И., Добрынина Ю.В., Ковалев В.В., Маньков А.В. Исследование вегетативного гомеостаза при внутривенной гипертензии. – № 6 (ч.2). – С.153-155.
- Горина А.С., Колесниченко Л.С., Кулинский В.И., Михнович В.И. Состояние обмена катехоламинов у детей с синдромом Аспергера. – № 8. – С.18-20.
- Дамбаев Г.Ц., Абилов Ч.К., Соловьев М.М., Попов А.М. Свисающий арелюксный гастродуоденоанастомоз в хирургии язвенной болезни. – № 1. – С.92-95.
- Дамбаев Г.Ц., Антипов С.А. Клинические результаты хирургического лечения рака желудка с формированием арелюксного свисающего клапанного пищевода-кишечного/пищеводно-желудочного анастомоза. – № 3. – С.44-48.
- Данилова О.В., Бутолин Е.Г. Изменение обмена коллагена в губчатой костной ткани и плазме крови крыс при сочетании аллюксанового диабета с введением высоких доз преднизолона. – № 1. – С.52-54.
- Даниленко С.А. Коррекция дигидрохверцетином нарушений микроциркуляции у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. – № 3. – С.59-62.
- Дац А.В., Горбачева С.М., Дац Л.С. Этиология, факторы риска гиповолемии у больных отделений интенсивной терапии. – № 5. – С.42-44.
- Дац Л.С., Меньшикова Л.В., Дац А.В., Колесникова Е.Б. Зависимость количества переломов от показателей физического развития и минерализации костной ткани. – № 6 (ч.1). – С.42-45.
- Дементьев К.А., Кулинич С.И. Способ оценки тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза методом клинической дегидратации сыворотки крови. – № 6 (ч.1). – С.81-84.
- Джаджанидзе И.М., Куликов Л.К., Смирнов А.А., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Качество жизни у больных после перенесенного острого деструктивного панкреатита. – № 6 (ч.1). – С.31-33.
- Дзизинский А.А., Шпрах В.В., Синьков А.В., Михалевич И.М., Синькова Г.М. Прогнозирование риска развития ин-

фаркта миокарда и мозгового инсульта у больных артериальной гипертензией. – № 6 (ч.1). – С.25-27.

Дианова Т.В., Свердлова Е.С. Возможные пути профилактики рака шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин. – № 6 (ч.1). – С.113-115.

Дмитриев В.В., Конев В.П. Судебно-медицинская оценка переломов нижней челюсти у лиц с дисплазией соединительной ткани. – № 2. – С.56-59.

Достовалова О.В., Алайцева С.В., Абдулкина Н.Г., Сухорукова О.В. Оценка функционального состояния периферического нейромоторного аппарата и микроциркуляции у пациентов с неврологическими проявлениями поясничного остеохондроза. – № 1. – С.62-63.

Дунаевская С.С., Дякин Е.В. Активные формы кислорода и хемилуминесценция при остром панкреатите. – № 3. – С.38-40.

Епифанов В.Г., Долгих В.Т. Особенности оказания и тактики ведения больных с фибрилляцией предсердий на догоспитальном этапе. – № 5. – С.79-82.

Епифанов В.Г., Долгих В.Т., Кузьмина М.Г., Носкова Л.В. Сравнительное изучение эффективности оказания неотложной медицинской помощи больным при приступах фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. – № 2. – С.25-28.

Есаулова И.Н., Цыбиков Н.Н., Тарнуев В.А. Влияние цитокинов, полученных из сердца и печени животных, перенесших кровопотерю, на экспрессию маркеров Т-, В-лимфоцитов и НК-клеток. – № 6 (ч.2). – С.143-145.

Желинина Т.П. Сравнительная характеристика внутрибольничных гнойно-септических инфекций новорожденных при различных технологиях выхаживания. – № 5. – С.54-56.

Жигаев Г.Ф., Кривигина Е.В. Постгастрорезекционные осложнения язвенной болезни. – № 4. – С.35-36.

Жигаев Г.Ф., Лелявина Т.И., Бальжиниматов З.Б., Лудупова Е.Ю. Состояние системы свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у больных с дуоденогастроэзофагальным рефлюксом (экспериментальное исследование). – № 2. – С.72-75.

Жовнерчук Е.В., Корнилова А.А., Разорёнова Т.С. К вопросу о психофизиологическом состоянии военных специалистов в экстремальных условиях деятельности. – № 8. – С.36-39.

Зазнобова Т.В., Дудкина М.В., Ремезова Т.В. Показатели школьной тревожности у подростков, обучающихся в школах разного типа. – № 4. – С.29-31.

Захарова Ю.В. Оценка функции внешнего дыхания и субпопуляционного состава лимфоцитов у больных бронхиальной астмой. – № 4. – С.17-19.

Звонкова С.Г., Зоркальцева Е.Ю. Особенности туберкулезной инфекции у детей с различными конституциональными типами и генотипами: DC-Sing гена – 336A/G, гена MCP1 – 2518A/G, гена INFG – 874A/T. – № 6 (ч.2). – С.151-153.

Земляной В.П., Старосельцев К.Л., Непомнящая С.Л., Летина Ю.В., Намазов Б.Б. Острая кишечная непроходимость в клинике инфекционных заболеваний. – № 1. – С.83-85.

Зубавичене Н.М., Шелемба-Чепурнова А.А., Чепурнов А.А. Гемолитическая активность комплемента при экспериментальной лихорадке Эбола. – № 1. – С.22-25.

Илларионова Е.А., Сыроватский И.П., Иноземцев П.О. Биофармацевтические исследования таблеток бендазола. – № 5. – С.35-37.

Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Баишкатов В.А. Клинические и эндоскопические особенности поражения гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. – № 8. – С.72-74.

Индиаминов С.И. Структурные изменения головного мозга человека при геморрагическом шоке. – № 3. – С.42-44.

Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). – № 5. – С.85-88.

Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б., Петрова М.М. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 2). – № 8. – С.27-30.

Казанцева Н.Ю. Проблемы ранней диагностики артрита. – № 4. – С.38-40.

Кальк Е.А., Виноградова А.В., Васильева Л.С., Молоков В.Д. Лечение экспериментального пародонтита путем тоннельной реваскуляризации. – № 1. – С.28-30.

Камека Д.Л., Федотченко А.А. Применение общей воз-

душной криотерапии у лиц с начальными нарушениями регуляции артериального давления. – № 6 (ч.2). – С.149-150.

Каплун В.А. Применение стягивающих скоб с эффектом памяти формы в сочетании с интрамедуллярным остеосинтезом. – № 3. – С.65-68.

Капустина Т.А., Парилова О.В., Кин Т.И., Маркина А.Н. Анализ медико-социального состояния больных с заболеваниями носа и околоносовых пазух, ассоциированными с хламидийной инфекцией. – № 8. – С.39-42.

Каишафеева А.А., Гаймоленко С.Г., Хышиктуев Б.С. Воздействие различных концентраций гипохлорита натрия на динамику параметров системы «ПОЛ – антиоксиданты» брюшины при перитоните в эксперименте. – № 5. – С.82-85.

Китаева Ю.Ю. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей с хронической болезнью почек. – № 5. – С.62-64.

Ковалев В.В. Дисбаланс нитроксидазической системы при травматических субарахноидальных кровоизлияниях. – № 6 (ч.1). – С.66-69.

Коваль Е.М., Ахмедов В.А. Пролапс митрального клапана и риск развития дисфункций работы сердца при физической нагрузке у пациентов с дисплазией соединительной ткани. – № 8. – С.45-47.

Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Галеев Ю.М., Тюрюмина Е.Э. Взаимосвязь дислипидемии и функциональных нарушений в печени и желчном пузыре при хроническом некалькулезном холецистите. – № 4. – С.48-51.

Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Голубев С.С., Раевская Л.Ю. Повышенный уровень экспрессии ЦОГ-2 в стенке желчных пузырей у больных хроническим калькулезным холециститом. – № 5. – С.66-69.

Колесников С.И., Долгих В.В., Кулеш Д.В., Фомина Н.А., Лебедева Л.Н. Социологические аспекты заболеваемости эссенциальной артериальной гипертензией у подростков. – № 3. – С.54-57.

Кондратьев А.И. Прогностическая значимость вариабельности ритма сердца у больных острым коронарным синдромом на фоне сахарного диабета. – № 4. – С.19-22.

Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Характеристика пуляционного спектра лимфоцитов ликвора и медиаторов воспаления при клещевых нейроинфекциях. – № 8. – С.103-106.

Копысова В.А., Каплун В.А., Цай Д.А., Мацкус В.А., Кузьмичев Б.Г., Лазовский С.Д. Лечение переломов дистального сегмента большеберцовой кости. – № 2. – С.38-41.

Котенко М.В. Особенности морфологии периимплантатных тканей при имплантации дентальных устройств в лунку удаленного зуба. – № 2. – С.53-56.

Кривигина Е.В., Жигаев Г.Ф., Лудупова Е.Ю. Оценка эффективности ведения больных с неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – № 8. – С.54-58.

Куваева О.В., Васильева Л.С. Циклические изменения структуры поджелудочной слюнной железы у онтогенезе мужчины. – № 2. – С.69-72.

Кузьменко В.В., Скворцова Р.Г., Мирошниченко И.А. Повышение точности расчетных показателей холестерина (липопротеинов низкой плотности) в сыворотке крови. – № 6 (ч.1). – С.87-89.

Кукушкин В.Л., Никулина В.Ю., Кукушкина Е.А. Сравнительная морфометрия моляров. – № 3. – С.57-59.

Куликов С.В. Особенности структурных и иммуногистохимических изменений сосудистого бассейна печени при декомпенсированном стенозе легочного ствола. – № 2. – С.47-51.

Куликов Л.К., Быкова Н.М., Привалов Ю.А., Быков С.В., Литвин М.М., Навтанович Н.А., Соботович В.Ф. Прогнозирование катехоламин-секретирующих опухолей у больных с инциденталомиями надпочечников при помощи нейронной сети. – № 4. – С.40-43.

Куликов Л.К., Быкова Н.М., Привалов Ю.А., Варламова С.В., Литвин М.М., Соботович В.Ф. Использование метода нейронных сетей для выявления скрытой гормональной активности у больных с инциденталомиями надпочечников. – № 2. – С.64-67.

Куликов Л.К., Юркин Е.М., Миронов В.И., Данчинов В.М., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф. Эффективность применения зонда-электростимулятора ЗЭНГИ-01 у больных с распространенным гнойным перитонитом. – № 6 (ч.1). – С.45-47.

Кулинич С.И., Бурлакова О.А. К вопросу восстановления репродуктивной функции у молодых женщин после миомэктомии. – № 6 (ч.1). – С.84-86.

Клююшина Е.А. Синдром изменения состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных циррозом печени. – № 1. – С.30-32.

Кучеренко А.К., Лебединский В.Ю., Изатулин В.Г. Поражение структур пародонта при гиперфторозе (клинико-морфологическая характеристика). – № 5. – С.39-42.

Кчибеков Э.А., Журнаджьянц В.А. Иммунохимический способ дифференциальной диагностики острого панкреатита и острого холецистита. – № 3. – С.81-83.

Лалетин В.С., Колесниченко Л.С. Липоевая кислота как потенциальный прооксидант. – № 1. – С.72-74.

Лалетин В.С., Колесниченко Л.С. Предотвращение мезенхимной, вызванного метотрексатом, оксидативного стресса в тканях печени и почек. – № 8. – С.84-86.

Ландышев Ю.С., Кулаковская О.В. Применение полисахаридной пневмококковой вакцины «Пневмо-23» у больных хронической обструктивной болезнью легких. – № 3. – С.25-28.

Лемешко Е.Х., Колесниченко Л.С., Верлан Н.В., Губина Л.П., Пенсионерова Г.А., Сергеева М.П., Станевич Л.М., Филиппова Г.Т. Система глутатиона и её коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести. – № 6 (ч.1). – С.72-74.

Ленок Г.В., Пивень Д.В., Былкова О.К., Ленок Д.В. Динамика эпидемии ВИЧ-инфекция, у потребителей психоактивных веществ. – № 6 (ч.1). – С.52-56.

Леонова З.А., Чикотеев С.П., Каня О.В., Зайцева Л.В. Изменение системы глутатиона стенки желчного пузыря при хроническом калькулезном холецистите. – № 2. – С.83-85.

Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Применение резекций тонкой кишки с отсроченным анастомозированием у больных с послеоперационным распространенным перитонитом. – № 2. – С.44-47.

Лукьяненко Н.Я., Шойхет Я.Н., Коновалов В.К. Трудности дифференциальной диагностики вскрывшегося острого абсцесса легких. – № 4. – С.52-54.

Лунач Н.М., Кулаков Ю.В., Лукьянов П.А. Матриксные металлопротеиназы и ишемически измененный альбумин у лиц с гиперхолестеринемией и у больных с различными формами ишемической болезни сердца. – № 3. – С.35-38.

Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе. – № 2. – С.42-44.

Макарова Н.Г., Васильева Л.С., Гармаева Д.В. Структура печени при экспериментальном гипотиреозе. – № 3. – С.70-73.

Маньков А.В., Горбачев В.И. Изменения вегетативного гомеостаза и гемодинамики в условиях спинальной анестезии. – № 6 (ч.2). – С.145-148.

Матюнова А.Е., Брегель Л.В., Князева Т.С. Деструктивные изменения суставов у детей с ювенильным полиартритом. – № 6 (ч.1). – С.50-52.

Машиарипов А.С., Искандаров А.И. Экспертная оценка давности черепно-мозговой травмы по морфологическим изменениям внутренних органов. – № 2. – С.51-52.

Мельник Е.Г. Факторы риска и этиология неразвивающейся беременности. – № 4. – С.36-38.

Меньков А.В. Хирургическое лечение узлового зоба с тиреотоксикозом (функциональной автономией узлов). – № 1. – С.50-52.

Мионов А.Н., Бушменков Д.С., Купина Н.В., Романова А.А., Цаан А.А., Меркулов В.А., Степанов Н.Н., Брызгалова С.И. Иммуногенные и протективные свойства живой гриппозной пандемической вакцины «ИНФЛЮВИР». – № 4. – С.71-75.

Мионов А.Н., Бушменков Д.С., Данилина Т.В., Колбасов С.Е. Изучение острой токсичности и влияния на системы и органы лабораторных животных препарата «Сыворотка против яда гадюки обыкновенной». – № 8. – С.33-36.

Морозов С.В., Долгих В.Т., Рейс А.Б., Тропина И.В. Прогностическое значение маркеров эндотоксикоза в развитии нагноения несформированных псевдокист поджелудочной железы. – № 8. – С. 23-25.

Москалева А.Ю., Киргизова О.Ю., Абрамович С.Г., Данусевич И.Н. Применение комплексного рефлекс- и физиотерапевтического лечения фолликулярных кист яичников у девушек. – № 4. – С.43-45.

Мыльникова Ю.В., Протопопова Н.В. Современные аспекты макросомии. – № 1. – С.86-89.

Нагорнова К.А., Бугрова О.В., Столярова Е.Н. Состояние внутривисцеральной гемодинамики у больных системной крас-

ной волчанкой. – № 8. – С.66-69.

Неронова Н.А., Аталян А.В., Кириленко Е.А., Батунова Е.В., Бардаева Ю.М., Тонкошкурова Т.Ю. Влияние препарата трекрезан на показатели сперматогенеза мужчин с хронической монотрихомонадной инфекцией. – № 6 (ч.1). – С.93-95.

Нетесин Е.С., Голуб И.Е., Азеев В.А., Кельчевская Е.А. Интенсивная терапия эрозивно-язвенного эзофагита. – № 8. – С.87-89.

Нуржанова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А., Гринберг Н.Б. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия крупных микрососудов у больных бронхиальной астмой. – № 1. – С.35-36.

Онысько О.В., Сороковиков В.А. Исследование уровня кортизола в крови у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в коматозном состоянии. – № 5. – С.93-94.

Осипок Н.В., Шукина С.В., Дмитриченко Т.М., Бутырина И.В. Факторы риска развития и прогрессирования поражения легких у больных анкилозирующим спондилоартритом. – № 5. – С.44-48.

Охремчук Л.В., Семинский И.Ж. Особенности поведения беспородных крыс при острой интоксикации аминазином и ее коррекция венотропиллом. – № 4. – С.57-59.

Пантелеева Н.М., Илларионова Е.А. Анализ многокомпонентной противотуберкулезной лекарственной формы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. – № 5. – С.52-54.

Петрунко О.В., Бобров А.С., Хамарханова А.А., Швецова А.В. Значение генерализованного тревожного расстройства в формировании клинических особенностей депрессии. – № 6 (ч.1). – С.116-118.

Пинский С.Б., Белобородов В.А. Структура узловых образований в хирургии щитовидной железы. – № 2. – С.59-64.

Пинский С.Б., Белобородов В.А. Аденома щитовидной железы. – № 3. – С.73-77.

Подкаменный В.А., Бородашкина С.Ю., Желтовский Ю.В., Гордеев С.Ф., Лиханди Д.И., Чепурных Е.Е., Медведев А.В., Ярошевич А.В. Ближайшие результаты коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. – № 8. – С.90-93.

Пономарев Б.Л., Обухова Л.Е., Высоцкий Ю.А., Барсукова Н.И., Бородина Г.Н., Черданцева Т.М., Болгов А.А. Формирования кровеносных капилляров печени и селезенки эмбриона и плода человека в ранние сроки беременности. – № 5. – С.75-77.

Попова Ю.Н., Кулинич С.И., Стриганова Э.Н. Сравнительный анализ осложнений медикаментозного и медицинского абортов. – № 6 (ч.1). – С.119-121.

Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксужан А.В. Влияние аллоксанового диабета на обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка у крыс с различной устойчивостью к стрессу. – № 1. – С.48-50.

Протасов К.В., Дзизинский А.А. Вариабельность сердечного ритма и функция почек у больных артериальной гипертензией в пожилом и старческом возрасте. – № 6 (ч.1). – С.96-99.

Протопопова Н.В., Шапошникова М.А., Ильин В.П. Модель прогнозирования срока ранних преждевременных родов. – № 3. – С.23-25.

Пурлик И.Л. Влияние интерферонотерапии на характер морфологических изменений гепатоцитов и состав воспалительного инфильтрата в печени при хроническом вирусном гепатите С. – № 5. – С.59-62.

Пурлик И.Л., Перельмутер В.М., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И. Прогностические критерии предцирротической трансформации при хроническом вирусном гепатите С с алкольной болезнью печени. – № 4. – С.31-33.

Раздорский В.В., Котенко М.В., Макаревич И.Г., Волостнов Л.Г. Реконструкция зубного ряда у пациентов с атрофией боковых отделов альвеолярного отростка. – № 3. – С.32-35.

Разумов А.Н., Бобровицкий И.П., Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Кубушко И.В., Савяк О.Б., Нор О.В., Карачинцева Н.В., Чащин Н.Ф., Кузнецов С.Р., Хабарова О.И., Клеменков А.С., Горбунова С.С. Влияние курсового применения хлоридных натриевых ванн на физическую работоспособность и аритмию больных стабильной стенокардией. – № 8. – С.15-17.

Ратовская О.Ю., Никулина С.Ю., Кусаев А.П. Применение пробы с физической нагрузкой и суточного мониторирова-

ния артериального давления в дифференциальной диагностике гипертонической болезни и нейроциркуляторной дистонии. – № 1. – С.59-61.

Рукша Т.Г., Зобова С.Н., Савченко И.А., Волкова А.В., Кибальчич А.И., Кельберг В.Г. Изменение уровня ТsPO и оксида азота у крыс при ультрафиолетовым облучении. – № 3. – С.68-70.

Русских А.Н., Самотесов П.А., Горбунов Н.С., Андрейчиков А.В. Конституциональные особенности строения уретры и шейки мочевого пузыря у женщин. – № 1. – С.68-72.

Русских А.Н., Самотёсов П.А., Винник Ю.С., Горбунов Н.С., Петрушко С.И., Медведев Ф.В., Шабоха А.Д. Анатомия внутрипеченочной порто-кавальной системы мужчин разных соматотипов в норме и при циррозе печени. – № 5. – С.48-52.

Рустамова Л.И., Махмудова У.А., Кулиева З.М., Халилов Н.Х., Агвердиев И.Г., Мехдиев Х.Ш., Гусейнзаде В.М. Сравнительная оценка некоторых методов детекции неполиэротервирусов, циркулирующих среди детей в г. Баку. – № 3. – С.40-42.

Сайфутдинов Р.Р., Бояговленский В.Ф., Арлеевский И.П., Сайфутдинов Р.Г. Антитела к фосфолипидам у больных ИБС. – № 1. – С.25-27.

Самотёсов П.А., Дралюк М.Г., Шнякин П.Г. Вариантная анатомия центральных перфорирующих артерий виллизиевого многоугольника. – № 2. – С.22-25.

Сарап П.В., Винник Ю.С., Останин А.А. Связь факторов организации иммунного ответа с показателями состояния у пациентов с urgentной хирургической патологией. – № 8. – С.30-33.

Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В. Результаты изучения длительности и напряжённости поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита В. – № 3. – С.18-20.

Свердлова Е.С., Дианова Т.В., Кулинич С.И. Влияние ВИЧ-инфекции на прогрессию дисплазии цервикального эпителия во время беременности. – № 6 (ч.1). – С.126-128.

Светлова Л.Н., Васильев Ю.В., Шишкин Д.Л., Мартынович Н.Н., Васильева А.Ю., Розжанский П.В. К вопросу о разнице энергетических возможностей и функциональных способностях половин мочевого пузыря. – № 6 (ч.1). – С.89-93.

Святенко И.А., Белобородова Э.И. Особенности клинико-эндоскопической картины гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при хроническом описторхозе. – № 1. – С.41-44.

Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Предопределяет ли фетальный воспалительный ответ осложнённое течение раннего неонатального периода? – № 2. – С.75-80.

Симерзин В.В., Качковский М.А., Кириченко Н.А., Рубаненко О.А. Особенности липидного обмена и гемостаза у больных с атеросклеротическим поражением артерий брахиоцефального ствола. – № 8. – С.69-72.

Соботович В.Ф., Джаджанидзе И.М., Куликов Л.К., Привалов Ю.А., Смирнов А.А. Влияние раннего энтерального питания на восстановление моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта у больных с панкреонекрозом. – № 6 (ч.1). – С.39-42.

Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В., Бойко Е.В. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой. – № 8. – С.20-23.

Сорокина В.В. Патология сердца и генетический полиморфизм CYP и системы цитокинов при интоксикации опиатными наркотиками. – № 2. – С.30-33.

Суворова И.А. Клиническая эффективность глутаматергической терапии при сосудистой постинсультной деменции. – № 6 (ч.1). – С.62-66.

Сусликова М.И., Мирошниченко И.А., Корытов Л.И., Губина М.И. Закономерности изменения скорости всасывания глюкозы в тонком кишечнике при иммобилизационном стрессе (экспериментальное исследование). – № 1. – С.36-38.

Сытин Л.В., Цыганов А.А., Петряков М.Н., Агафонов Н.Е., Поляков Д.В. Остеосинтез у больных с переломами дистального сегмента плечевой кости. – № 8. – С.50-54.

Талалаева Г.Б. Антигенные свойства бактерий вида *Bacillus thuringiensis* и их использование в дифференциации этих бактерий. – № 8. – С.77-79.

Тарнуев В.А. Влияние щелочных полипептидов, полученных из легких и плазмы животных, на коагуляционный гемо-

стаз и фибринолиз. – № 6 (ч.2). – С.141-143.

Теплых А.Н., Илларионова Е.А. Количественное определение тинидазола спектрофотометрическим методом. – № 8. – С.64-66.

Толстикова Т.В., Брегель Л.В., Киклевич В.Т., Субботин В.М. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей. – № 5. – С.33-35.

Траценко А.С., Ахмедов В.А. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) у больных инфарктом миокарда с зубцом Q на фоне тромболитической терапии. – № 5. – С.88-90.

Трофименко И.Н., Батунова, Е.В., Черняк Б.А. Сравнительная характеристика системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим необструктивным бронхитом. – № 6 (ч.1). – С.76-78.

Тюрюмин Я.Л., Козлова Н.М. Новые подходы к лечению хронического некалькулезного холецистита. – № 8. – С.97-100.

Усольцев И.В., Шендеров В.А., Гольдберг О.А., Бондырева Г.В., Судаков Н.П., Лепехова С.А., Никифоров С.Б. Влияние титановых имплантатов на остеогенез и костный мозг в эксперименте. – № 8. – С.93-97.

Филатов В.В., Телятников Л.И., Долгих В.Т. Аргонно-плазменная коагуляция как альтернатива оперативному вмешательству. – № 8. – С.79-81.

Хакимов З.З., Махмудов С.С. Влияние ПК-43 на желчевыделительную функцию печени при алкогольном гепатите. – № 4. – С.63-65.

Хамидова Ф.М. Морфофункциональные особенности эндокринного аппарата гортани при экспериментальном ларингите. – № 4. – С.26-28.

Хамалева А.А., Белялов Ф.И. Качество жизни и функция внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и коморбидной стенокардией. – № 6 (ч.2). – С.160-162.

Хантакова Е.А., Хамнуева Л.Ю., Зудаев В.П., Храмова С.Г., Андреева Л.С., Шагун О.В. Влияние дозированной физической нагрузки на состояние углеводного обмена и показатели сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в условиях стационарного лечения. – № 1. – С.89-92.

Хасанова Г.М., Викторова Т.В. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморагической лихорадки с почечным синдромом. – № 1. – С.32-34.

Храмова Н.А., Дзизинский А.А., Земляничкина Н.В. Пульсовое давление и кардиоваскулярный риск при ревматоидном артрите. – № 2. – С.81-83.

Храмова Н.А., Дзизинский А.А., Батудаева Т.И. Артериальная гипертония при серонегативных спондилоартритах. – № 3. – С.86-88.

Хышиктуев Б.С., Кошмелев А.А. Фосфолипидный статус сперматозоидов при нарушении фертильности. – № 5. – С.72-74.

Цаан А.А., Миронов А.Н., Бушменков Д.С., Романова А.А., Колбасов С.Е. Изучение иммуноотоксичности вакцины против краснухи, производства ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» Минздравоохранения России. – № 8. – С.100-103.

Цалихин А.Д., Бувеч Е.И. К проблеме анемии беременных. – № 1. – С.74-76.

Цыбиков Н.Н., Зуева А.А., Жигжитова Е.Б., Пруткина Е.В. Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных аутоиммунным тиреоидитом. – № 3. – С.80-81.

Цыбиков Н.Н., Шовдра О.Л., Пруткина Е.В. Роль эндотелина, нейронспецифической енолазы и аутоантител к ним в патогенезе диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. – № 2. – С.12-13.

Цыденова Ц.Б. Оценка влияния комплексного лечения с использованием препарата «Бализ-2» на иммунный статус больных бактериальным вагинозом. – № 3. – С.83-86.

Чарышкин А.Л., Мидленко О.В., Мидленко В.И., Чарышкин А.Р.-Л. Направленный транспорт лекарственных препаратов в лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании НСV-инфекцией. – № 3. – С.20-23.

Черняк Б.А., Трофименко И.Н. Одышка у больных ХОБЛ: взаимосвязь с функциональным статусом и качеством жизни в динамике терапии тиотропием бромидом. – № 6 (ч.1).

боты по активному выявлению туберкулеза в закрытом административно-территориальном образовании город Железногорск (1981-2007 годы). – № 5. – С.105-108.

Лудупова Е.Ю., Жигалев Г.Ф., Кривигина Е.В. Анализ заболеваемости населения г. Улан-Удэ патологией пищеварительной системы и результатов хирургического лечения заболеваний билиарного тракта. – № 8. – С.112-115.

Максикова Т.М., Губин Д.Г., Калягин А.Н., Агапатов А.Е. Внедрение формализованных протоколов карт центра здоровья: обоснование необходимости и возможности. – № 6 (ч.2). – С.193-196.

Максикова Т.М., Губин Д.Г., Калягин А.Н., Агапатов А.Е. Обеспечение контроля качества медицинской помощи в центрах здоровья. – № 8. – С.120-123.

Медведева Т.В., Некипелов О.М., Никитина Е.Г., Скворцова Р.Г. О необходимости обязательного исследования образцов крови на присутствие ВИЧ, положительных по отношению к гепатиту С. – № 6 (ч.2). – С.187-188.

Морохов В.И., Пивень Д.В. Некоторые проблемы организации лечебно-диагностического процесса в современной российской отоларингологии. – № 6 (ч.2). – С.189-192.

Москвина Н.А., Шевченко Е.В., Шегай Т.С., Снетков Е.В., Давыдовская А.М., Карбаинова О.В., Коржув А.В. Опыт разработки и внедрения информационных технологий в отделении лучевой терапии Иркутского областного онкологического диспансера. – № 6 (ч.2). – С.196-198.

Мухабхарат С., Цэрэнлхагва Р., Дунгэрдорж Д. Фармакоэкономические исследования лечения артериальной гипертензии по методу «Стоимость-эффективность». – № 4. – С.87-90.

Нелюбова А.Б., Гурьева В.А. Пути оптимизации практики грудного вскармливания. – № 1. – С.102-105.

Петрунько И.Л., Меньшикова Л.В., Голубева П.С., Цыренжапова Т.М. Остеоартроз: финансовые затраты на одного больного. – № 6 (ч.2). – С.163-165.

Пивень Д.В., Ленок Г.В., Попова Е.В. Инновационные технологии в вопросе профилактики ВИЧ-инфекции. – № 6 (ч.2). – С.177-179.

Рыжова О.А., Мороз Т.Л. Изучение информированности врачей о назначении лекарственных средств. – № 6 (ч.2). – С.201-203.

Сергеева Н.В., Шпрах В.В., Савков В.С. Анализ первичной инвалидности при цереброваскулярной патологии в Иркутской области за 2004-2008 гг. – № 6 (ч.2). – С.165-168.

Таевский Б.В., Морохов В.И., Пивень Д.В. Совершенствование организации стационарной ЛОР-помощи населению Российской Федерации. – № 6 (ч.2). – С.185-187.

Хантаева Н.С., Галимов С.А. Совершенствование нормативно-правовой базы противотуберкулезных мероприятий на региональном уровне. – № 5. – С.102-105.

Хаттанова В.А. Изучение влияния некоторых социально-экономических факторов на здоровье населения. – № 5. – С.109-110.

Якубович А.И., Салдамаева Л.С., Новицкая Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика псориатического артрита в Усть-Ордынском Бурятском округе. – № 4. – С.81-82.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

Анганова Е.В., Духанина А.В., Ермолаева Н.В., Чемезова Н.Н. Антилизотимная активность бактерий водных экосистем. – № 6 (ч.2). – С.214-215.

Бакшеева С.С., Гребенникова В.В., Скударнов С.Е. Характеристика персистентных свойств стафилококков и состояние местного иммунитета при бактерионосительстве у детей, проживающих в крупном промышленном городе. – № 5. – С.110-113.

Белякова Н.А., Ларева А.В., Лясникова М.Б. Физическое и интеллектуальное развитие воспитанников школ-интернатов, проживающих в районах с различной йодной обеспеченностью. – № 4. – С.100-102.

Гайдарова Т.А., Попова Н.В. Количественный и качественный состав микрофлоры полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом. – № 4. – С.95-98.

Гаськова Н.П., Погорелова И.Г. Показатели физического развития детей старшего школьного возраста г. Иркутска. – № 2. – С.105-107.

Говорушко С.М. Медицинское и ветеринарное значение

ядовитых насекомых. – № 2. – С.107-110.

Гудинова Ж.В., Акимова И.С. Результаты исследования влияния погодных условий на работоспособность школьников (на примере г. Омска). – № 2. – С.100-102.

Колятурина Т.И., Маслаускене Т.П. Изучение физического развития как скрининг-теста выявления детей с туберкулезной инфекцией. – № 6 (ч.2). – С.215-217.

Зазнобова Т.В. Особенности физического развития старшеклассников, обучающихся в школах разного типа. – № 5. – С.113-116.

Меньшикова Л.В., Колесникова Е.Б., Дац Л.С. Изучение распространенности хронической сердечной недостаточности среди населения г. Иркутска. – № 2. – С.102-104.

Напрасникова Е.В., Воробьева И.Б., Власова Н.В. Экологическое состояние зон санитарной охраны источников водоснабжения. – № 4. – С.93-95.

Погорелова И.Г., Булнаева Г.И. К вопросу о региональных закономерностях формирования адаптационного состояния студентов 1 курса. – № 1. – С.110-112.

Проскураева Л.А., Савченков М.Ф. Программа формирования мотивации к здоровому образу жизни в молодежной среде. – № 3. – С.98-102.

Родыгина С.Н., Тулякова О.В., Сизова Е.Н. Зависимость состояния плода и здоровья новорожденных от аэротехногенного загрязнения. – № 8. – С.131-135.

Савченков М.Ф. Возможности использования природных ресурсов для оздоровления населения (Байкальский регион). – № 2. – С.110-113.

Сафарова Н.И. Особенности микрофлоры у больных с синуситами при доброкачественных опухолях носа и околоносовых пазух. – № 4. – С.98-100.

Сафьянникова А.А., Ботвинкин А.Д., Мирошниченко Е.Н., Ясникова Е.Е., Рыбалко В.О., Шангин А.А. Распространенность сифилиса и ВИЧ-инфекции среди пациентов психоневрологического диспансера с наркотической зависимостью. – № 8. – С.135-137.

Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В., Иванова В.Д. Клинико-эпидемиологический мониторинг краснухи у беременных в Алтайском крае. – № 2. – С.98-100.

Сафьянова Т.В., Орлов В.И., Лукьяненко Н.В., Иванова В.Д. Клинико-эпидемиологический мониторинг за краснухой у беременных в Алтайском крае (сообщение 2). – № 5. – С.119-121.

Сидорова И.Ю., Герасимова И.Н. Физическое развитие и физическая подготовленность детей 4-17 лет г. Иркутска с разными типами конституции. – № 3. – С.102-105.

Соболева Н.Н., Молоков В.Д. Состояние пародонта у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, в зависимости от тяжести течения основного заболевания и его длительности. – № 6 (ч.2). – С.206-208.

Сокольников И. В., Хохлов В.П. Резервные возможности кардиореспираторной системы у беременных низкого и высокого акушерского риска. – № 6 (ч.2). – С.209-211.

Стом Д.И., Боярова Н.А., Балаян А.Э., Дагуров А.В., Саксонов М.Н. Некоторые пути влияния гуматов на организм. – № 1. – С.112-114.

Тарасов А.Ю., Жданова С.Н., Белогоров С.Н., Астафьев В.А. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита у населения Иркутской области и военнослужащих Сибирского военного округа. – № 8. – С.137-139.

Тимин М.В. Оценка полового и физического развития подростков, проживающих в городе Кирове. – № 8. – С.129-131.

Трофимова Е.А., Киреева В.В. Особенности тиреоидной патологии у работников целлюлозного производства. – № 6 (ч.2). – С.211-214.

Ханыгин И.В. Гигиеническая оценка радиационной обстановки в Иркутской области. – № 5. – С.116-119.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

Ботоева Е.А., Убева И.П., Николаев С.М., Оленников Д.Н., Танхаева Л.М. Фармакологическое исследование сухих экстрактов ортелии однобокой и панцерии шерстистой. – № 6 (ч.2). – С.220-223.

Дашинамжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Гармаева Е.Д., Ажунова Т.А. Противовоспалительное действие сбора «Эритрофит». – № 2. – С.118-120.

Дашинамжилов Ж.Б., Лубсандоржиева П.Б., Самбуева З.Г., Ринчинова М.Б. Влияние экстракта сухого *Nursoom erectum*

Л. на холеретическую реакцию у белых крыс при экспериментальном гепатите. – № 3. – С.106-108.

Кисиева М.Т., Мыкоц Л.П., Туховская Н.А., Бондарь С.Н., Зяблицева Н.С., Компанцев В.А., Белоусова А.Л. Исследование сорбционной способности пектина, полученного кислотным экстрагированием из клубней топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.). – № 8. – С.147-150.

Левента А.И., Одинец А.Д., Охремчук Л.В., Усов Л.А. Влияние извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса на поведенческие реакции лабораторных животных. – № 4. – С.103-105.

Мартынов А.М., Даргаева Т.Д. Состав полисахаридных комплексов *Viola langsdorfii*. – № 2. – С.114-116.

Мартынов А.М., Даргаева Т.Д., Чупарина Е.В. Химический состав и применение растений рода Фиалка. – № 5. – С.121-125.

Мартынов А.М., Даргаева Т.Д., Чупарина Е.В. Исследование химического состава подземных органов фиалки Лангсдорфа. – № 6 (ч.2). – С.218-219.

Махмадалиев Х.Ж., Калдыбаева А.О., Абдусаматов А.А., Набиев А.Н. Гепатозащитное действие стимула при экспериментальном хроническом гепатите. – № 8. – С.144-146.

Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Кабачук Н.В., Нагаслаева О.В. Влияние соплодий хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.) на функциональное состояние нервной системы у белых крыс. – № 1. – С.115-117.

Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Мархаева Л.Э., Занданов А.О., Самбуева З.Г. Морфофункциональная оценка фармакотерапевтической эффективности фитосредств гепатофита и полифитохола при экспериментальном тетрациклиновом гепатите. – № 8. – С.142-144.

Табриз Н.С. Эффективность фитопрепарата «Экдифит» в комплексном лечении туберкулеза. – № 2. – С.116-118.

Убева И.П., Болданов Б.В., Гончикова С.Ч., Николаев С.М., Мархаев А.Г. Фармакотерапевтическая эффективность БАД «Байкальский 7» при остром экспериментальном повреждении печени. – № 6 (ч.2). – С.223-226.

Усов Л.А., Левента А.И., Одинец А.Д. Анксиолитические и мнемотропные эффекты извлечений из горноколосника и рододендрона Адамса в эксперименте на лабораторных животных. – № 5. – С.125-128.

Усова Н.Ф., Федосеева Г.М., Скибина Е.В., Гордеева В.В. Опыт пролонгирования терапевтического воздействия фитопрепаратов в лечении гингивита и пародонтита. – № 4. – С.105-106.

Хобракова В.Б., Шоболова А.Б., Оленников Д.Н. Иммуномодулирующие свойства сухого экстракта софоры желтоватой при экспериментальной иммунодепрессии. – № 8. – С.140-141.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Андрющенко И.В., Негрей В.Ф., Агеев В.А., Маркова А.Е. Структура и результаты лечения флеботромбоза нижних конечностей. – № 6 (ч.2). – С.237-238.

Арсенова И.А., Бауэр А.М., Головнев В.А., Трофимов А.С., Позднякова С.В. Особенности эпителизации раневых поверхностей после различных вестибулопластических операций при применении хитозана. – № 2. – С.132-135.

Балабина Н.М. Проблема тревожных расстройств в практике участкового терапевта. – № 3. – С.111-112.

Баян-Ондор Д., Намрай М., Баасанжав Н. Результаты исследования мочевых камней аппаратом рентгенодиффрактометрии у взрослого населения Монголии. – № 4. – С.109-111.

Белозерцева Л.В., Шаднева С.И., Костроченко Л.М., Калягин А.Н. Возможности использования ритуксимаба при системной красной волчанке. – № 8. – С.158-160.

Вязьмин А.А., Клюшников О.В., Подкорытов Ю.М. Проявления отрицательного внутриротового давления. – № 4. – С.111-113.

Евстигнеева И.Л., Зеленина Т.Г., Кривда Г.С. Современные методы оптимизации обработки корневого канала. – № 6 (ч.2). – С.245-246.

Ефремова О.А., Фаязов Р.Р., Мехдиев Д.И., Чистоступов К.С., Ахмеров Р.Р. Хирургическое и местное лечение при осложнённых формах рожи. – № 1. – С.126-128.

Злобина Т.И., Сафонова О.Э., Калягин А.Н. Клинико-рентгенологические аспекты прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. – № 3. – С.116-119.

Кобелев И.А., Виноградов В.Г., Лапшин В.Л. Исследование напряженно-деформированных состояний системы «поврежденный костный сегмент – АВФ» с помощью программного комплекса конечного-элементного анализа при лечении внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости. – № 8. – С.165-168.

Коган Г.Ю., Гымнинова И.С., Карноухова О.Г., Ботвинкин А.Д., Решетникова Ю.В., Свистунов В.В., Фалилеева А.Ю. Летальная госпитальная инфекция, ассоциированная с полирезистентной к антибактериальным препаратам *Klebsiella pneumoniae*. – № 8. – С.156-158.

Коновалова А.Н. Случай ультразвуковой диагностики нарушения ротации и фиксации «средней кишки» – синдрома Ледда. – № 6 (ч.2). – С.261-262.

Кошель А.П., Куртсеитов Н.Э., Клоков С.С., Карнович А.В., Севостьянова Н.В. Основные принципы диагностики и выбор способа лечения болезни оперированного желудка. – № 3. – С.108-110.

Кубачев К.Г., Кукушкин А.В. Диагностика и хирургическая тактика при изолированной и сочетанной травме печени. – № 1. – С.119-122.

Куперт А.Ф., Кравчук Л.А., Куперт М.А. Лечение кандидозных вагинитов у беременных. – № 8. – С.160-162.

Лукьяненко Н.Я., Шойхет Я.Н., Коновалов В.К. Трудности дифференциальной диагностики различных форм периферического рака легких. – № 8. – С.152-154.

Майборода А.А., Сутула В.И., Смоленская И.Е., Новицкая Ю.Н. Циклопиды ихтиофауны реки Темник (бассейна реки Селенга). – № 8. – С.170-172.

Машанская А.В., Прохорова Ж.В., Киргизова О.Ю., Абрамович С.Г. Опыт применения КВЧ-пунктуры и психофизиологического метода биологической обратной связи в лечении подростков с эссенциальной артериальной гипертензией. – № 1. – С.122-124.

Миронов В.И., Брегель А.И., Агеев В.А., Баишилов Д.В., Хантаков А.М., Евтушенко В.В. Опыт хирургического лечения гастродуоденальных кровотечений. – № 8. – С.154-156.

Николаева С.С., Енисеева Е.С., Тигунцева О.Д., Растомпахова Т.А. Синдром Чарга-Стросса в терапевтической практике. – № 1. – С.128-130.

Новожилов В.А., Козлов Ю.А., Кашицына А.А., Подкаменев А.В., Краснов П.А., Кононенко М.И. Энтеро- и колостомия в лечении пороков развития и заболеваний желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего грудного возраста. – № 3. – С.112-114.

Онопко В.Ф. Особенности лечения обструкции дистального отдела мочеточников у больных раком шейки матки. – № 8. – С.150-152.

Перловская В.В., Кайгородова И.Н. Ошибки и опасности в диагностике и лечении гемангиом кожи у детей. – № 6 (ч.2). – С.234-236.

Подкаменный В.А., Лиханди Д.И., Гордеев С.Ф., Чепурных Е.Е., Бородашкина С.Ю., Медведев А.В., Ерошевич А.В. Использование опросника MOS SF-36 для оценки качества жизни пациентов ИБС после операций коронарного шунтирования без искусственного кровообращения. – № 6 (ч.2). – С.227-229.

Пономарев Б.Л., Обухова Л.Е., Высоцкий Ю.А., Барсукова Н.И., Бородина Г.Н., Черданцева Т.М., Болгов А.А. Межклеточные взаимодействия в печени и селезенке человека на ранних этапах эмбрионального развития. – № 8. – С.169-170.

Пусева М.Э., Михайлов И.Н., Рудаков А.Н. Комбинированный метод лечения псевдоартроза диафиза лучевой кости. – № 6 (ч.2). – С.229-232.

Пьянников В.В., Ахмедов В.А., Березников А.В., Васькина Т.В. Влияние адеметионина на результаты антифиброзной терапии при хронических вирусных гепатитах. – № 1. – С.117-119.

Раздорский В.В., Котенко М.В., Макарьевский И.Г. Особенности имплантации у пациентов с высокой степенью атрофии альвеолярных отростков. – № 2. – С.130-132.

Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы. – № 6 (ч.2). – С.239-242.

Родиков М.В., Шпрах В.В. Наблюдение летальных случаев при нейросифилисе. – № 6 (ч.2). – С.255-257.

Святенко И.А., Белобородова Э.И., Святенко Л.А. Особенности ультразвуковой картины патологии желчевыводящих путей. – № 8. – С.173-175.

водящих путей в зависимости от длительности описторхозной инвазии. – № 5. – С.128-131.

Снегирев И.И., Миронов В.И. Острая кишечная непроходимость неопухлогового генеза: диагностика и лечение. – № 8. – С.163-165.

Соботович Д.В., Колмаков С.А., Лиханов А.А. Гигантский трихобезоар желудка. – № 3. – С.119-121.

Стальмахович В.Н., Дуденков В.В., Дюков А.А., Дмитриенко А.П. Хирургическое лечение приобретенной деформации грудной клетки у детей. – № 6 (ч.2). – С.232-233.

Стальмахович А.В., Шацких Е.В., Сапухин Э.В. Опыт диагностики и лечения инородных тел трахеобронхиального дерева у детей. – № 4. – С.107-109.

Стародубцев А.В., Ермолаев Ю.Ф. Клиническое наблюдение больного с очаговой (височной) формой эпилепсии, проявляющейся сложными парциальными (геластическими) приступами. – № 6 (ч.2). – С.247-249.

Татарина М.Б., Александрова Ю.В., Максимов О.Г. Глазодвигательные нарушения у больных с патологией зрения. – № 6 (ч.2). – С.242-245.

Татарникова Л.Г., Шипков Н.Д., Сафонов Д.В., Алексеева Н.В. Врожденная косолапость – результаты лечения в детском травматологическом отделении городской детской больницы г. Ангарска по методу Игнасио Понсети. – № 6 (ч.2). – С.252-255.

Тихомиров С.Е., Цыбусов С.Н., Кравец Л.Я. Использование материала «Реперен» для пластики дефектов свода черепа (экспериментальные и клинические результаты). – № 2. – С.121-124.

Трифорова М.А. Исследование качества жизни больных антифосфолипидным синдромом с небактериальным тромботическим эндокардитом. – № 2. – С.127-130.

Федчишин О.В. Лазерный 3D сканер Zshare D700 основа точности и быстродействия CAD/CAM системы. – № 6 (ч.2). – С.259-261.

Харланцева А.В., Чернов А.И., Куйдин И.Ю., Стукалина Л.В., Мартынов С.А., Хирнеткина А.Ф. Редкий случай ринолита у взрослого пациента. – № 1. – С.124-126.

Хороших О.В., Белохвостикова Т.С., Киселева Н.В., Мусинцева Я.А. Опыт лабораторной диагностики острых лейкозов на территории Иркутской области методом проточной цитофлуориметрии. – № 6 (ч.2). – С.257-259.

Чертовских М.М., Чертовских М.Н., Кулинич С.И. К вопросу о сохранении репродуктивной функции у молодых женщин после аполексии яичника. – № 6 (ч.2). – С.249-252.

Чикинев Ю.В., Дробизин Е.А., Кутепов А.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения больных доброкачественными заболеваниями пищевода. – № 2. – С.124-127.

Якубович А.И., Салдамаева Л.С., Новицкая Н.Н. Применение нимесулида в комплексном лечении псориатического артрита. – № 3. – С.114-116.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Винник Ю.С., Теплякова О.В., Хижненко М.Ю. Истоки организации хирургической помощи в Енисейской губернии. – № 2. – С.138-141.

Неделько Н.Ф. Летопись улицы Красного Восстания в Иркутске. – № 3. – С.129-134.

Петровский С.Ф., Калягин А.Н., Павлюк Л.А. И именем ее священным нарекли (рассказ о главном враче Клинической больницы №1 г. Иркутска) к 65-летию Победы в Великой Отечественной войне. – № 4. – С.123-126.

Прохоренков В.И., Родиков М.В., Шпрах В.В. Профессор С.П. Боткин о сифилитическом поражении печени. – № 6 (ч.2). – С.262-265.

Субианова Г.З., Минакина Л.Н., Левента А.И. Профессор Лев Акимович Усов (к 80-летию юбилею). – № 8. – С.172-174.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Изучение влияния аэроионов на организм человека в первой половине XX столетия: краткий исторический обзор. – № 1. – С.131-133.

Шевченко Е.В., Коржуев А.В. Исследование возможностей лечебного применения аэроионов в середине XX столетия: исторический обзор. – № 2. – С.136-138.

ЛЕКЦИИ

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (эпидемиология, патогенез и кли-

ника). – № 1. – С.133-136.

Аснер Т.В., Калягин А.Н. Современные аспекты урогенных реактивных артритов (диагностика и лечение). – № 2. – С.142-144.

Белохвостикова Т.С., Хороших О.В., Коришунова Е.Ю. Современные возможности иммунограммы. – № 6 (ч.2). – С.268-269.

Власова И.А. К вопросу об экономическом анализе эффективности медицинских технологий. – № 6 (ч.2). – С.276-279.

Кристалева О.Н., Мельник М.Г. Целиакия у взрослых – современные подходы к диагностике и лечению. – № 3. – С.121-123.

Леявин К.Б. Современный взгляд на методы деривации мочи и реконструкцию мочевого резервуара после радикальной цистэктомии. – № 6 (ч.2). – С.269-273.

Миронов В.И., Фролов А.П., Гилева И.И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (часть I). – № 4. – С.118-122.

Миронов В.И., Фролов А.П., Гилева И.И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (часть II). – № 5. – С.134-138.

Молоков Д.Д., Ягунов П.В., Молоков Д.Д. Восстановительное лечение синдрома позвоночной артерии. – № 6 (ч.2). – С.266-267.

Савченков М.Ф. Здоровье населения и окружающая среда. – № 3. – С.124-127.

Урсуленко Е.В., Мартынович Н.Н. Современный взгляд на тромбофилию. – № 3. – С.127-129.

Федотченко А.А. Грязелечение (пелоидотерапия). – № 6 (ч.2). – С.273-276.

Федотченко А.А. Современный взгляд на механизм лечебного действия физиотерапии. – № 8. – С.178-179.

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Куцаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение I). – № 5. – С.131-134.

Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Куцаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (сообщение II). – № 8. – С.174-177.

ПЕДАГОГИКА

Андреевская Т.Г., Алексеева Н.Ю. Балльно-рейтинговая оценка учебной деятельности студентов в России и за рубежом. – № 2. – С.145-147.

Андреевская Т.Г., Алексеева Н.Ю. Балльно-рейтинговая оценка учебной деятельности студентов на кафедре факультетской терапии Иркутского государственного медицинского университета. – № 3. – С.134-136.

Голубчикова М.Г., Шпрах В.В., Пивень Д.В., Алферова М.А., Горбачева С.М., Маньков А.В. Проблема подготовки преподавателей для медицинского образования к использованию в учебном процессе современных технологий. – № 6 (ч.2). – С.280-282.

Жукова Е.В., Погорелова И.Г., Калягин А.Н. Вербальные коммуникации в деятельности преподавателя высшей школы. – № 1. – С.136-138.

Погорелова И.Г., Жукова Е.В., Калягин А.Н. Использование кейс-метода в высшем медицинском образовании. – № 2. – С.147-149.

Фёдоров И.В. Обучение врачей новым хирургическим технологиям «из рук в руки». – № 5. – С.139-140.

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Алешкин И.Г., Петров Е.А., Бычков Д.В. Преподавание курса стоматологии на нестоматологических факультетах (проблемы и пути их решения). – № 7. – С.16-17.

Андреевская Т.Г., Алексеева Н.Ю. Инновационные методики в учебном процессе на кафедре факультетской терапии Иркутского государственного медицинского университета. – № 7. – С.17-19.

Ахременко Я.А., Слепцов А.П., Пальшин Г.А. Современные подходы к организации научно-исследовательской работы студентов в условиях инновационного развития вуза. – № 7. – С.19-21.

Барановская Т.В., Щербакова А.В. Методы активного обучения студентов на кафедре факультетской терапии. – № 7. – С.21-22.

Белобородов В.А., Пинский С.Б., Брегель А.И., Кельчевская Е.А. Инновации в учебно-исследовательской работе студентов на кафедре общей хирургии. – № 7. – С.22-24.

Васильев И.Б., Заварзина Г.А., Зюбр Т.П., Демченко А.И., Аксенова Г.И. Преемственность преподавания фундаментальных наук и профильной дисциплины «Фармацевтическая технология». – № 7. – С.24-25.

Давыдова А.В., Смолькова Л.Г. Деловая игра как метод активного обучения студентов старших курсов медицинского вуза. – № 7. – С.25-27.

Емелина Л.П., Воронцова С.А. Мультимедийные презентации – одна из форм инновационных технологий в исследовательской работе студентов. – № 7. – С.27-29.

Зюбр Т.П., Заварзина Г.А., Васильев И.Б., Аксенова Г.И. Биотехнология – дальнейшее развитие фармацевтической науки и практики. – № 7. – С.29-30.

Калягин А.Н. Клиническая лекция сегодня: традиции, новации, перспективы. – № 7. – С.51-54.

Клюшников О.Н., Клюшников М.О., Семенова И.М. Дидактическое взаимодействие в форме учебного диалога. – № 7. – С.30-31.

Козлова Н.М., Ковалева Л.П., Кузьмин М.Ю. Роль игры как инновационный метод обучения студентов. – № 7. – С.31-33.

Коржув А.В., Шевченко Е.В., Землякова С.А. Рефлективная и смыслопоисковая деятельность преподавателя медицинского вуза, обучающегося на факультете дополнительного профессионального образования. – № 7. – С.33-35.

Кузьмин М.Ю., Козлова Н.М. Использование техник нейрорлингвистического программирования при подготовке лекций для студентов медицинских вузов. – № 7. – С.56-57.

Малов И.В., Хамнуева Л.Ю., Щербатых А.В. Основные аспекты гарантии качества обучения в медицинских вузах России. – № 7. – С.47-51.

Мирович В.М., Федосеева Г.М., Бочарова Г.И., Горячкина Е.Г. Инновационные технологии на курсах ботаники и фармакогнозии фармацевтического факультета. – № 7. – С.35-36.

Нечаева В.Г., Шевченко Е.В., Воронова Л.К., Коржув А.В. Преподавание физики в медицинском вузе: история и современность. – № 7. – С.36-39.

Нямсүрэн М., Октябрь Р., Баясгаланмонх Б. Тенденции развития содержания медресинского образования в Монголии. – № 7. – С.60-61.

Окладников В.И. Личностно-типологический подход в вузовской педагогике. – № 7. – С.39-40.

Петрунько О.В. Современные образовательные технологии в учебном процессе кафедры психиатрии Иркутского государственного института усовершенствования врачей. – № 7. – С.54-56.

Протопопова Н.В. Как читать медицинскую литературу. – № 7. – С.58-60.

Пурэвдорж И., Эрхэмбулган П. Технология обучения, базирующаяся на самостоятельной деятельности студентов. – № 7. – С.40-41.

Самойлова О.П., Молоков В.Д. Взаимодействие преподавателей и студентов на практических занятиях по терапевтической стоматологии. – № 7. – С.41-42.

Семинский И.Ж., Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Непомнящих С.Ф., Сребренникова С.Н., Зюзон Л.П. Особенности использования тестирования для оценки качества знаний студентов в медицинском вузе. – № 7. – С.42-44.

Сонголов Г.И., Галева О.П. Информационные технологии современной медицины и преподавание клинической анатомии в вузе: роль, место, оценка и перспективы. – № 7. – С.44-46.

Усова Н.Ф. Использование современных технических средств обучения для повышения наглядности преподавания. – № 7. – С.47.

ФОРМИРОВАНИЕ КОМПЕТЕНТНОГО ПОДХОДА У СПЕЦИАЛИСТОВ-ВЫПУСКНИКОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА

Беда Н.П., Геллер Л.Н., Лебедева В.В., Гравченко Л.А. Использование компетентного подхода в изучении фармацевтического маркетинга. – № 7. – С.62-63.

Белых А.И., Кузнецов С.М. Администрация факультета и ее роль в формировании личности молодого специалиста. – № 7. – С.63-65.

Вязьмин А.А., Подкорытов Ю.М., Клюшников О.В. Компетентный подход при подготовке молодых специалистов стоматологов. – № 7. – С.65-67.

Зайцева Т.С., Хлопенко Н.А., Шевченко Е.В. Некоторые приемы обучения иностранных учащихся языку специаль-

ности на занятиях по физике. – № 7. – С.68-69.

Зобнин Ю.В. Инновационные подходы к формированию компетенций в области оказания неотложной помощи при острых отравлениях. – № 7. – С.69-71.

Карабинская О.А., Изатулин В.Г., Колесникова О.В., Калягин А.Н., Атаманюк А.Б. Влияние личностных качеств студентов первых курсов на процесс адаптации в медицинском вузе. – № 7. – С.71-74.

Корпачева О.В., Пальянов С.В., Таран Н.И. Опыт преподавания клинической патофизиологии. – № 7. – С.74-76.

Кузнецов С.М., Толкачев К.С., Большешапов А.А., Кузнецов А.С., Бедошвили Ц.Н. Студенческое самоуправление как этап формирования личности молодого специалиста. – № 7. – С.76-78.

Молоков В.Д. Лекция как фактор формирования креативной личности студента медицинского вуза. – № 7. – С.78-80.

Омолоева Т.С., Кривова В.Н. Оптимизация формирования компетенций первичной педиатрической помощи. – № 7. – С.81-82.

Соколова С.В. Роль клинической кафедры в формировании профессионально-личностной компетентности врача. – № 7. – С.82-84.

Субботина М.В. Формирование компетентного подхода у будущих врачей на основе контекстного обучения. – № 7. – С.84-86.

Тирская О.И., Молоков В.Д., Доржиева З.В. Формирование профессиональной мотивации в процессе преподавания терапевтической стоматологии. – № 7. – С.86-88.

Федина Е.А. Систематизация медицинской терминологической лексики как аспект преподавания иностранного языка в медицинском вузе (на примере немецкой медицинской терминологии). – № 7. – С.88-90.

Федосеева Г.М., Бочарова Г.И., Мирович В.М., Горячкина Е.Г. Формирование компетентного подхода у будущих специалистов-провизоров на кафедре фармакогнозии и ботаники. – № 7. – С.90-91.

Фиалковский В.И. Преподавание курортологии в Иркутском государственном медицинском университете. – № 7. – С.91-93.

Шевченко Е.В. Исторические аспекты высшего педиатрического образования в России. – № 7. – С.93-95.

Щербатых А.В., Хамнуева Л.Ю. Компетенции преподавателя медицинского вуза. – № 7. – С.95-96.

Щербаков Г.И., Калягин А.Н., Калягин А.Н. Использование балльно-рейтинговой системы для стимуляции развития формировании профессиональных компетенций студентов во время проведения производственной практики. – № 7. – С.96-98.

МЕЖДУНАРОДНАЯ ИНТЕГРАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Амарсайхан Д., Отгонбаяр Д., Чинзонг Ч., Лхагвасурэн П. Тенденции в монгольском медицинском образовании. – № 7. – С.105.

Болорсайхан О., Цэден П. Исследование степени удовлетворенности студентов в Монгольском медицинском университете. – № 7. – С.105-107.

Демченко А.И., Заварзина Г.А. Особенности базовой подготовки по химии монгольских студентов. – № 7. – С.99-100.

Крупская Т.С., Зобнин Ю.В., Малов И.В. Международное сотрудничество как фактор формирования академической мобильности студентов. – № 7. – С.100-102.

Хлопенко Н.А., Шевченко Е.В., Нечаева В.Г., Зайцева Т.С. Об особенностях работы на подготовительном отделении с иностранными гражданами. – № 7. – С.103-104.

Шалина Т.И., Глобенко Г.М. Особенности преподавания анатомии человека для иностранных студентов. – № 7. – С.107-108.

РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА ОЦЕНКИ ЗНАНИЙ СТУДЕНТА И ЕГО ВНЕУЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Алексеева Н.Ю., Андриевская Т.Г. Результаты учебной деятельности студентов лечебного факультета с использованием балльно-рейтинговой системы на кафедре факультетской терапии Иркутского государственного медицинского университета. – № 7. – С.109-111.

Балабина Н.М. Эффективность балльно-рейтинговой системы оценки качества знаний студентов на кафедре по-

ликлинической терапии и общей врачебной практики. – № 7. – С.111-113.

Горяев Ю.А., Калягин А.Н., Казанцева Н.Ю., Осипов Н.В. Балльно-рейтинговая система оценки учебной деятельности студентов на клинической кафедре. – № 7. – С.113-114.

Доржиева З.В., Молоков В.Д., Артемьева И.А. Рейтинговая оценка производственной практики на кафедре терапевтической стоматологии. – № 7. – С.115-116.

Заварзина Г.А., Зюбр Т.П., Васильев И.Б. Особенности внедрения балльно-рейтинговой системы на фармацевтическом факультете Иркутского государственного медицинского университета. – № 7. – С.116-117.

Калиниченко А.Н., Наговицын С.Г., Шкатова Е.Ю., Усынина Н.И. Использование балльно-рейтинговой системы в оценке учебных достижений студентов. – № 7. – С.117-119.

Мартынович Н.Н., Крупская Т.С., Хасанова А.В. Кредитно-модульная система и возможности формирования клинического мышления в условиях обучения студентов выпускающей кафедры. – № 7. – С.119-121.

Подкорытов Ю.М., Вязьмин А.Я., Клюшников О.В. Балльно-рейтинговая оценка уровня компетентности студентов-стоматологов. – № 7. – С.121-122.

Семенова О.С., Шкавро Т.К. Рейтинговая система оценки знаний студента и его внеучебной работы. – № 7. – С.123-124.

Смолякова Л.Г., Давыдова А.В. Накопление компетенций студентом терапевтического профиля за период обучения в Иркутском государственном медицинском университете. – № 7. – С.124-126.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Виноградова А.В., Сергеева Н.Д., Федина Е.А. Подготовка врачей-интернов по специальности «Стоматология». – № 7. – С.127-128.

Голуб И.Е., Сорокина Л.В., Нетесин Е.С., Курьянов А.А. Проблемы последиplomного образования анестезиологов-реаниматологов. – № 7. – С.128-129.

Ефимова Н.В., Панков В.А. Опыт использования ролевых игр в постдипломном образовании врачей-гигиенистов. – № 7. – С.129-132.

Ленок Г.В., Меньшикова Л.В., Колесникова Е.Б. Подготовка врачей общей практики по проблеме ВИЧ-инфекции. – № 7. – С.132-135.

Лысенко И.В., Лебедев В.В. Интеграция профилактики ВИЧ/СПИДа в службу охраны репродуктивного здоровья: эффективность тренинговой методики при подготовке практикующих акушеров-гинекологов. – № 7. – С.135-137.

Одарева Е.В., Протопопова Н.В. Организация обучения ординаторов и врачей использованию эффективных технологий в акушерстве и гинекологии. – № 7. – С.142-143.

Оюнсүрэн Э., Батбаяр О., Энхтуяа Д., Амарсайхан Д., Лхагвасүрэн Ц. Потребность в элективных и обязательных занятиях в резидентуре Монгольского государственного медицинского университета. – № 7. – С.137-139.

Сосновская Е.В. Уровень подготовки врачей общей практики и участковых врачей терапевтов в различных регионах Западной Сибири. – № 7. – С.139-141.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

Воропаев А.В., Новоселов В.П. Оптимизация правового обеспечения оказания платных медицинских услуг в лечебно-профилактических учреждениях. Сообщение 2. – № 1. – С.139-141.

Исламов Ш.Э. Неблагоприятные исходы в медицинской практике. – № 4. – С.114-118.

Исламов Ш.Э. Пробелы при производстве комиссионных судебно-медицинских экспертиз по профессиональным правонарушениям медицинских работников. – № 5. – С.140-143.

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

Зобнин Ю.В., Блохина Н.Н., Калягин А.Н. Врач и писатель – Антон Павлович Чехов (к 150-летию со дня рождения). – № 4. – С.127-132.

Неделько Н.Ф. «Его испепелял талант...» (о жизни и смерти В.М. Шукшина). – № 2. – С.150-155.

Неделько Н.Ф. Распятый историей (о жизни и смерти А.В. Колчака). – № 8. – С.180-185.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

Андреевская Т.Г. Новое в нефрологии – IX Международный семинар по нефрологии «Неделя нефрологии в Москве». – № 5. – С.146-148.

Зобнин Ю.В. Посвящено 75-летию Института токсикологии. – № 5. – С.143-146.

Калягин А.Н., Визе-Хрипунова М.А., Прохорова Л.В. Образовательная программа по современным подходам к инфузионной гепатопротективной терапии «Белые ночи – Ремаскол» (23-24 июня 2010 г., Санкт-Петербург). – № 5. – С.148-149.

Репецкий О.В., Калягин А.Н. Третий пленарный форум Евразийско-Тихоокеанской университетской сети (Eurasia-Pacific Uninet), 15-18 октября 2010 года, Нанкин, Китай. – № 7. – С.144.

Савьяк Филипп, Зобнин Ю.В. Обсуждены актуальные проблемы гепатотоксичности. – № 5. – С.149-150.

Седов С.К., Зобнин Ю.В., Калинина О.Л. Обсуждены актуальные вопросы профессиональной патологии. – № 1. – С.141-142.

Субботина М.В. VIII Российский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». – № 2. – С.156-157.

РЕЦЕНЗИИ

Горяев Ю.А., Калягин А.Н. Рецензия на монографию Говорина А.В. «Некоронарогенные поражения миокарда» (Новосибирск: Наука, 2010). – № 5. – С.150-151.

Казанцева И.А. Рецензия на монографию Шапиро Н.А., Батороева Ю.К., Кислицыной Л.Ю. Цитологическая диагностика опухолей мягких тканей: Цветной атлас. – Т. 5. – М.: Репроцентр, 2009. – 210 с. – № 1. – С.142-143.

ЮБИЛЕИ

Борисов Виктор Александрович (к 70-летию со дня рождения). – № 4. – С.135-136.

Григорьев Евгений Георгиевич (к 60-летию со дня рождения). – № 2. – С.158-159.

Жигаев Геннадий Федорович (к 70-летию со дня рождения). – № 4. – С.133.

Макаров Олег Александрович (к 50-летию со дня рождения). – № 2. – С.159-160.

Малов Игорь Владимирович (к 50-летию со дня рождения). – № 1. – С.143-144.

Миролюбов Николай Николаевич (к 100-летию со дня рождения). – № 4. – С.134.

Шпрах В.В. (к 50-летию со дня рождения). – № 5. – С.151-152.

Содержание «Сибирского медицинского журнала» №№1-8, 2010 г. – № 8. – С.186-196.