

ISSN: 1815-7572

Иркутский государственный медицинский университет  
Красноярская государственная медицинская академия  
Бурятский государственный университет  
Монгольский государственный медицинский университет

---

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

---

**№ 1**

**январь**

**2007**

**ТОМ 68**

**Редакционная коллегия:**

Главный редактор А.А. Майборода

Зам. гл. редактора А.В. Щербатых  
Ю.В. Зобнин  
А.Н. Калягин

Члены редколлегии:

М.Д. Благодатский  
А.Д. Ботвинкин  
Ю.Н. Быков  
Г.М. Гайдаров  
Л.П. Игнатьева  
В.Г. Лалетин  
И.В. Малов  
С.Б. Пинский  
Л.А. Решетник  
Л.А. Усов

Отв. секретарь: С.И. Горшунова

---

Основан в 1994 г.

Иркутск

## **ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

«Сибирский медицинский журнал» издается Иркутским государственным медицинским университетом. Соучредителями научно-практического журнала при его создании в 1994 году были Алтайский и Красноярской медицинские институты, Иркутский территориальный фонд обязательного медицинского страхования и др. В настоящее время соучредителями журнала являются Красноярская государственная медицинская академия, 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», «Здоровье, вопросы организации здравоохранения», «Образ жизни, экология», «Лекарственные растения», «Случаи из практики», «Страницы истории науки и здравоохранения», «Лекции», «Педагогика», «Аспекты медицинского права и этики», «Основы духовной культуры», «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 и для научных работников и для практических врачей, и приглашают их к сотрудничеству.

В 2007 году стоимость публикации в журнале статьи объемом до 8 страниц — 520 руб., при превышении этого объема взимается плата 65 рублей за каждую последующую страницу. Стоимость годовой подписки на журнал в 2007 г. составляет 1700 руб. (с учетом НДС), одного номера — 220 руб. Почтовая рассылка номеров журнала осуществляется по предоплате или ил<sup>ю</sup> наложенным платежом.

Расчетный счет: ГРКЦ ГУ Банка России по Иркутской области г. Иркутск ИНН 3811022096 КПП 381101001 УФК Минфина России по Иркутской области (ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет Росздрава л/сч 06061437430 р/сч 40503810300001000001) БИК 042520001. Назначение платежа 06130201010010000130 доходы от издания «Сибирского медицинского журнала» оплата за подписку (публикацию статьи Ф.И.О.).

### **Наш адрес:**

664003, г. Иркутск, ул. Кр. Восстания, 1, Иркутский государственный медицинский университет, Редакция «Сибирского медицинского журнала».

Статьи, копии квитанций о приеме платежей и др. отправлять по адресу: 664046, г. Иркутск, а/я 62 Калягину Алексею Николаевичу.

**E-mail: [sibmedjur@mail.ru](mailto:sibmedjur@mail.ru)**

**Телефоны редакции:**

(3952) 708-661

(3952) 703-722

---

## **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

И.П. Артюхов	(Красноярск)
А.В. Говорин	(Чита)
С.М. Николаев	(Улан-Удэ)
С.В. Шойко	(Иркутск)

Рефераты статей «Сибирского медицинского журнала» публикуются в «Реферативном журнале ВИНТИ РАН» (серия «Медицина»), на сайте «Научной электронной библиотеки»

«Сибирский медицинский журнал» с 01.01.2007 г. входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук».

Территория распространения журнала — Российская Федерация, страны СНГ, зарубежные страны.

**Подписной индекс 73686 в каталоге «Почта России»**

## СОДЕРЖАНИЕ

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

<i>Миноранская Н.С.</i> Патогенетические и иммунологические особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов.....	5
<i>Решина И.В., Калягин А.Н.</i> Факторы риска прогрессирования хронического панкреатита.....	9

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Самойлова О.П.</i> Влияние комплексного лечения на перекисное окисление липидов и антиоксидантную активность плазмы крови и слюны у больных эрозивно-язвенной формой красного плоского лишая с поражением слизистой оболочки полости рта.....	13
<i>Цмайло В.М., Нестеров И.В., Григорьев Е.Г.</i> Сравнение результатов симптоматического хирургического лечения опухолевой толстокишечной непроходимости.....	15
<i>Шпрах В.В., Матвеева И.В., Спрейс И.Ф.</i> Ранние формы цереброваскулярной патологии у работников угледобывающей промышленности.....	18
<i>Лиханов И.Д., Целев В.Л.</i> Синдром системного воспалительного ответа у больных с перитонитом и возможности его коррекции.....	21
<i>Геллер Л.Н., Волкова А.В., Раднаев Г.Г.</i> Фармакоэкономическое обоснование рационального использования лекарственных средств при железодефицитной анемии у детей.....	23
<i>Семинский И.Ж., Филиппов Е.С., Шарова Т.В.</i> Генетические аспекты эндемического зоба у детей г. Иркутска.....	26
<i>Суханов А.В., Пикерский И.Э., Игнатов А.В., Серебренникова Е.Н., Меньшикова Л.В.</i> Информативность дыхательного уреазного Хелик <sup>®</sup> -теста в определении степени обсеменённости <i>Helicobacter pylori</i> и патологических изменений слизистой оболочки желудка. Сообщение 6. Сравнение с молекулярным методом.....	29
<i>Филиппов В.А., Горбачев В.И.</i> Применение экстракорпоральной антибиотикотерапии при холецистэктомии у больных пожилого и старческого возраста.....	32
<i>Иванова Л.А.</i> Влияние уровня гликемии на течение и прогноз острых коронарных синдромов у больных сахарным диабетом 2 типа.....	35
<i>Ишутин И.С., Клеменков С.В., Лесовская М.И., Спиридонова М.С., Кротова Т.К., Ишутин Е.И., Цыганова О.Б.</i> Гиперфункция фагоцитов при общей магнитотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	38
<i>Козиев М.П., Горбачева С.М.</i> Биохимические маркеры «золотого часа» при острой кровопотере.....	41
<i>Примак Н.Б.</i> Особенности клинического течения и рациональная этиотропная терапия урогенитального хламидиоза на фоне аэробного дисбиоза у женщин репродуктивного возраста.....	45
<i>Росиева Т.Л., Савченко А.А., Цхай В.Б.</i> Особенности состояния иммунного статуса и внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови после медицинского аборта при остром эндометрите.....	48
<i>Успенская Ю.А., Салмина А.Б.</i> Роль нарушений экспрессии коннексинов в развитии апоптоза клеток костного мозга при действии миелотоксического ксенобиотика.....	51
<i>Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Жаворонок Т.В., Кривоногов Н.Г., Дубоделов А.В., Петина Г.В., Стариков Ю.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А.</i> Дополнительные возможности в диагностике внебольничной пневмонии.....	54
<i>Шагун О.В.</i> Некоторые клинико-эпидемиологические и иммунологические аспекты течения диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.....	58
<i>Рукша Т.Г.</i> Экспрессия периферического бензодиазепинового рецептора и PCNA в клетках кожи модулируется ультрафиолетовым излучением.....	61
<i>Селицкая О.В., Клеменков С.А., Борисенко Н.А., Филимонова Л.А.</i> Применение пелоидотерапии в реабилитации больных хронической ишемической болезнью сердца сочетающейся с подагрой.....	63
<i>Лудченко О.Е., Лазаренко В.И., Новиков О.М.</i> Клинико-функциональные особенности состояния парного глаза у пациентов в период адаптации к монокулярному зрению после травмы глазного яблока.....	66

## ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

<i>Балабина Н.М., Чемякина Е.А.</i> Анализ эффективности госпитализации у больных артериальной гипертензией.....	69
<i>Еремина О.В.</i> Клиника и диагностика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией.....	70
<i>Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В.</i> Некоторые аспекты диагностики и лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза.....	72

<i>Геворкян А.А., Харазян А.Э.</i> Об изучении распространенности причин, приводящих к челюстно-лицевым дефектам.....	75
<i>Слесаренко С.С., Мещеряков В.Л., Амиров Э.В.</i> Способ дооперационной дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы.....	78

### **ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ**

<i>Спасова О.О., Доржиева З.В., Молоков В.Д., Хамнуева Л.Ю.</i> Роль гигиены полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа в развитии хронического генерализованного пародонтита.....	80
--	----

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ**

<i>Лоншакова К.С., Абгалдаева Е.А., Ажунова Т.А., Убашеева И.О., Разуваева Я.Г., Мوندодоева А.Г.</i> Нейропротекторное действие фитозекстракта «Нефрофит» при введении комплекса противотуберкулёзных препаратов в эксперименте.....	82
--	----

### **СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ**

<i>Андреев П.Ю., Вязьмин А.Я., Быченков О.В.</i> Методы диагностики и лечения больных с синдромом дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, имеющих сопутствующий хронический пародонтит.....	85
<i>Орлова Л.С., Малов И.В., Макарова С.В.</i> Случай сахарного диабета первого типа на фоне противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С.....	89

### **ЛЕКЦИИ**

<i>Калягин А.Н.</i> Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Методы немедикаментозной терапии (лекция 7).....	91
<i>Кулинский В.И.</i> Биохимические основы воспаления.....	95

### **СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

<i>Шевченко Е.В., Землякова С.А., Коржуев А.В.</i> Изотопный метод в медицине и физиологии на заре развития радиационной физики.....	102
--	-----

### **АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ**

<i>Воропаев А.В., Исаев Ю.С., Воропаева И.В., Протасевич А.А.</i> Обзор судебной практики по привлечению к уголовной ответственности медицинских работников за профессиональные правонарушения в Республике Бурятия.....	105
--	-----

### **ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ**

<i>Зобнин Ю.В.</i> 44-й Национальный конгресс Французского сообщества клинической токсикологии: «Urgences toxicologiques – Неотложная помощь в токсикологии».....	107
<i>Гайдаров Г.М., Ленский А.А.</i> Итоги I-го съезда организаторов здравоохранения иркутской области.....	110

### **ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

<i>Кулинский Владимир Ильич (к 75-летию со дня рождения).....</i>	111
---	-----

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© МИНОРАНСКАЯ Н.С. – 2007

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Н.С. Миноранская

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, зав. – к.м.н., доц. А.Н. Юрьев)

**Резюме.** В обзоре литературы рассматриваются основные аспекты патогенеза и иммуногенеза иксодовых клещевых боррелиозов с позиций современных научных знаний. Уделяется внимание описанию структурной организации боррелий, резистентности макроорганизма, изменений различных звеньев иммунной системы, механизмов персистенции боррелий в макроорганизме.

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз, патогенез, иммунная система, цитокины, лимфоциты.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ, син.: болезнь Лайма, системный клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз) – природно-очаговые трансмиссивные инфекции, характеризующиеся полиморфизмом клинической симптоматики с поражением наружных кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем, склонностью к хроническому рецидивирующему течению.

ИКБ распространены повсеместно, исключая Антарктиду. На территории России ареал распространения простирается от Балтийского до Тихоокеанского побережья. С каждым годом увеличивается рост заболеваемости: показатель заболеваемости ИКБ в нашей стране в 1994 году составил 2,7 на 100 тыс. населения, достигнув максимума в 2001 году – 7 случаев на 100 тыс. населения. Отмечена весенне-летняя сезонность заболеваемости; пик ее приходится на июль-август, что, согласно литературным данным, связано с активностью клеща *Ixodes persulcatus* – основного переносчика боррелий [3].

Особенностями клинического течения ИКБ являются высокий удельный вес безэритемных форм заболевания и микст-инфекции с клещевым энцефалитом. Ранняя диагностика этих вариантов клинического течения представляет особые затруднения вследствие отсутствия патогномоничной симптоматики. Чаще в период диссеминации ИКБ, когда возбудители заболевания наиболее уязвимы, и при микст-инфекции клиническая картина характеризуется поздним проявлением и полиморфизмом симптоматики, отсутствием типичных проявлений. Как следствие, часты хронические формы боррелиозов, приводящие к развитию необратимых патологических изменений, ведущих к инвалидности больных.

Высокую значимость боррелиозов для медицинской науки и практического здравоохранения определяют широкое распространение клещевых нейроинфекций, ежегодный рост заболеваемости, склонность к латентному и хроническому рецидивирующему течению ИКБ, высокая частота безэритемных форм заболевания, микст-инфекции с клещевым энцефалитом, отсутствие специфической профилактики, малая эффективность известных методов лечения ИКБ.

Структура возбудителей боррелиозов генетически неоднородна. В настоящее время выделяют более 10

геновидов, которые объединены в комплекс под названием *Borrelia burgdorferi sensu lato* [20]. От антигенной структуры возбудителей в определенной степени зависит патогенетическая и клиническая картина заболевания. В Европе известны три патогенных геновида: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* и *B. afzelii*. В США штаммы патогенных боррелий относятся к одному геновиду – *B. burgdorferi sensu stricto*, обладающему артритогенными свойствами. В России в основном циркулируют генотипы *B. garinii* (ассоциируются с поражением нервной системы) и *B. afzelii*, по-видимому, связанные с поражением кожи [34].

В структурной организации боррелий выделено более 100 белков. Выявлен ряд общих для всех боррелий белков, стимулирующих при заражении образование антител. Частота реагирования сывороток больных ИКБ с разными белками боррелий существенно различается. Предметом активного изучения в настоящее время являются липопротеины наружной мембраны (*outer surface lipoproteins* – Osp). Так, различия в структуре поверхностных мембранных белков OspA легли в основу серотипирования боррелий, а рекомбинантный белок OspA, стимулирующий образование протективных антител, используется для вакцинации против болезни Лайма в США.

До настоящего времени патогенез ИКБ недостаточно изучен. ИКБ, как типичные спирохетозы, имеют ряд клинико-патогенетических особенностей, присущих этому классу инфекционных заболеваний. Выступающая в качестве инфекционного агента, спирохета способна к длительной персистенции в макроорганизме, вследствие чего формируются хронические формы заболевания; характерна цикличность и вариабельность инфекционного процесса, протекающего в виде системного поражения органов [2,19,25,27,32,33,39].

Согласно общепринятому взгляду на течение боррелиозной инфекции, условно выделяют 3 стадии развития заболевания:

- 1 - стадия локальной инфекции;
- 2 - стадия диссеминации боррелий;
- 3 - стадия органнх поражений.

Однако, подобное разделение условно: заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую или миновать какую-либо, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей.

Это связано, по мнению некоторых авторов [10], с особенностями макроорганизма, низким иммунным ответом, дозой и патогенностью возбудителя.

Боррелии обитают в эпителии среднего отдела кишечника голодного клеща. При кровососании спирохеты размножаются, выходят в гемолимфу, отсюда — в слюнные железы и со слюной клеща попадают в кожу нового хозяина. Инфицирующие спирохеты экспрессируют декоринсвязывающий белок, посредством которого прикрепляются к протеогликанам. Не имеющие собственных протеаз, спирохеты утилизируют плазминоген-активаторную систему макроорганизма для деградации богатого фибриногеном экстрацеллюлярного матрикса. Это дает возможность микроорганизму «расплавлять» окружающие ткани, распространяться в коже и проникать в сосуды. Связывая неиммуногенные фибринолитические протеазы, боррелии реализуют новый механизм микробного патологического действия, который объясняет их способность к быстрой диссеминации [1].

При проникновении боррелий со слюной клеща в организм человека в месте входных ворот в некоторых случаях развивается комплекс воспалительно-аллергических изменений. Внешне это проявляется эритемой, нередко наблюдаются изменения со стороны регионарного лимфатического аппарата. Как правило, эритемная стадия заболевания не представляет определенных трудностей в диагностике ИКБ.

Множественные проявления ИКБ ассоциируются с наличием живых спирохет в тканях, при этом их количество не коррелирует с проявлениями и тяжестью болезни. Живые спирохеты связываются с поверхностью клеток организма человека, при активации которых высвобождаются медиаторы воспаления.

Боррелии взаимодействуют с многочисленными факторами специфической и неспецифической резистентности макроорганизма. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют цитокины, состав которых может быть определяющим в последующем течение инфекции и ее исходе, в восприимчивости или резистентности к болезни. На этой стадии цитокины определяют пути дифференцированного развития соответствующих субтипов Т-клеток, обладающих различным патогенетическим потенциалом [37,38]. Включение в процесс Т-клеток, синтезирующих широкий спектр биологически активных веществ, приводит к запуску каскада различных феноменов. На этом этапе взаимодействие иммуногенетических факторов, активация иммунокомпетентных клеток, формирование специфического иммунного ответа и аутоиммунных реакций, приводят либо к элиминации возбудителей, либо к дифференциации на различные клинико-патогенетические варианты инфекции.

Работами многих зарубежных исследователей [5,17,21,22,24,30,39,40] доказаны изменения различных звеньев иммунной системы при ИКБ. Реакция защиты начинается с фагоцитоза микроорганизмов и первичной воспалительной реакции. Активированные фагоциты секретируют цитокины с противовоспалительными (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  и пр.) и иммуностимулирующими (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- $\alpha$ ) эффектами.

ИЛ-1 участвует практически во всех этапах иммун-

ного ответа. ИЛ-1 активирует АРС и CD4-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. ИЛ-1 активирует цитотоксические CD8-лимфоциты и NK-клетки, участвует в регуляции продукции ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцит-макрофаг колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и других цитокинов. Активными ингибиторами продукции ИЛ-1 являются ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 и ФНО- $\alpha$ .

ИЛ-3 — полипотентный активатор гемопоэтических клеток. Иммуностимулирующий эффект ИЛ-3 изучен недостаточно. Его реализация возможна через стимуляцию NK-клеток.

ИЛ-6 регулирует дифференцировку В-лимфоцитов и усиливает антителообразование, индуцирует цитотоксичность клеток. ИЛ-6 обладает выраженными провоспалительными действиями, принимает участие в генерации LAK-клеток и защищает нейтрофилы от апоптоза, усиливая их цитотоксический потенциал. ИЛ-6 усиливает синтез С-реактивного белка (СРБ). СРБ, после связывания с фосфолипидами клетки, активирует субкомпонент системы комплемента, запуская процесс, аналогичный классическому пути активации комплемента. Дальнейшее формирование мембраноатакующего комплекса заканчивается лизисом инфицированной клетки. Ингибирование воспаления интерлейкином-6 может быть связано и с его способностью индуцировать секрецию антагониста рецептора ИЛ-1 $\beta$ .

ИЛ-8 продуцируется многими типами клеток и обладает выраженными провоспалительными свойствами. Основным биологическим эффектом ИЛ-8 является индукция хемотаксиса нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и других клеток системы иммунитета. ИЛ-8 усиливает ангиогенез *in vivo* и *in vitro*. ИЛ-12 — полипотентный активатор клеточного иммунитета. Он усиливает активность Т-киллеров, NK- и LAK-клеток. ИЛ-12 активирует цитотоксичность макрофагов. Важным свойством ИЛ-12 является усиление экспрессии FasL и индукция апоптоза. ИЛ-12 ингибирует ангиогенез. Антиангиогенное действие ИЛ-12 реализуется на уровне рецепторов протеинкиназ, адгезивных молекул, интегринов и других поверхностных структур.

ИЛ-15 по своим биологическим свойствам очень сходен с ИЛ-2 и во многом является его синергистом, в том числе, при индукции активности LAK-клеток. ИЛ-15 усиливает противовоспалительную активность Т-киллеров и NK-клеток, продукцию цитокинов CD4+ лимфоцитами и может проявлять себя как хемоаттрактант для Т-лимфоцитов.

Активация эндотелиоцитов сопровождается увеличением экспрессии на их мембранах белков типа ICAM-1 и VCAM-1 и адгезией нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. При сокращении активированного эндотелия межэндотелиальные щели расширяются, в них устремляются ранее фиксированные к эндотелию клетки; вокруг сосуда формируется первичное скопление моноцитов, которые превращаются в макрофаги будущей гранулемы. Макрофаги в очаге воспаления начинают вырабатывать медиаторы, привлекающие новые эффекторные клетки. Помимо цитокин-индуцирующей активации эндотелия, при воспалении возможна непосредственная его активация бактериальными клетками. Установлена способность поверхностных липоп-

ропейцев боррелий индуцировать экспрессию на активированном сосудистом эндотелии молекул адгезии — E-селектинов, ICAM-1 и VCAM-1. Поверхностные липопропейды боррелий также обладают хемотаксическими свойствами и способностью индуцировать секрецию монокинов.

В месте первоначального накопления боррелий подвергаются активному воздействию факторов иммунной защиты, теряют свою подвижность. В процессе фагоцитоза боррелий гибнут. Уменьшение количества микробных клеток сопровождается снижением интенсивности воспалительной реакции. Фрагменты лизированных микроорганизмов становятся доступными для иммунной системы, включаются специфические защитные механизмы. При адекватном иммунном ответе наступает полная элиминация возбудителя и выздоровление больного.

Установлено, что при незавершенном фагоцитозе и неадекватности специфических гуморальных механизмов защиты создаются условия для последующей персистенции боррелий [1,35].

Результаты исследований [1,3,7] свидетельствуют об отсутствии сдвигов в общем количестве лимфоцитов и их популяциях; однако прослеживается повышение активности системы комплемента, увеличение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и значительное повышение содержания IgA, тогда как показатели фагоцитоза не отклоняются от нормальных значений.

Результаты экспериментальных исследований показали, что аутоиммунный механизм не играет главной роли в патогенезе ИКБ. Иммунные комплексы, ранее считавшиеся медиаторами повреждения тканей, видимо, имеют значение только при длительно текущей хроническом специфическом артрите, трудно поддающемся антибактериальной терапии [23,24,26,29,31,36].

Доказано, что во все периоды болезни, по прошествии многих лет после заражения, можно обнаружить живых спирохет, в связи с чем лечение антибиотиками показано во всех стадиях. Этиотропное лечение в раннем периоде при мигрирующей эритеме способствует быстрому ее завершению и предупреждению развития поздних проявлений [3].

В стадию диссеминации боррелий наблюдается гематогенное и лимфогенное распространение возбудителя из первичного очага в другие участки кожи и во внутренние органы. Не исключается способность боррелий к прямой пенетрации через эндотелиальные клетки в просвет сосудов и гематогенной диссеминации. Распространение спирохет может происходить также лимфогенно и периневрально.

При этом отмечается возрастание активности Т-лимфоцитов *in vitro* на фитогемагглютинин при одновременном снижении их супрессорной функции [24,31] как результат активации иммунной защиты или формирования аутоиммунного воспаления. В то же время отсутствие изменений количества общих и активных Т-лимфоцитов во 2 и 3 стадиях считают показателем, свидетельствующим об отсутствии развития аутоиммунных реакций [24].

Фиксированные боррелии вызывают гиперактивацию иммунной системы, формируется избыточный клеточный и гуморальный ответ; происходит активация

Т-лимфоцитов с последующим повышением функциональной активности CD8-клеток, приводящим к истощению их популяции, системы комплемента и антител, состоянию относительного иммунодефицита.

Увеличение количества специфических IgM наблюдается на 3-6 неделе заболевания, а концентрация IgG в сыворотке крови обычно повышается постепенно с увеличением количества антигенов. Длительно сохраняющийся высокий уровень специфических IgM у части больных при ИКБ некоторые исследователи связывают с поражением функции Т-хелперных клеток, необходимых для переключения продуцирования IgM на IgG, что может быть обусловлено применением ранней антибактериальной терапии, ослабляющей переключение синтеза антител [21,39].

В начале заболевания лимфоциты и вырабатываемые ими специфические иммуноглобулины реагируют избирательно на отдельные поверхностные и цитоплазматические антигены боррелий. Основными иммуногенами в патогенезе ИКБ являются поверхностные белки боррелий OspC. По мере прогрессирования заболевания расширяется спектр антител к антигенам микробной клетки.

Циркулирующие иммунные комплексы, образованные в результате взаимодействия антител и антигенов боррелий, подвергаются лизису или элиминации клетками СМФ. Увеличение количества ЦИК в крови приводит к накоплению их в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде. ЦИК привлекает в ткани нейтрофилы, вырабатывающие цитокины, биологически активные вещества и ферменты, вызывающие местные воспалительные и дистрофические изменения в пораженных тканях и органах.

Частым клиническим проявлением ИКБ на различных патогенетических стадиях является поражение опорно-двигательного аппарата: развитие артритов, тендинитов, бурситов, миозитов и пр. В патогенезе артритов основополагающую роль играют липопропейды боррелий, стимулирующие секрецию ИЛ-1 клетками моноцитарно-макрофагального звена и цитотоксическими Т-лимфоцитами, в результате чего запускается синтез простагландинов и коллагеназы синовиальной ткани, и, как следствие, активация воспалительного процесса в суставах, резорбция костной и деструкция хрящевой ткани.

На стадии ранней диссеминации возможны элиминация боррелий и ЦИК, резидуальный метаморфоз патологического процесса и выздоровление.

До настоящего времени остается открытым вопрос о механизмах длительной персистенции возбудителя в организме больного. Способность возбудителей к внутриклеточному паразитированию обеспечивает возможность хронического течения болезни с поздними рецидивами и длительной (иногда более 10 лет) персистенцией боррелий в организме. Имеются сведения о внутриклеточной персистенции боррелий в фибробластах человека [28], а также неспособности фагоцитов элиминировать патогенные спирохеты [35]. В условиях иммунодефицитного состояния развиваются реактивно-аллергические реакции, активизируется аутоиммунный компонент воспаления, формируются стойкие дегенеративные и атрофические процессы в пораженных органах. Хроническое течение заболевания часто сопро-

вождается поражением нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной систем [27].

Таким образом, со стороны макроорганизма причинами хронизации боррелиозной инфекции является неадекватный иммунный ответ: слабость механизмов формирования специфического иммунного ответа и

склонность к образованию аутоантител к собственным тканям. Основными свойствами боррелий, способствующими их персистенции, являются значительная резистентность к воздействию системы комплемента и антигенная изменчивость.

## PATHOGENETIC AND IMMUNOLOGIC PECULIARITUS OF IXODID NICR-BOTH BORRELIOSIS

N.S. Minoranskaya

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The review of literature deals with the main aspects of pathogenesis and immunogenesis of Ixodid Nicr-born Borreliosis in view of modern scientific achievements. Much attention is paid to the description of borrelia structural organization macroorganisms resistance, changes in different chains of immune system, mechanisms of borrelia persistence in macroorganism.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Ананьева Л.П., Скрипникова И.А., Баркова В.Г. и др.* Клинические и серологические проявления Лаймской болезни в России // Тер. арх. — 1995. — № 1. — С.32-36.
2. *Ананьева Л.П., Деконенко Е.П.* Поражение суставов при болезни Лайма // Сов. мед. — 1988. — № 5. — С.46-49.
3. *Воробьева Н.Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
4. *Воробьева Н.Н., Оленева А.Г.* Роль аллергического компонента в патогенезе клещевой эритемы // Вопросы инфекционной патологии на Западном Урале: Тез. докл. науч. конф. — Пермь, 1980. — С.24-25.
5. *Кетинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А.* Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
6. *Коренберг Э.И.* Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России // Клещевые боррелиозы: Матер. науч.-практ. конф. — Ижевск, 2002. — С.165-172.
7. *Коренберг Э.И.* Инфекции группы Лайм-боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. — 1996. — № 3. — С.14-18.
8. *Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С.* Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб.: Фолиант, 2000. — 160 с.
9. *Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С.* Клинико-эпидемиологические аспекты болезни Лайма // Клиническая медицина и нейрофизиология. — 1998. — № 34. — С.47-55.
10. *Лукашова Л.В., Лепехин А.В., Жукова Н.Г. и др.* Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика): Учебно-метод. пособие для врачей, ординаторов, интернов и студентов. — Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. — 74 с.
11. *Макаренко Л.А., Кудрина М.И., Побединская И.Н.* Состояние иммунной системы при болезни Лайма // Рос. журнал кожных и венерических болезней. — 2002. — № 3. — С.9-11.
12. *Михеев Н.А.* Динамика показателей клеточного иммунитета у больных вторичным рецидивным и ранним скрытым сифилисом в процессе специфической терапии в сочетании с различными методами иммунокоррекции: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1985. — 20 с.
13. *Петров Р.В.* Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976. — 326 с.
14. *Петров Р.В.* Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
15. *Петров Р.В., Манько В.М., Сидорович И.Г.* Взаимодействие клеток лимфоидных тканей в иммуногенезе // Журн. микробиологии. — 1971. — № 2. — С.3-4.
16. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Манько В.М., Михайлова А.А.* Контроль и регуляция иммунного ответа. — Л.: Медицина, 1981. — 311 с.
17. *Пукевич-Диамант Я.С.* Некоторые итоги изучения патогенеза и патофизиологии лептоспирозного инфекционного процесса и его клинических проявлений // Журн. микробиол. — 1996. — № 1. — С.100-104.
18. *Ройд А., Бростофф Д.Ж., Меил Д.* Иммунология / Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
19. *Asbrink E., Hövmark A.* Early and Late Cutaneous Manifestations in Ixodes-borne Borreliosis (Erythema Migrans Borreliosis, Lyme Borreliosis) // Lyme Disease and Related Disorders / Ed. by Benach J.L. and Bosler E.M. — New York, 1988. — Vol. 539. — P.4-15.
20. *Baranton G., Postic D., Saint Girons I. et al.* Delineation of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia galinii* sp. nov., and *Groip VS 461* associated with Lyme Borreliosis // Int. J. System. Bacter. — 1992. — Vol. 42, № 3. — P.378-383.
21. *Berardi V.P., Weeks K.E., Steere A.S.* Serodiagnosis of early Lyme disease: Analyses of IgG and IgM antibody responses by using an antibody capture enzyme immunoassay // J. Infect. Dis. — 1988. — Vol. 138. — P.754-760.
22. *Dattwyler R.J., Volkman D.J., Luft B.J. et al.* Dissociation of specific T in B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi* // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P.1441-1446.
23. *Dattwyler R.J., Volkman D.J., Luft B.J. et al.* Specific Immune Responses in Lyme Borreliosis // Lyme Disease and Related Disorders / Ed. by Benach J.L. and Bosler E.M. — New York, 1988. — Vol. 539. — P.93-102.
24. *Doutlik S., Kucera V., Vasek Z. et al.* Immunologiska studie Lymeske Borreliezy // Cas. Lek. Ces. — 1989. — № 128. — S.577-581.
25. *Duray P.H.* Clinical Pathologic Correlations of Lyme Disease. Reviews of Infections Disease. — 1989. — Vol. 11. — Suppl. 6. — P.1487-1493.
26. *Johnson R.C.* Lyme Disease—past, present and future // In: Advances in Lyme Borreliosis Research. In: Proc. of the VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Ens. Cevenini R., Sambri V., and La Placa M. — Bologna: Soc. Edit. Esculapio, 1994. — P.1-6.
27. *Johnson Russel C.* Lyme Borreliosis a disease that has come into its own // Laboratory management. — 1987. — P.34-40.
28. *Klemptner M.S., Noving R., Peacocke M. et al.* Invasion of Human skin fibroblasts by the Lyme Disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* // Program and Abstr. of V Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. Arlington, USA. — 1992. — № 164.
29. *Meyerhoff J.* Lyme Disease // Amer. J. Med. — 1983. — Vol. 75. — P.663-670.
30. *Moffat C.M., Sigal L.H., Stere A.C. et al.* Cellular Immune Findings in Lyme Disease. Correlation with Serum IgM and Disease Activity // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 77. — P.625-632.
31. *Moffat C.M., Sigal L.H., Stere A.C. et al.* Cellular Immune Findings in Lyme Disease. Correlation with Serum IgM and Disease Activity // Amer. J. Med. — 1984. — Vol. 77. — P.625-632.
32. *Pachner A.R.* Borrelia burgdorferi in the Nervous System: The New «Great Imitator» // Lyme Disease and Related Disorders / Ed. by Benach J.L. and Bosler E.M. — New York, 1988. — Vol. 539. — P.56-61.
33. *Pavia Charles S.* Overview of the Pathogenic Spirochetes // J. Spirichetal and Tick-Borne Diseas. — 1994. — Vol. 1, № 1. — P.3-11.
34. *Postic D., Belfaiza J., Isogai E. et al.* A new genomic species in *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolated from Japanese ticks // Res. Microbiol. — 1993. — Vol. 144. — P.467-473.
35. *Rittingh M., Krause A., Haupt N., Schable U.T. et al.* Colling phagocytosis in the prefeetal phagocytic mechanism for *Borrelia burgdorferi* // Program and Abstr. of V Intern. Conf. on Lyme Borreliosis. — Arlington, USA., 1992. — № 112.
36. *Schutzer S.E., Coyle P.K., Belman A.L. et al.* Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease // Lancet. — 1990. — Vol. 335. — P.312-315.
37. *Stanek G., Klein J., Butter R., Glogar D.* Borrelia burgdorferi as Etiologic Agent in Chronic Heart Failure ? // Scand. J. Infect. Dis. — 1991. — Suppl. 77. — P.85-87.
38. *Stanek G., Klein J., Butter R., Glogar D.* Isolation of *Borrelia burgdorferi* from the myocardium of a patient with long-standing cardiomyopathy // Reprinted from the New England J. of Medicine. — 1990. — Vol. 322. — P.249-252.
39. *Steere A.C., Grodzicki R.L., Kornblatt A.N. et al.* The spirochetal etiology of Lyme Disease // New Engl. J. Med. — 1983. — Vol. 308. — P.733-740.



© РЕШИНА И.В., КАЛЯГИН А.Н. — 2007

## ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

И.В. Решина, А.Н. Калягин

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

**Резюме.** В статье представлены литературные данные по проблемам возможных экзо- и эндогенных факторов, обуславливающих прогрессирование хронического панкреатита.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, прогноз, факторы прогрессирования.

Термином хронический панкреатит (ХП) обозначается группа хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов, замещением их фиброзной тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист, конкрементов с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функции железы [6].

В структуре заболеваемости органов пищеварения ХП составляет 5,1-9,0%, а в общей клинической практике — 0,2-0,6%. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ХП более чем в 2 раза. В России отмечается более интенсивный рост заболеваемости ХП как среди взрослого, так и среди детского населения [1,3,6].

Среди факторов, влияющих на возникновение и прогрессирование ХП, условно можно выделить эндогенные и экзогенные факторы [1,25, 33,42,47]. К первой группе можно отнести наследственные и генетические факторы: недостаточность альфа1-антитрипсина, мутации генов, тип наследования, снижение концентрации литостатина и др.; а так же выработка аутоантител, действие провоспалительных медиаторов и цитокинов, метаболические нарушения и гормональные сдвиги, заболевания гепатодуоденальной зоны, гиперацидные состояния и др. К экзогенным факторам относят: злоупотребление алкоголем, курение табака, погрешности в диете, прием некоторых лекарственных препаратов, воздействия токсинов, действие стрессовых факторов и др.

Отдельно выделяют такие факторы прогрессирования и хронизации: как последствия перенесенного острого панкреатита, не регулярный прием профилактических лекарственных препаратов и др. [1,3,17,22,23,25, 42,47]. Не всегда фактор, явившийся индуктором заболевания, является прогностически значимым. Ни для кого не секрет, что образ жизни и среда влияют в развитии тех или иных заболеваний куда большую роль, чем генетические предпосылки [7,8, 25,42,47].

Наследственно-обусловленный ХП составляет 5% от всех форм. Заболевание чаще начинается в детском возрасте и имеет непрерывно прогрессирующее течение, с периодическими обострениями, и приводит к необра-

тимым морфологическим изменениям в паренхиме органа [7,8, 25,42,47].

D. Whitercomb и L. Bodic, ссылаясь на генную теорию наследственного ХП, высказали предположение о механизме развития и прогрессирования данной формы ХП — устойчивость молекул трипсина к гидролизу, доказали, что рецидивы обусловлены активацией большого количества трипсина, по сравнению с тем, которое может блокировать панкреатический ингибитор трипсина [47].

Панкреатический секреторный ингибитор трипсина (унифицированное название — serine protease inhibitor, Kazal type 1; SPINK1) — это пептид, обладающий специфической способностью ингибировать трипсин путем блокирования его активного центра, SPINK1 в состоянии ингибировать около 20% всего количества трипсина [1, 47]. Средовые факторы: употребление алкоголя, курение, несбалансированность диеты, а так же наличие сопутствующих заболеваний органов пищеварения ухудшают прогноз при наследственном ХП. Этим можно объяснить тот факт, что клиническая манифестация наследственного ХП чаще всего возникает в 3-10 лет, а в возрасте 20-25 лет наблюдается второй пик, что чаще всего связано началом регулярного употребления алкоголя [8,42].

Мутация гена катионного трипсиногена. Катионный трипсиноген, являясь предшественником трипсина, играет ключевую роль в гидролизе пищевых белков, а также в активации всех остальных пищеварительных ферментов, синтезируемых в неактивной форме. Преждевременная активация трипсиногена в ПЖ запускает каскад активации других ферментов и приводит к самоперевариванию ткани поджелудочной железы, являющемуся основным патогенетическим механизмом острого панкреатита. Рецидивирующие атаки острого панкреатита со временем приводят к развитию ХП. Существуют два основных физиологических механизма, предотвращающих преждевременную активацию трипсина: инактивация секреторным панкреатическим ингибитором трипсина и аутолиз [35].

На рубеже 90-х годов прошлого века был открыт белок панкреатических камней — литостатин. Его обнаруживали в панкреатическом соке больных, главным образом алкогольным ХП, по мере прогрессирования ХП уровень литостатина снижается и это обуславливает развитие конкрементов в протоках, кальцификацию

ткани ПЖ [9,19,40]. Однако существует и другая точка зрения – алкоголь и его метаболиты ингибируют синтез литостатина, тем самым, уменьшая его количество [15]. Белки, подобные литостатину, обнаруживаются в слюне, в моче, при чем при калькулёзном ХП их концентрация оказывается повышенной [36].

В последнее время появилось большое количество публикаций, посвященных роли свободнорадикального окисления и окислительного стресса в патогенезе панкреатита. При этом в ПЖ персистирует воспаление, постепенно противовоспалительные факторы снижаются, экссудативные процессы воспаления сменяются пролиферативными, что в конечном итоге приводит к формированию фиброза ПЖ. Принимая во внимание тот факт, что действие NO усиливается в условиях гипоксии, можно считать прогностически значимым для обострений и прогрессирования ХП любые средовые влияния, прежде всего те, которые приводят к снижению защитных сил организма [33, 34,48].

Еще сначала 50-х годов XX в. высказывались мнения об аутоиммунных механизмах, влияющих на прогрессирование ХП [23,28]. Специфичным для аутоиммунного ХП (АИХП) считается обнаружение антител к карбоангидразе I и II, кроме того, могут обнаруживаться различные органонеспецифические антитела (анти-нуклеарные, анимитохондриальные, антигладкомышечные, антинейтрофильные) [23, 32]. АИХП может быть изолированным либо наблюдаться в ассоциации с синдромом Шегрена, первичным билиарным циррозом печени, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом либо другими аутоиммунными заболеваниями [1]. При этом имеет место тесная взаимосвязь прогрессирования одного заболевания и утяжеление течения другого. Имеется косвенная взаимосвязь прогрессирования АИХП с прогрессированием некоторых вирусных инфекций, в первую очередь с прогрессированием хронического вирусного гепатита С и G [23]. АИХП по мере прогрессирования приводит к редукции ткани ПЖ, распространенным иррегулярным сужениям главного панкреатического протока, прогрессирующему фиброзу и мононуклеарной инфильтрации ткани ПЖ, что в конечном итоге обуславливает развитие выраженной сначала внешнесекреторной, а позднее и внутрисекреторной недостаточности органа [28].

Основанием для причисления гиперкальциемии к факторам, влияющим на прогноз и течение ХП, послужили наблюдения, демонстрирующие нередкое развитие заболевания или его утяжеление у лиц, страдающих гиперпаратиреозом [21,30].

Гиперлипидемия (в частности, гипертриглицеридемия) является признанным этиологическим фактором острого панкреатита, риск которого повышается при увеличении уровня триглицеридов свыше 1000 мг/дл [30]. Что касается гиперлипидемии как этиологического фактора ХП, имеющиеся в настоящее время данные противоречивы. Обобщая их, можно заключить, что, вероятно, ХП может развиваться в случаях тяжелой длительной плохо контролируемой гиперлипидемии, что, однако, случается достаточно редко, в то время как прогрессирование уже имеющегося ХП происходит более быстрыми темпами, или зачастую заболевание приобретает более тяжелое течение [30].

Интенсивная длительная боль является основным

симптомом ХП, однако с патофизиологической точки зрения боль запускает механизмы воспалительной реакции, утяжеляет морфологические изменения в ПЖ, и тем самым некупирующийся приступ боли можно рассматривать как фактор прогрессирования заболевания [30,31].

Целый ряд доказательных научных исследований показали прямую корреляционную зависимость возникновения обострений ХП, его течения от состояния желудочной секреции. В условиях гиперацидного состояния более быстро развивается фиброзирование ПЖ [1]. Доказана так же лечебная эффективность применения антисекреторных препаратов с целью купирования приступов ХП [4,5,26]. Серьезную роль в развитии ХП играет также и наличие билиарно-панкреатического рефлюкса. Этот патологический феномен провоцирует воспалительный процесс в железе, сопровождающийся повышением фактора некроза опухоли-альфа в 14,2 раза в сравнении с контрольной группой без рефлюкса, приводит к латентному прогрессированию болезни и частым рецидивам [14].

У пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью, наблюдается увеличение частоты развития как острого, так и ХП, учащение рецидивов ХП. В одном из исследований морфологические изменения ПЖ были обнаружены у 20,6% пациентов, страдающих почечной недостаточностью против, 4,7% – в контрольной группе. Существуют данные, свидетельствующие о том, что в поражении ПЖ играет роль не только прямое действие уремических токсинов, но также наблюдающиеся при почечной недостаточности изменения в профиле гастроинтестинальных гормонов, а также изменения секреции бикарбонатов и протеинов [29].

*Pancreas divisum* представляет собой аномалию развития ПЖ, обусловленную нарушением слияния дорсального и вентрального панкреатических зачатков. Результатом этого является раздельное дренирование двух частей ПЖ: вентральная часть головки дренируется коротким вирсунговым протоком, открывающимся на большом дуоденальном соске, а секрет от дорсальной части головки, а также тела и хвоста, оттекает через санториниев проток и малый дуоденальный сосок. *Pancreas divisum* встречается у 5-10% населения и в большинстве случаев не проявляется клинически [46]. В то же время имеется немало наблюдений, демонстрирующих ассоциацию между этой аномалией и острым рецидивирующим либо ХП. Предполагается, что в ряде случаев при выраженной стимуляции секреции ПЖ небольшие размеры малого дуоденального соска не позволяют обеспечить адекватный отток секрета от большей части ПЖ, то есть возникает относительный стеноз, сопровождающийся повышением давления в панкреатическом протоке, что, вероятно, и лежит в основе развития панкреатита [45]. Возможность такого патогенетического механизма подтверждается улучшением состояния пациентов после проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии малого дуоденального соска [46].

Дисфункция сфинктера Одди (ДСО) – это доброкачественная некалькулезная обструкция тока желчи или панкреатического секрета на уровне сфинктера Одди [21]. Пациентов с ДСО можно разделить на две группы: 1) со стенозом сфинктера, 2) с нарушением дви-

гательной активности сфинктера. В обоих случаях результатом является внутрипротоковая гипертензия, обуславливающая появление таких симптомов как абдоминальная боль, расширение общего жёлчного протока, гиперферментемия, а также клинических признаков панкреатита. Имеются основания полагать, что ДСО является одной из основных причин идиопатического острого и хронического рецидивирующего панкреатита. Причем нарастание внутрипротоковой гипертензии приводит к прогрессированию ХП [45].

Злоупотребление алкоголем является ведущим этиологическим фактором ХП, а так же ведущим фактором прогрессирувания, на долю которого приходится 55-80% всех случаев [17]. Клинические признаки алкогольного ХП появляются обычно в возрасте 35-45 лет. Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Интервал от начала систематического употребления алкоголя до клинической манифестации ХП составляет обычно более 10 лет (11-8 у женщин и 18-11 у мужчин), при этом средняя суточная доза алкоголя достигает, как правило, 100-200 г этанола [9,43,44]. Для развития алкогольного ХП не имеет значения вид алкогольного напитка. Решающим является абсолютное количество этанола, обладающего токсическим действием. Установлено, что существует линейная корреляция между суммарным количеством принятого алкоголя и относительным риском развития ХП, а в дальнейшем риском рецидивов [17,44]. Имеются данные, что у лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития и обострения ХП повышен в 11 раз по сравнению с непьющими [43]. Однако определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, не удалось, что указывает на различную индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП. Это подтверждает и тот факт, что только у 5-10% алкоголиков развивается клинически манифестное поражение ПЖ. В качестве возможных ко-факторов, усиливающих токсический эффект этанола, обсуждаются высококалорийная богатая белком диета с очень высоким или очень низким содержанием жира, никотин, дефицит витаминов и микроэлементов (меди, селена), нарушение обмена кальция [11,17,43,44]. Существует также мнение, что сам алкоголь является лишь ко-фактором, способствующим развитию ХП у восприимчивых лиц, имеющих генетическую предрасположенность [47]. Так, в некоторых исследованиях было показано, что у лиц, страдающих алкогольным ХП, чаще, чем в контроле, встречаются мутации генов CFTR и SPINK1. В качестве возможных «кандидатов» изучались и другие гены, однако на сегодняшний день пока не представляется возможным окончательно определить, что же является генетической основой алкогольного ХП [47].

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что у курящих повышен риск развития и более тяжелого течения ХП, причем степень риска нарастает с увеличением количества выкуренных сигарет [35,43]. Точный механизм воздействия табака на ПЖ неизвестен, однако существуют данные, что курение приводит к снижению секреции бикарбонатов ПЖ, а также способствует снижению трипсин-ингибирующей способ-

ности сыворотки и уровня альфа1-антитрипсина. Таким образом, в настоящее время курение табака признано независимым фактором риска ХП [18,21,35].

На тяжесть обострений ХП влияет уровень психологических нарушений: личностной тревожности и депрессии. Чем он выше, тем выше субъективное восприятие боли, выше степень тяжести процесса [12].

Некоторые лекарственные препараты: тиазидные диуретики, тетрациклин, сульфаниламиды, эстрогены, азатиоприн, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа и др. могут выступать пусковым моментом ХП. Существует так же мнение, что данные лекарственные препараты могут усугубить течение ХП любой этиологии [21,23,44]. Данные о взаимосвязи ХП с употреблением медикаментов немногочисленны.

Любые факторы, приводящие к прогрессированию ХП, рано или поздно приводят к возникновению внешнесекреторной недостаточности ПЖ, синдрому мальабсорбции и трофологической недостаточности; упорные поносы с обильным жидким стулом вызывают дегидратацию больного, закономерно развиваются дисбиотические нарушения, усугубляющие течение основного заболевания [31,37]. Проводились исследования факторов формирования внешнесекреторной недостаточности ПЖ, установлено, что к числу таковых относятся длительность ХП, частота эпизодов обострений ХП или острого панкреатита, употребление алкоголя, не отмечено влияние таких факторов, как возраст, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания, вегетативная дисфункция и психоэмоциональное состояние [10]. Чаще всего при развитии внешнесекреторной недостаточности назначаются полиферментативные препараты с заместительной целью, но в большинстве случаев в неадекватной дозировке [37,41], которые больные еще и не всегда регулярно принимают, тем самым еще более усугубляя течение ХП. Отмечено, что ингибиторы протонной помпы не влияли на выраженность внешнесекреторной функции ПЖ, а соматостатин и его аналоги приводили к её торможению и развитию недостаточности [10].

В отношении погрешностей в диете существует двоякая точка зрения. Одни авторы приводят доказательные данные о том, что риск обострений ХП в значительной степени увеличивается при частом употреблении жирной, острой пищи, что данные погрешности в диете являются прогностически неблагоприятным фактором риска [24,28]. На основании других исследований базируется вывод, обострения ХП, тяжесть его течения зависят от длительности соблюдения диеты с ограничением животных жиров и белков, как пример приводится особая форма ХП – тропический панкреатит [21, 30].

При ХП, в отличие от некоторых других заболеваний, отсутствуют какие-либо общепринятые прогностические критерии. Точных доказательств о роли того или иного фактора прогрессирувания ХП в изолированном виде практически нет.

Множество различных факторов риска и прогрессирувания ХП, несоответствие мнений о значимости тех или иных факторов, частое наличие сопутствующих состояний говорит о том, что данная тема широко открыта для обсуждения.

## THE RISK FACTORS INFLUENCING PROGRESSING OF CHRONIC PANCREATITIS

I.V. Reshina, A.N. Kalyagin

(Irkutsk State Medical University, MUSES «Clinical hospital № 1 Irkutsk»)

In the article the literary data on the problems of possible exo-and endogenic the factors causing progressing of chronic pancreatitis is presented.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буклис Э.Р. Патологические основы болезней поджелудочной железы и секреции желудка // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — №4. — С.60-64.
2. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Маркелова Н.М. и др. Роль иммунологических нарушений при остром деструктивном панкреатите // Сиб. мед. журн. — 2005. — № 1. — С.5-7.
3. Губергриц Н.Б., Христинич Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
4. Калыгин А.Н. Подходы к антисекреторной терапии хронического панкреатита // Сиб. журнал гастроэнтерол. и гепатол. — 2004. — № 18. — С.149-151.
5. Калыгин А.Н., Решина И.В., Рожанский А.А., Куликова О.Н. Эффективность перорального применения ингибиторов протонной помпы в лечении обострений хронического панкреатита // IV Восточно-Сибирская гастроэнтеролог. конф. «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». — Абакан, 2004. — С.44-48.
6. Маев И.В. Хронический панкреатит: Алгоритмы диагностики и лечебной тактики. — М.: ГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2006. — С.5-10.
7. Маев И.В. Наследственный панкреатит // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 1. — С.20-25.
8. Маев И.В. Наследственные болезни поджелудочной железы // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 4. — С.20-27.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 5. — С.4-10.
10. Осипенко М.Ф., Венжина Ю.Ю. Факторы риска формирования внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Материалы XI Российской гастроэнтеролог. недели // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 5. Прилож. № 26. — С.63.
11. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Механизмы формирования функциональной несостоятельности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом алкогольного генеза // Материалы XI Российской гастроэнтеролог. недели // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 5. Прилож. № 26. — С.63.
12. Решина И.В., Калыгин А.Н. Психосоматические соотношения у больных хроническим панкреатитом // Материалы II межрегиональной конфер. «Психосоматические и соматоформные расстройства в терапевтической практике» / Под ред. Ф.И. Белялова. — Иркутск, 2006. — С.52-53.
13. Робинсон М.В., Труфакин В.А. Апоптоз и цитокины // Успехи современной биологии. — 1999. — Т. 119, № 4. — С.359-367.
14. Ширинская Н.В., Долгих Т.И., Ахмедов В.А., Вторушин И.Я. Профиль ФНО-альфа у пациентов с хроническим рецидивирующим панкреатитом при наличии билиарно-панкреатического рефлюкса // Сиб. журнал гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 16, 17. — С.62-63.
15. Addadi L., Weiner S. Interaction between acidic proteins and crystal: stereochemical requirements in biomineralization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1985. — Vol. 82. — P.4110-4114.
16. Aithal G.P., Breslin N.P., Gumustop B. et al. High Serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // New. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P.147-148.
17. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 111. — P.224-231.
18. Bimmler D., Frisk T.W., Scheele G.A. et al. High-level secretion of native rat pancreatic lithostathine in a baculovirus expression system // Pancreas. — 1995. — Vol. 11. — P.63-76.
19. Bimmler D., Craf R., Scheele G.A., Frick T.W. et al. Baculovirus expressed rat lithostathine is a calcium carbonate crystal inhibitor: its N-terminal undecapeptide dispays no crystal inhibitor activity // Pancreas. — 1995. — Vol. 11. — P.421.
20. Bimmler D., Craf R., Scheele G.A., Frick T.W. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P.3073-3082.
21. Bornman P.C., Beckingham J.J. Chronic pancreatitis // BMJ. — 2001. — Vol. 322. — P.660-663.
22. Cavallini G., Bovo P., Bianhini E. et al. Lithostathine messenger RNA expression in different types of chronic pancreatitis // Mol. Cell. Biochem. — 1998. — Vol. 185. — P.147-152.
23. Cavallini G., Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: A concealed relationship // Jop. J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P.61-63.
24. Chebli J.M., de Souza A.F. et al. Hyperlipemic pancreatitis: clinical course // Arq. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 36. — P.4-9.
25. Cohn J.A. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.653-658.
26. DiMagno E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, № 3. — P.477-486.
27. Drenth J.P.H., te Morsche R., Jansen J.B.M.J. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // Gut. — 2002. — Vol.50. — P.687-692.
28. Ectors N., Maillet B., Aerts R. et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // Gut. — 1997. — Vol. 41. — P.263-267.
29. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P.682-707.
30. Foitzik Th., Buhr H.J. Neue Aspekte in der Pathophysiologie der chronischen Pankreatitis // Chirurg. — 1997. — Bd 68. — S.855-864.
31. Hardt P.D., Bretz L., Krauss A. et al. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis // Dig. Dis. Sci. — 2001. — Vol. 46. — P.536-539.
32. Koga J., Yamaduchi K., Sugitani A. et al. Autoimmune pancreatitis starting as a localized form // J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, № 2. — P.133-137.
33. Konturek S.J., Bilski J., Konturek R.K. et al. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 104. — P.896-902.
34. Konturek S.J., Szlachcic A., Dembinski A. et al. Nitric oxide in pancreatic secretion and hormone-induced pancreatitis in rats // Int. J. Pancreatol. — 1994. — Vol. 15. — P.19-28.
35. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan // Pancreas. — 2000. — Vol. 21. — P.109-114.
36. Lovanna J., Frigerio J.M., Dusetti N. et al. Lithostathine, an inhibitor of CaCo<sub>2</sub> crystal growth in pancreatic juice induces bacterial aggregation // Pancreas. — 1993. — Vol. 8. — P.597-601.
37. Meyer J.H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al. Human postprandial gastric emptying of 1-3 millimeter spheres // Gastroenterology. — 1988. — Vol. 94. — P.1315-1325.
38. Muscat J.E., Harris R.E., Halli N.J. Cigarette smoking and plasma cholesterol // Am. Hart. J. — 1991. — Vol. 121, № 1. — P.141-147.
39. Nishimori I., Kamakura M., Fujikawa-Adachi K. et al. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P.259-263.
40. Paland L., Lallemand J.Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 4, № 2. — P.92-103.
41. Pounder R.E. Pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy // Side Effect of Drug Annual 20 / Ed. J.K. Aronson — 1997. — Chapter 36. — P.322.
42. Sharer N. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // New Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P.645-652.
43. Talamini G., Bassi C. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P.1301-1311.
44. Tandon R.K., Sato N., Gard P.K. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2002. — Vol. 17. — P.508-518.
45. Testoni P.A. Aetiologies of Recurrent Acute Pancreatitis: Acute or Chronic Relapsing Disease? // JOP. J. Pancreas (Online). — 2001. — Vol. 2. — P.357-367.
46. Varshney S., Johnson C.D. Pancreas divisum // Int. J. Pancreatol. — 1999. — Vol. 25. — P.135-141.
47. Whitcomb D. et al. Hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110. — P.253-263.
48. Wren R.W., Curri M.G., Herman L.E. Nitric oxide participates in the regulation of pancreatic acinar cell secretion // Life Sci. — 1994. — Vol. 55 — P.511-518.

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© САМОЙЛОВА О.П. – 2007

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ И СЛЮНЫ У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННОЙ ФОРМОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

О.П. Самойлова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Д. Молоков)

**Резюме.** Исследованы уровни перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови и слюны у 80 женщин в возрасте от 31 до 64 лет с красным плоским лишаем (КПЛ) эрозивно-язвенной формой слизистой оболочки полости рта (СОПР) и в контрольной группе здоровых лиц, сопоставимой по возрасту. Установлено, что у больных КПЛ СОПР наблюдается повышение процессов ПОЛ и АОА в плазме крови ( $p < 0,05$ ) и снижение показателя уровня ПОЛ ( $p < 0,001$ ) в слюне по сравнению со здоровыми лицами. Принятые на лечение больные КПЛ были разделены на две группы по 40 человек. В группе клинического сравнения проводилась монотерапия: на эрозивно-язвенную поверхность СОПР больным КПЛ использовали аппликации солкосерила. В группе клинического наблюдения использовали лекарственную композицию в виде геля. Одновременно больным назначалось комплексное лечение. Было установлено, что назначение препаратов с антиоксидантным механизмом действия приводит к нормализации уровня продуктов ПОЛ и АОА в плазме крови и слюне у больных КПЛ СОПР.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность плазмы крови и слюны, комплексная терапия.

Несмотря на многочисленные исследования вопросы этиологии, патогенеза красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта остаются неясными, а клиническое течение характеризуется торпидностью [6,10,11].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют существенную роль в жизнедеятельности организма. Общеизвестно, что на низком стационарном уровне функционирования свободнорадикальные реакции принимают участие в обновлении клеточных мембран, являясь универсальным модификатором их структуры и функции [2,12], в процессах фагоцитоза и уничтожения микроорганизмов [7]. Имеются данные об участии процессов ПОЛ в проведении нервного импульса, клеточном делении [3].

Одним из важных механизмов повреждения слизистой оболочки полости рта при КПЛ является активация процессов ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты в крови и слюне [9].

Будучи инициированным, перекисное окисление приводит к резкому повышению содержания эндо- и экзоцеллюлярного супероксидантных метаболитов кислорода и свободнорадикальных производных, которые сами по себе обладают при определенных условиях прямым токсическим действием [1,13].

В этой связи достаточно актуальным представляется исследование перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной активности (АОА) у больных красным плоским лишаем (КПЛ) слизистой оболочки полости рта (СОПР).

На основании выше изложенного целью исследования явилось изучение уровня окислительных процессов, антиоксидантной защиты в крови и ротовой жидкости и влияние комплексного лечения больных красным плоским лишаем эрозивно-язвенной формы слизистой оболочки полости рта.

### Материалы и методы

Нами было изучено состояние системы ПОЛ – АОА в крови и слюне у 80 больных женщин КПЛ СОПР в возрасте 31-64 лет и 25 практически здоровых женщин аналогичного возраста.

Все больные, принятые на лечение, были разделены на две группы по 40 человек. В группе клинического сравнения проводилась монотерапия: на эрозивно-язвенную поверхность слизистой оболочки полости рта больным красным плоским лишаем использовали аппликации солкосерила 4 раза в день. В группе клинического наблюдения использовали лекарственную композицию в виде геля, содержащего токоферола ацетат 0,001 г, ретинола ацетат 3,44% - 0,5 мл, далаггин 0,002 г, натрия оксидутират 1,0 г, анестезин 0,37 г, метилцеллюлоза 5,0 г, разработанного на кафедре терапевтической стоматологии ИГМУ (рац. предложение № 4042, ИГМУ, 2000 г.) в сочетании с системной терапией.

В группе клинического наблюдения использовали лекарственную композицию в виде геля. Слизистая оболочка полости рта обрабатывалась 1% раствором перекиси водорода, изолировалась от слюны, высушивалась, и гель зубоорачебным шпателем наносился на поверхность эрозии или язвы в виде аппликации с экспозицией 20 минут. Гель применяли 4 раза в день после приема пищи. Одновременно больным назначалось общее лечение по следующей схеме в течение 4 недель: оксидутират натрия 5% по 1 стл. – 3 раза в день, глицин 0,25г по 1 табл. – 2 раза в день, ретинола ацетат 2 капс. в день за 30 минут до еды, токоферола ацетат 2 капс. в день за 30 минут до еды, аскорбиновая кислота 0,05 г 3 раза в день.

Об активности ПОЛ в сыворотке крови до лечения и после лечения в группах клинического сравнения и наблюдения судили по уровню первичных продуктов - диеновых конъюгатов ацилгидропероксидами (ДК), определяемого по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкурной (1993) [4]. Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по цветной реакции тиобарбитуровой кислотой по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [12]. ПОЛ в слюне определяли по методу М.И. Гончаренко и К.В. Лагиновой (1983) [5], антиоксидантную активность в сыворотке крови в ротовой жидкости определяли по методу Г.И. Клебановой и соавт. (1988) [8].

Результаты проведенных исследований обработаны методом вариационной статистики. Выражали среднюю величину вариационного ряда (М), ошибку среднего арифметического (m), коэффициент достоверности (t) и вероятности различного (p) с использованием электронных таблиц Microsoft Excel.

**Результаты и обсуждение**

При изучении параметров свободнорадикального окисления в крови отмечено повышение концентрации ДК и МДА и снижение антиокислительной активности в крови. В слюне определялись концентрации продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида), образующихся на различных этапах цепной свободнорадикальной реакции. Об активности антиоксидантных систем судили по антиокислительной активности крови (табл. 1).

**Показатели продуктов ПОЛ в крови больных КПЛ СОПР до и после лечения лекарственной композицией и солкосерилом (M±m)**

Исходный материал	Контроль	Больные КПЛ			P
		до лечения	после лечения лекарственной композицией	после лечения солкосерилом	
Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	4,20±0,86	20,60±1,07	4,60±0,73	4,80±0,36	p<0,001
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	3,40±0,44	5,30±0,44	3,80±0,24	4,20±0,14	p<0,001
Антиокислительная активность, усл. ед.	0,79±0,05	0,65±0,07	0,74±0,07	0,70±0,07	p<0,05

Анализ полученных данных показал, что у больных КПЛ СОПР содержание ДК в сыворотке крови составляет 20,60±1,07 мкмоль/мл, что 4,9 раза выше, чем у здоровых лиц (p<0,001). При лечении лекарственной композицией содержание ДК составляет 4,60±0,73 мкмоль/мл, при лечении солкосерилом – 4,80±0,36 мкмоль/мл.

У больных КПЛ содержание МДА составило 5,30±0,44 мкмоль/мл и было выше в 1,6 раза (p<0,001). Следовательно, уровень перекисного окисления липидов у больных КПЛ был значительно выше, по сравнению со здоровыми лицами.

После лечения лекарственной композицией содержание МДА составило 3,80±0,24 мкмоль/мл, при сравнении у здоровых лиц 3,40±0,44 мкмоль/мл, что указывает на восстановление процессов ПОЛ. Использование при лечении солкосерила МДА составил 4,20±0,14 мкмоль/мл, что превышает значения нормы 1,2 раза и означает, что снижение воспалительного процесса, но не купирование.

**Показатели активности перекисного окисления липидов и антиокислительной активности в ротовой жидкости у больных после лечения лекарственной композицией и солкосерилом (M±m)**

Исходный материал	Контроль	Больные КПЛ			P
		до лечения	после лечения лекарственной композицией	после лечения солкосерилом	
Диеновые конъюгаты, мкмоль/мл	13,50±1,14	9,80±0,33	11,40±0,25	11,00±0,86	p<0,001
Малоновый диальдегид, мкмоль/мл	8,50±0,73	2,80±0,23	8,10±0,26	4,70±0,24	p<0,001
Антиокислительная активность усл. ед.	0,86±0,07	0,76±0,06	0,83±0,09	0,80±0,04	p<0,05

Достоверно снижается показатель антиоксидантной активности в сыворотке крови у больных с КПЛ, составляет 0,650±0,08 усл.ед. При лечении лекарственной

композицией АОА восстанавливается и составляет 0,74±0,07 усл.ед. При лечении солкосерилом АОА восстанавливается не активно за одинаковые сроки лечения (6 недель) и составляет 0,70±0,07 усл.ед.

Состояние процессов ПОЛ и антиоксидантной активности в слюне у больных красным плоским лишаем представлены в таблице 2.

При анализе полученных данных у больных КПЛ в ротовой жидкости установлено снижение показателей ДК

Таблица 1

и МДА, по сравнению со здоровыми лицами. У больных КПЛ уровень содержания ДК был снижен в 1,4 раза по сравнению со здоровыми и составил соответственно 9,8±0,33 и 13,5±1,14 мкмоль/мл (p<

0,001). При лечении лекарственной композицией содержание ДК составило 11,40±0,25 мкмоль/мл.

У больных КПЛ уровень содержания МДА был снижен в 3 раза по сравнению со здоровыми и составил, соответственно 2,80±0,23 мкмоль/мл и 8,50±0,73 мкмоль/мл (p<0,001). При лечении лекарственной композицией МДА составил 8,10±0,26 мкмоль/мл (p<0,001).

АОА в ротовой жидкости снижена в 1,1 раза, соответственно 0,86±0,07 усл.ед и 0,76±0,06 усл.ед. (p<0,05). У больных КПЛ после лечения лекарственной композицией АОА составила 0,83±0,09 усл.ед.

При лечении солкосерилом восстановление содержания ДК составило 11,00±0,86 мкмоль. У больных с КПЛ уровень содержания МДА был снижен в 3 раза по сравнению со здоровыми и составил, соответственно 2,80±0,23 мкмоль/мл и 8,50±0,73 мкмоль/мл (p<0,001). При лечении солкосерилом МДА был снижен в 1,8 раза и составил 4,70±0,24 мкмоль/мл (p<0,001). Лечение больных с использованием солкосерила достоверно по-

Таблица 2

казало, что АОА в слюне за 6 недель восстанавливается соответственно 0,80±0,04 усл.ед. (p<0,05).

Содержание вторичных продуктов ПОЛ в слюне у больных с КПЛ было значительно меньше, чем в сыворотке

крови (табл. 2). Это может быть связано с активацией ферментов в слюне и вследствие усиления их синтеза в слюнных железах. Супероксиддисмутаза по данным

А.И. Лукаша (1997) [9] является одним из окислительных ферментов АО защиты, что вызывает снижение показателей ПОЛ в слюне, по сравнению с сывороткой крови у больных с КПЛ. Таким образом, у больных КПЛ установлено увеличение показателей уровня ПОЛ в сыворотке крови и снижение в слюне по сравнению со здоровыми лицами

Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют, что у больных КПЛ СОПР активизируются процессы свободнорадикального окисления липидов и образуется большое количество гидроперекисей. Оптимальные

взаимоотношения ПОЛ и АОА нарушены, что рассматривается нами, как фактор нарушения метаболической регуляции в тканях слизистой оболочки полости рта.

Полученные данные (табл. 2) свидетельствуют о том, что применение лекарственной композиции у больных КПЛ СОПР приводит к достоверному значимому снижению ПОЛ и повышению АОА слюны.

Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о влиянии лекарственной композиции на процессы тканевого дыхания, что проявлялось соответствующими изменениями значений ПОЛ и АОА.

## THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT ON LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BLOOD PLASMA AND SALIVA IN THE PATIENTS WITH LICHEN PLANUS OF EROSIVE-ULCEROUS FORM OF MUCOUS MEMBRANE OF ORAL CAVITY

O.P. Samojlova  
(Irkutsk State Medical University)

Lipid peroxidation (LP) and antioxidative activity (AOA) of plasma were examined and in oral liquid of 80 female whose age was 31-64 years old, with lichen planus disease of erosive ulcerous form and is control group of healthy individuals. The patients with lichen planus were found to have enhanced LP and AOA ( $p < 0,05$ ), reduction LP in oral liquid ( $p < 0,001$ ). All the patients were divided into 2 groups ( $n = 40$ ). In group of clinical comparison complex application of solcoseryl gel was put on the surface of lichen planus. In the group of clinical observation the medicinal composition in the form of gel was used. At the same time the patients received complex treatment. It has been defined that the preparations with antioxidante mechanism of action lead to normalization of the products of LP and AOA in blood plasma.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранник Н.Г. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта. К вопросу об этиопатогенезе // Вестник стоматологии. — 1995. — № 1. — С.14-17.
2. Бурлакова Е.Б., Храпова Р.Г. Перекисное окисление липидов мембран и природные оксиданты // Успехи химии. — 1985. — № 9. — С.1540-1558.
3. Владимиров Ю.Л., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в живых системах // Биофизика (Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР). — М., 1991. — Т.29. — С.34-38.
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С.33-36.
5. Гончаренко М.И., Латинова К.В. Определение МДА // Лаб. дело. — 1985. — № 1. — С.60-61.
6. Довжанский С.И., Слесаренко Н.А., Круглая А.М., Юдин С.В. Клиническая картина, адаптационные реакции и биологически активные вещества у больных красным плоским лишаем // Вестн. дерматол. — 1984. — № 4. — С.44-47.
7. Зимин Ю.И. Иммунологические аспекты // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. — 1983. — Т. 12. — С.41-62.
8. Клебанова Г.И., Бабенкова И.В. Оценка плазмы крови с применением желточных липидов // Лаб. дело. — 1988. — № 3. — С.59-62.
9. Лукаш А.И. Свободнорадикальные процессы в слюне людей при эмоциональном стрессе // Физиология человека. — 1997. — Т. 23, № 6. — С.106-109.
10. Машикштейнсон А.Л., Абрамова Е.И., Петрова Е.Л. Лечение больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ // Вестн. дерматол. — 1990. — № 2. — С.4-6.
11. Рединова Т.Л., Литвинов С.Л. Электрокинетическая активность эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта у больных плоским лишаем // Стоматология. — 2003. — № 6. — С.4-6.
12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. — М.: Медицина, 1977. — С.6-64.
13. Magno G., Joris J. Apoptosis, oncosis, necrosis // Amer. J. Pathol. — 1995. — Vol. 146. — P.3-15.
14. Yukawa O., Nakazawa T. Radiation induced lipid peroxidation and membrane bound enzymes in liver microsomes // Intern J. Radiat Biol. — 1980. — Vol. 37. — P.621-631.

© ЦМАЙЛО В.М., НЕСТЕРОВ И.В., ГРИГОРЬЕВ Е.Г. — 2007

## СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

В.М. Цмайло, И.В. Нестеров, Е.Г. Григорьев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов; ГУ НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, Иркутск, директор — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев; Иркутская областная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин; Чунская центральная районная больница, гл. врач — А.Г. Онуфриади)

**Резюме.** Представлены результаты лечения 78 больных раком ободочной и прямой кишки, осложнённым кишечной непроходимостью. Сформировано две группы больных. Исследование показало, что проекционная илео- и колостомия является эффективным, малоинвазивным, патогенетически обоснованным способом разрешения непроходимости толстой кишки, способствующим к существенному снижению летальности по сравнению с операциями через срединный доступ.

**Ключевые слова:** толстая кишка, колостомия.

Опухолевая толстокишечная непроходимость является одним из первых проявлений рака толстой кишки у 60-80% больных [1,2,7]. В связи с чем большая часть этих больных в неотложном порядке госпитализируется в общехирургические стационары [2,8]. Независимо от сроков поступления в клинику, более чем у половины больных кишечная непроходимость сопровождается полиорганной дисфункцией на фоне сопутствующей патологии, являющейся непосредственной причиной смерти от 35 до 50% оперированных [5,9]. В настоящее время традиционной операцией при опухолевой толстокишечной непроходимости считается лапаротомия из срединного доступа под общим обезболиванием [10]. Для многих больных, у которых опухолевая непроходимость толстой кишки сочетается с такими неблагоприятными факторами как пожилой и старческий возраст, сопутствующие заболевания с проявлениями дисфункции органов и систем, продолжительные и травматичные вмешательства, длительная вентиляция лёгких, массивные инфузии становятся дополнительным фактором риска. В данной ситуации очевидно желание решить главную задачу – декомпрессию толстой кишки щадящим путём. В последние десятилетия с внедрением новых методов – видеолапароскопия, лазерное туннелирование, стентирование

толстой кишки происходит пересмотр подходов к этапному лечению опухолевой толстокишечной непроходимости [3,4,5,8,11]. Все перечисленные технологии достаточно ресурсные, а в ряде случаев и не доступны.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка результатов симптоматических операций при опухолевой толстокишечной непроходимости из проекционного и срединного доступов.

**Материалы и методы**

Проведён анализ результатов лечения 78 больных с опухолевой толстокишечной непроходимостью, оперированных в хирургических отделениях Иркутской областной клинической больницы и Чунской центральной районной больницы.

Больные представлены двумя группами в зависимости от способа оперативного лечения. В основную группу включены 45 больных, которым выполнена проекционная декомпрессия ободочной кишки из локального доступа. Группу клинического сравнения составили 33 больных, которым произведена наружная декомпрессия ободочной кишки из срединной лапаротомии. В основной группе было 23 (51,2%) мужчины и 22 (48,8%) женщины, в группе сравнения – мужчин – 19 (55,9%), женщин – 14 (44,1%). Средний возраст больных в группах составил соответственно 64,2 (60,6-67,9) и 64,7 (61,2-68,4) лет. Сопутствующие заболевания отмечены у 27 (60,0±7,3%) больных основной группы и 27 (79,4±6,9%) группы клинического сравнения, преимущественно кардиально-лёгочного генеза.

У 30 (66,7±7,0%) больных основной группы и 23 (69,7±7,9%) – группы клинического сравнения опухоле-

вая непроходимость сопровождалась полиорганной дисфункцией. Критериями полиорганной дисфункции считались значения по шкале M-SAPS [6] от 6 баллов и более с отклонениями в трёх системах организма, 8 баллов и более – с изменениями не менее чем в двух системах организма. Различий в возрастно-половом составе, сопутствующей патологии, а также полиорганной дисфункции в анализируемых группах не выявлено (p>0,05). Отметим, что большинство больных были пожилого и старческого возраста: в основной группе – 29 (64,4±7,1%), в группе сравнения – 21 (63,6±8,3%) больной.

В основной группе использована методика проекционной колостомии (табл. 1): илеостомии – 2 (4%), цекостомии – 22 (49%), трансверзостомии – 5 (12%), сигмостомии – 16 (35%). Подвижные сегменты подвздошной и ободочной (слепая, поперечная ободочная, сигмовидная ободочная) кишки проецируются на фронтальную плоскость передней брюшной стенки. Понятием «проекционный» одновременно подчёркивается локальность, мининвазивность и маршрут доступа для формирования временной разгрузочной колостомы. Проекционные колостомы выполняли преимущественно под местным – 17 (37,7%) боль-

Таблица 1

**Оперативные вмешательства в основной группе**

Локализация опухоли	Проекционная колостомия	Число операций
Слепая, восходящая ободочная, печёночный изгиб, правая половина поперечной ободочной кишки	илеостомия	2 (4,4%)
	цекостомия	8 (17,7%)
	трансверзостомия справа	1 (2,2%)
Левая половина поперечной ободочной кишки, селезёночный изгиб, нисходящая ободочная, сигмовидная, ректосигмоидный отдел, прямая кишка	цекостомия	14 (31,1%)
	трансверзостомия справа	1 (2,2%)
	трансверзостомия слева	3 (6,6%)
	сигмостомия	16 (35,6%)
Всего:		45 (100%)

ных и внутривенным обезболиванием – 11 (24,4%).

В группе клинического сравнения выполнялась срединная лапаротомия, ревизия брюшной полости, оценка интраоперационной ситуации. При правосторонней локализации опухоли выполнено 6 (18%) операций с формированием илео- и колостом, при левосторонней – 27 (82%) колостом, из них 11 (41%) при obturiruyushchey опухоли прямой кишки (табл. 2). Все операции выполнены под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией лёгких (ЭТН с ИВЛ).

При нормальном распределении в выборке данные представлены в средних величинах с 95% доверительным интервалом. При малом (менее 30) числе наблюдений и ненормальности распределения в выборке данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентилями).

Таблица 2

**Оперативные вмешательства в группе клинического сравнения**

Локализация опухоли	Вид операции	Число операций
Правая половина ободочной кишки	Илеостомия	1 (2,9%)
	Цекостомия	3 (8,8%)
	Трансверзостомия справа	2 (5,9%)
Левая половина ободочной кишки	Цекостомия	1 (2,9%)
	Трансверзостомия справа	4 (11,8%)
	Трансверзостомия слева	2 (5,9%)
	Сигмостомия	20 (58,8%)
Всего:		33 (100%)

Относительные величины приведены в процентах с ошибкой процента.

Определение значимости различий (p) в сравниваемых выборках для количественных нормально распределённых признаков проводили по критерию t-критерию Стьюдента.



та, независимо от вида распределения по критерию Манна–Уитни, качественных с помощью двухстороннего точного метода Фишера (F),  $\chi^2$  – критерия Пирсона. Внутригрупповые сравнения определяли по критерию Вилкоксона (W).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакета программ Statistica for Windows 6,0 (Statsoft, США).

#### Результаты и обсуждение

Тяжесть состояния больных по шкале M-SAPS при поступлении в анализируемых группах не имела значимых различий ( $pU=0,6$ ). Разрешение опухолевой непроходимости толстой кишки путём проекционной колостомии приводило к значимому снижению органных нарушений в первые сутки после операции ( $pU=0,002$ ) по сравнению с больными группы клинического сравнения (табл. 3). На четвертые сутки после операции в показателях M-SAPS межгрупповых различий не установлено. При внутригрупповом анализе оказалось, что у больных, которым выполнялись колостомы из срединной лапаротомии, тяжесть состояния не отличалась от дооперационной ( $pW=0,7$ ), напротив, у 11 ( $33,3\pm 8,2\%$ ) из них этот показатель был выше.

Таблица 3

#### Динамика органных нарушений по шкале M-SAPS

Показатель M-SAPS	Группы больных		p
	основная (n=45)	сравнения (n=33)	
При поступлении	8 (6-10)	8 (7-10)	0,6
1 сутки после операции	3 (2-4) $p^*=0,000$	8 (7-10) $p^*=0,7$	0,002
4 сутки после операции	3 (3-4) $p^*=0,001$	3 (2-4) $p^*=0,0000$	0,8

*Примечание:* значения M-SAPS представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й перцентили), значимость различий определяли по критерию Манна–Уитни (p), Вилкоксона ( $p^*$ ).

Полагая, что сокращение продолжительности оперативного вмешательства является одним из критериев результативности операции, мы проанализировали данный параметр в сравниваемых группах. Время, затрачиваемое на выполнение проекционной колостомии 44,9 (38-52) минуты было значимо меньше ( $pt=0,01$ ), чем на аналогичное вмешательство из срединного доступа – 78,9 (68-90,2) минуты. Необходимость в проведении интенсивной терапии в условиях ПИТиР для регрессии симптомов эндотоксикоза и волевических нарушений в группе сравнения потребовалась всем больным в среднем 3,7 (2,8-4,5) суток, из них продлённая искусственная вентиляция лёгких – 23 (69,7 $\pm$ 7,9%) больным в течение 502,3 (37,8-967,8) минуты. Общее обезболивание – эндотрахеальный наркоз с ИВЛ применили у 17 (37,7 $\pm$ 7,2%) больных с проекционной колостомией, при этом 10 (58,8 $\pm$ 12%) больных нуждались в контроле за кардиореспираторными показателями в условиях ПИТиР в течение 1,4 (0,8-1,9) суток ( $pt=0,003$ ).

Препараты для стабилизации центральной гемодинамики в раннем послеоперационном периоде вводились 11 (33,3 $\pm$ 8,2%) больным группы клинического сравнения.

Из представленных данных следует, что при выполнении колостомии из срединной лапаротомии ожидаемое уменьшение тяжести состояния больного не получено, поскольку срединный доступ обусловил использование только общего обезболивания (ЭТН с ИВЛ) для продолжительных по времени и более травматичных операций. В обсуждаемой клинической ситуации для снижения операционного риска важно учитывать объём не только оперативного, но всего лечебного пособия, включающего техническую составляющую (способ доступа в брюшную полость, декомпрессия кишки с удалением или оставлением опухоли, продолжительность операции) и клиническую (вид обезболивания, объём медикаментов, сроки интенсивной терапии).

Послеоперационные осложнения в основной группе отмечены у 7 (15,6 $\pm$ 5,4%) больных, из них локальные нагноения у 6 (13,3 $\pm$ 5,0%): эвагинация приводящего сегмента трансверзостомы – 1, параколостомальная флегмона – 3, краевой некроз и ретракция цекостомы – 2. В группе клинического сравнения зарегистрировано 12 (35,2 $\pm$ 8,1%) осложнений: некроз колостомы – 1, параколостомальная флегмона – 1, нагноение послеоперационной раны – 2. В 5 наблюдениях развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность и в 3 – полиорганная дисфункция. Общая частота осложнений в группах не имела значимых различий ( $p=0,1$ ).

В основной группе умерло 2 (4,4 $\pm$ 3,0%) больных, у которых несмотря на малоинвазивную декомпрессию ободочной кишки, поли-

органная дисфункция прогрессировала на фоне выраженной декомпенсации сердечно-лёгочных заболеваний, манифестировавших феноменом взаимного отягощения с необратимостью органных расстройств. Непосредственными причинами смерти во второй группе явились системные осложнения: прогрессирующая полиорганная дисфункция – 4 и острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне ИВЛ – 3. Летальность во второй группе – 7 (21,2 $\pm$ 7,1%), статистически значимо отличалась от основной группы ( $p=0,046$ ).

Таким образом, проекционная колостомия под местным обезболиванием разрешает опухолевую толстокишечную непроходимость с низкой летальностью в сравнении с операциями из срединного доступа, и предпочтительна у больных с полиорганной дисфункцией. Стабилизация состояния больного после устранения симптомов непроходимости позволяет решать вопросы диагностики, лечения злокачественной опухоли и реабилитации в более выгодных условиях.

## THE COMPARISON OF OUTCOMES OF SYMPTOMATIC SURGICAL TREATMENT OF TUMOR COLON OBSTRUCTION

V.M. Tsmaylo, I.V. Nesterov, E.G. Grigoryev

(Irkutsk State Medical University, SC RRS ESSC SB PAMS, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Chuna Central Hospital)

The results of treatment of 78 patients with cancer colon and rectum complicated by colon obstruction are analysed. The patients were divided into two groups. The research has shown, that projection colo- or ileostomy is an effective, less aggressive, pathogenetically sound and reasonable operation in treatment of tumor colon obstruction. This decreases lethality as compared to by operations through middle approach.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев С.А. Альтернативные подходы к хирургическому лечению осложнённых форм рака ободочной кишки // Хирургия. — 1998. — № 8. — С.58-66.
2. Ермолов А.С., Рудин Э.П., Оюн Д.Д. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки // Хирургия. — 2004. — №2. — С.4-7.
3. Курбанов К.М., Кандаков О.К. Диагностика и лечение обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза // Акт. проблемы колопроктологии: Материалы научной конф. — М., 2005. — С.248-249.
4. Мартынов А.С., Яновой В.В., Домке А.П. Место лапароскопической колостомии в лечении толстокишечной непроходимости, анализ послеоперационных осложнений и пути их профилактики // Актуальные проблемы urgentной колопроктологии: Материалы научно-практ. конф. колопроктологов, хирургов ДВО И СФО. — Благовещенск, 2005. — С.67-68.
5. Пугаев А.В., Алекперов С.Ф., Крутилина О.В., Ачкасов Е.Е. и др. Лечение обтурационной кишечной непроходимости, обусловленной раком ободочной кишки Т3-4 // Рос. онкологический журнал. — 1999. — № 6. — С.25-30.
6. Соловьёв И.Е. Модифицированная система SAPS в оценке состояния больных с острой кишечной непроходимостью при раке толстой кишки // Онкология. — 2000. — Т. 2, № 3. — С.204-206.
7. Abycht K., Madycki G., Staszkwicz W., Kwictuiak Z. et al. Acute bowel obstruction: up-to-date surgical problem // Wiad. Lek. — 1999. — Vol. 52, № 5-6. — P.238-241.
8. Heriot A.G., Tilney H.S., Simson J.N. The application of percutaneous endoscopic colostomy to the management of obstructed defecation // Dis Colon Rectum. — 2002. — Vol. 45, № 5. — P.700-702.
9. Kulah B., Ozmen M.M., Ozer M.V. Outcomes of emergency surgical treatment in malignant bowel obstruction // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52, № 64. — P.1122-1127.
10. Lee Y.M., Law W.L., Chu K.W., Poon R.T. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions // J. Am. Coll. Surg. — 2001. — Vol. 192, № 6. — P.714-725.
11. Martinek L., Dostalík J. Laparoscopic colostomy // Rozhl Chir. — 2002. — Vol. 81, № 6. — P.320-323.

© ШПРАХ В.В., МАТВЕЕВА И.В., СПРЕЙС И.Ф. — 2007

## РАННИЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У РАБОТНИКОВ УГЛЕДОБЫВАЮЩЕЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

В.В. Шпрах, И.В. Матвеева, И.Ф. Спрейс

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра неврологии и нейрохирургии, зав. — д.м.н., проф. В.В. Шпрах)

**Резюме.** Проведено обследование 1128 мужчин-работников угледобывающей промышленности (угледобывающие предприятия г. Тулуна) с целью изучения распространенности, структуры и факторов риска ранних форм хронической церебральной ишемии (РФХЦИ). Проведена оценка эффективности применения мексидола в лечении РФХЦИ, сочетанного назначения мексидола и амлодипина в лечении РФХЦИ гипертонического генеза.

**Ключевые слова:** хроническая церебральная ишемия, мексидол, амлодипин, угледобывающая промышленность.

Актуальность проблемы изучения ранних форм хронической цереброваскулярной патологии (ЦВП) у работников промышленных предприятий обусловлена ростом их распространенности, высоким уровнем заболеваемости, снижением профессиональной трудоспособности, недостаточной эффективностью существующей системы лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. Медико-социальная значимость ЦВП в различных отраслях промышленности представлена исследованиями, посвященными различным аспектам этой проблемы [1,7].

Изучение ранних форм хронической церебральной ишемии (РФХЦИ) имеет высокую социальную значимость, так как смертность от сосудистых заболеваний головного мозга в экономически развитых странах составляет 18-22% в общей структуре смертности, летальность при инсультах достигает 30-35%, а возвращение к труду среди лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, составляет не более 20%. Показатель первичного выхода на инвалидность в данной группе достигает 3,2 на 10000 населения. Удельный вес ЦВП среди причин общей инвалидности отмечен на уровне 9,8% [2].

Клинико-эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о существенной распространенности начальных форм ЦВП. В подавляющем большинстве они встречаются у потенциально самой трудоспособной части населения. Установлено, что среди

трудоспособного населения распространенность ЦВП составляет 24,6-37,8% [4]. Эти заболевания имеют неуклонную тенденцию к росту, специфический характер распределения в различных профессиональных группах. Изучение именно ранних форм ЦВП является наиболее перспективным направлением, так как на этом этапе развития заболевания лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия являются наиболее эффективными [3].

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности, структуры и факторов риска РФХЦИ у работников угледобывающей промышленности г. Тулуна, особенностей клинического течения РФХЦИ, изучение эффективности мексидола и амлодипина в лечении РФХЦИ.

#### Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования 1128 мужчин-работников угледобывающей промышленности г. Тулуна в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст 43,62±0,14 лет).

Протокол обследования включал клиническое неврологическое исследование, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий головы, транскраниальную доплерографию, нейропсихологическое и психофизиологическое тестирование, изучение липидного спектра крови. Нейропсихологическое обследование включало в себя корректурную пробу, пробу на исследование вербальной памяти, тест Спилбергера-Ханина. Психофизиологическое тестирование проводилось на системе BrainLab 2.0 с исследованием простой и сложной сенсомоторной реакций. Больные были проконсультированы офтальмологом, по показаниям проводились рентгенография шейного от-

дела позвоночника с функциональными пробами, ЭхоКГ, компьютерная и магниторезонансная томография головного мозга.

При диагностике ХЦИ использовались общепринятые критерии:

1. наличие признаков (клинических, анамнестических, инструментальных) поражения головного мозга;

2. наличие признаков острой или хронической церебральной дисциркуляции (клинических, анамнестических, инструментальных);

3. наличие причинно-следственной связи между 1) и 2) – связь нарушений гемодинамики с развитием клинической, нейропсихологической, психиатрической симптоматики;

4. клинические и параклинические признаки прогрессирования сосудистой мозговой недостаточности.

Для оценки эффективности лечения определяли частоту случаев клинического улучшения в опытной группе, а также индекс клинической эффективности (ИКЭ), характеризующий степень эффективности лечения в среднем по группе. Эффект лечения у каждого больного оценивали по 4-х балльной шкале: отсутствие эффекта – 0, незначительное улучшение – 1, умеренное улучшение – 2, выраженное улучшение – 3 балла. ИКЭ определялся как средняя величина количества баллов в группе больных, получавших лечение. Определяли также индекс эффективности влияния (ИЭВ) методов лечения на тот или иной симптом. Степень изменения симптома у каждого больного оценивали по 4-х балльной шкале: усиление – минус 1, без изменений – 0, уменьшение – 1, исчезновение – 2 балла, а индекс определяли как средний групповой балл.

Исследование эффективности мексидола (3-окси-6-метил-2-этилперидина сукцинат) в лечении ранних форм ХЦИ у работников угледобывающей промышленности было проведено у 46 человек в возрасте 30-55 лет, мексидол использовался в течение 1,5 месяца в суточной дозе 375 мг в три приема. Группу изучения эффективности сочетанного назначения мексидола и амлодипина составили 30 больных с ранними формами ХЦИ. Амлодипин использовался в суточной дозе 5 мг однократно. Все больные подписывали «Информированное согласие...».

При обработке полученных результатов нами применялись общепринятые методы вариационной статистики. Проводилась проверка выборки на нормальность распределения. Оценка достоверности статистических различий проводилась с помощью критериев Манна-Уитни, Уилкоксона. Для изучения динамики клинических симптомов и распространенности факторов риска использовался критерий Стьюдента для парных зависимых и независимых выборок с проверкой равенности дисперсий. Различия считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Расчеты производились при помощи программы «Statistica for Windows 6.0».

#### Результаты и обсуждение

РФХЦИ в результате комплексного клинико-инструментального обследования были выявлены у 217 (19,2%) мужчин-работников угледобывающей промышленности, удельный вес начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) составил 68,2%, дисциркуляторной энцефалопатии I стадии (ДЭ-1) – 31,8%. Была выявлена зависимость распространенности РФХЦИ от возраста: среди лиц в возрасте от 30 до 39 лет она составила 13,2%, в группе лиц от 40 до 49 лет – 17,7%, 50-55 лет – 29,1%.

Для изучения роли отдельных факторов риска (ФР) нами было проведено сравнительное изучение их распространенности (в %) у лиц с РФХЦИ и без таковых. В опытную группу вошли 217 человек с диагнозом РФХЦИ. Контрольную группу составили 210 работников, не имевших на момент исследования диагноза ХЦИ. Наиболее высокий уровень достоверности различий распространенности отмечался в отношении таких факторов, как АГ (87,1±0,4; 18,1±0,1;  $p < 0,01$ ), отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность (64,1±0,7; 42,9±0,9;  $p < 0,05$ ), хронический психоэмоциональный стресс (43,3±1,1; 27,6±1,3;  $p < 0,01$ ).

Нами было проведено изучение эффективности мексидола в лечении ДЭ-1 у работников угледобывающей промышленности. Объект исследования составили 46 человек с диагнозом ДЭ-1. В результате проведенного лечения улучшение самочувствия было отмечено у 87% больных, в том числе выраженный положительный эффект достигнут в 23,9% случаев, умеренно выраженный – в 43,5%, незначительно выраженный – в 19,6% случаев. ИКЭ мексидола составил 1,87 балла. Было выявлено, что наиболее высокая эффективность лечения отмечалась в отношении головной боли (ИЭВ=1,74) и нарушений в эмоционально-волевой сфере (ИЭВ=1,62). Несколько меньшим ИЭВ оказался в отношении нарушений ночного сна (ИЭВ=1,41), нарушений памяти (ИЭВ=1,34), головокружения (ИЭВ=1,32) и астении (ИЭВ=1,29). На фоне лечения была зарегистрирована достоверная положительная динамика показателей нейропсихологического и психофизиологического тестирования. Улучшение вербальной памяти: (третье воспроизведение) 8,1±0,5 слова в начале лечения и 8,7 слов в конце лечения ( $p < 0,05$ ). Уменьшение времени выполнения корректурной пробы с 311,7 до 276,4 сек. ( $p < 0,05$ ), снижение количества ошибок с 11,6 до 8,2 ( $p < 0,05$ ). Показательными являлись результаты сложной сенсомоторной пробы: достоверно уменьшилось количество ошибок в третьей трети теста (19,4±1,4 в начале и 15,7±1,3 в конце лечения;  $p < 0,05$ ), уменьшилась дисперсия среднего времени реакции в третьей трети теста (4252±49 в начале лечения и 4072±46 в конце лечения;  $p < 0,05$ ). Нами была изучена динамика показателей уровня тревожности по шкале реактивности и личностной тревожности Спилбергера-Ханина. До начала применения мексидола в данной группе показатель личностной тревожности (ЛТ) составил 39,1±0,8, ситуативной тревожности (СТ) – 37,3±0,9 балла, что было достоверно выше, чем в общей группе (31,6±0,2 и 32,1±0,3 балла соответственно). После проведенного лечения было отмечено достоверное снижение уровня как ситуативной, так и личностной тревожности – показатели составили 34,3±0,9 и 33,7±0,8 балла соответственно ( $p < 0,05$ ). В целях контроля эффективности терапии проводилось изучение динамики показателей церебрального кровотока до начала курса лечения мексидолом и по его окончанию методами ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы и транскраниальной доплерографии.

До начала лечения снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) в вертебро-базиллярном и каротидном бассейнах регистрировалось у 63,04% больных, по завершению курса лечения – у 28,26%. Количество случаев с нарушениями венозного звена церебрального кровотока в результате проводимого лечения снизилось с 60,87% до 23,9%. В конце курса лечения было отмечено увеличение значения параметров ЛСК (S, D, M), в большей степени выраженное в каротидном бассейне. В большей степени повышение среднего значения ЛСК (M-ЛСК) обнаружено по средней мозговой артерии (СМА) – на 24,6% по левой и на 21,7% – по правой. Изменение гемодинамики на фоне лечения также находило отражение в снижении индексов периферического сопротивления (RI) на 18,7% и пульсационного индекса (PI) на 21,6% по средней мозговой артерии, повышенных на момент начала курса лечения мекси-

доллом. В вертебро-базиллярном бассейне положительная динамика показателей RI и PI была менее выраженной и составила 11,8% и 16,2% соответственно.

Ведущим этиологическим фактором развития РФХЦИ явилась артериальная гипертензия (АГ) — в 87,1% случаев. Причем в 36,8% случаев из них она протекала бессимптомно и была впервые выявлена при обследовании. Выявление и лечение бессимптомных и «мягких» форм АГ в настоящее время считается одним из основных направлений первичной профилактики ЦВП [5]. При отсутствии достоверных различий между пятью основными классами антигипертензивных медикаментов, одним из наиболее эффективных и перспективных препаратов является амлодипин — дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения [6].

Нами было проведено изучение эффективности сочетанного назначения мексидола и амлодипина. Объект исследования составили 30 человек в возрасте 35–55 лет, с установленным диагнозом ДЭ-1 гипертонического генеза, не получавших ранее антигипертензивной терапии и имевших «мягкое» течение АГ. Мексидол назначался в течение 1,5 месяцев в три приема в суточной дозе 375 мг, амлодипин — в суточной дозе 5 мг однократно. В результате проведенного лечения выраженное улучшение самочувствия отметили 43,3% больных, умеренно выраженное — 33,3%, незначительное — 16,7%. Индекс клинической эффективности проведенного лечения оставил 2,13. Нормализация уровня артериального давления отмечалась в 87% случаев.

С целью уточнения эффективности проводимой терапии нами был произведен расчет ИЭВ сочетанного применения мексидола и амлодипина. Наиболее высокими оказались значения ИЭВ в отношении головных болей (ИЭВ=1,78), нарушений в эмоционально-волевой сфере (ИЭВ=1,63), повышенной утомляемости (ИЭВ=1,48).

Результаты нейропсихологического, психофизиологического тестирования и исследования церебральной гемодинамики в начале и в конце курса лечения достоверно подтверждают эффективность сочетанной терапии мексидолом и амлодипином. По данным теста изучения вербальной памяти отмечено улучшение в третьем воспроизведении (7,3±0,5 слов в начале лечения; 8,7±0,6 — в конце;  $p<0,05$ ), корректурной пробы — сокращение времени выполнения теста (324,1±14,9 сек в

начале лечения; 264,6±12,2 сек — в конце;  $p<0,05$ ), уменьшение количества ошибок (12,6±1,7 в начале лечения; 7,5±2,3 — в конце;  $p<0,05$ ), сложной сенсомоторной пробы — уменьшение дисперсии среднего времени реакции в третьей трети теста (4128±49 в начале лечения; 3823±43 — в конце;  $p<0,05$ ), уменьшение количества ошибок в третьей трети теста (19,2±1,6 в начале лечения; 14,3±1,5 — в конце;  $p<0,05$ ). По данным теста Спилберга-Ханина достоверно понизился уровень ЛТ с 36,07±1,45 до 31,63±1,70 баллов ( $p<0,05$ ), уровень СТ с 36,93±1,44 до 31,27±1,86 баллов, ( $p<0,05$ ). Удельный вес больных с исходно высоким уровнем тревожности сократился с 30% до 13,3%. Снижение ЛСК в вертебро-базиллярном и каротидных бассейнах регистрировалось у 56,6% больных до начала лечения и у 23,3% — в конце лечения. Количество случаев с нарушениями венозного церебрального кровотока снизилось с 63,3% до 26,6%.

Таким образом, нами была выявлена высокая распространенность ранних форм ХЦИ в организованной популяции работников угледобывающей промышленности. Из них больные с НПНКМ составили 68,2%, ДЭ первой стадии — 31,8%. Ведущей причиной развития РФХЦИ явилась артериальная гипертензия. Основными факторами риска развития ранних форм ХЦИ явились: АГ, хронический психоэмоциональный стресс, отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность. Курсовое лечение мексидолом приводило к достоверному снижению выраженности основных клинических симптомов, улучшало показатели когнитивной сферы, церебральной гемодинамики и было более эффективным у больных с повышенным уровнем тревожности. Сочетанное назначение мексидола и амлодипина оказалось эффективным в лечении больных с ДЭ-1 гипертонического генеза, достоверно улучшая субъективное состояние больных, уменьшая выраженность клинических симптомов заболевания, оказывая нормализующее влияние на показатели церебральной гемодинамики, уменьшая выраженность нарушений в эмоционально-волевой и когнитивной сфере больных.

Выявление лиц с наличием АГ, особенно скрытых и «мягких» форм, проведение активного лечения выявленной ЦВП, разработка плана диагностических, реабилитационных и профилактических мероприятий — приоритетное направление неврологической помощи работникам угледобывающей промышленности.

## INITIAL FORMS OF CEREBROVASCULAR PATHOLOGY IN COAL-MINING WORKERS

V.V. Shprakh, I.V. Matveeva, I.F. Sprais  
(Irkutsk State Postgraduate Medical Institute)

Initial cerebrovascular pathology spreading, structure and clinical peculiarities were studied in 1128 coal-mining workers. Efficacy of mexidol administration in patients with initial forms of cerebrovascular pathology was performed. Efficacy of mexidol in association with amlodipin in patients with hypertonic cerebrovascular pathology was observed. The approach to individual treatment schemes was defined.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.Г. Сосудистые заболевания головного мозга у работников промышленных предприятий: Автореф. дис. ... док. мед. наук. — Казань, 2000. — 43 с.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб.: Фолиант, 2002. — 336 с.
3. Воскресенская О.Н. К патогенезу формирования начальных проявлений недостаточности мозгового кровообращения // Неврологический Вестник. — 1998. — № 1-2. — С. 12.
4. Дума С.Н. Ранняя диагностика и профилактика сосудистых заболеваний у железнодорожников: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 194 с.
5. Манвелов Л.С. Значение начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга при артериальной гипертензии в системе профилактики инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 25 с.
6. Жижина С.А., Остроумова О.Д., Поликарпов В.А., Фролова Л.И. Возможности антагонистов кальция в первичной профилактике инсультов // Русский медицинский

© ЛИХАНОВ И.Д., ЦЕПЕЛЕВ В.Л. - 2007

## СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

И.Д. Лиханов, В.Л. Цепелев

(Читинская государственная медицинская академия, ректор - д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра госпитальной хирургии, зав. - д.м.н., проф. Н.И. Богомолов)

**Резюме.** Представлены результаты лечения 63 больных с распространенным перитонитом. Показано, что включение имунофана в комплексное лечение больных с перитонитом способствует коррекции синдрома системного воспалительного ответа, что выражается в снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), уменьшении концентрации белков острой фазы воспаления (кислого орозоумукоида и гаптоглобина) и увеличении уровня  $\alpha$ 2 макроглобулина.

**Ключевые слова:** перитонит, синдром системного воспалительного ответа, иммуномодуляторы.

При распространенном перитоните в условиях прогрессирующей бактериально-токсической агрессии, на фоне операционной травмы возникает индуцированная дезорганизация функции ЦНС, нейроэндокринной и иммунной систем [2]. Их дискоординация приводит к гиперпродукции медиаторов воспаления (цитокинов, эйкозаноидов, активных кислородсодержащих метаболитов, кининов), обуславливая проявление воспалительной реакции со стороны органов и систем человека в ответ на воздействие повреждающих факторов. Одним из ее проявлений является «синдром системного воспалительного ответа» (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome) [4,7].

Перед нами стояла задача - изучить клинико-лабораторные проявления синдрома системного ответа на воспаление у больных с разлитым гнойным перитонитом и возможность коррекции данного синдрома путем включения в комплексную терапию иммуномодуляторов.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 63 больных с распространенными формами перитонита, получавших лечение в отделении гнойной хирургии ОКБ г. Читы. Объем хирургического пособия включал: устранение источника перитонита, санацию и дренирование брюшной полости, декомпрессию желудочно-кишечного тракта. В послеоперационном периоде проводили комплексное лечение с применением антибиотиков, инфузионной терапии, анальгетиков [1,3].

Первую группу составили 29 больных с распространенным перитонитом, которым дополнительно к комплексному лечению назначали имунофан («Бионокс», Россия) по 50 мкг внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7-10 дней. Имунофан представляет собой гексапептид структурной формулы: Arg-a-Asp-Lys-Val-Tyr-Arg, созданный путем частичной модификации гормона вилочковой железы - тимопентина [5]. Причинами перитонита явились: перфоративная язва - 14 (48,3%) больных, деструктивный аппендицит - 5 (17,2%), послеоперационный перитонит - 4 (13,8%), закрытая травма живота - 3 (10,3%), панкреонекроз - 3 (10,3%).

Группу клинического сравнения составили 34 больных с аналогичным по тяжести патологическим процессом, получавшие традиционное комплексное лечение. Причиной перитонита у 15 (44,1%) больных была перфоративная гастродуоденальная язва, у 6 (17,6%) - деструктивный аппендицит, у 5 (14,9%) - послеоперационный перитонит, у 4 (11,7%) - панкреонекроз, у 4 (11,7%) - травмы живота.

Определение концентрации цитокинов проводили ме-

тодом твердофазного ИФА с использованием наборов реагентов ТОО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург). Образцы исследовали с помощью фотометра для микропланшета с длиной волны 450 нм. Концентрацию белков острой фазы воспаления определяли методом нефелометрии на иммунохимическом анализаторе (Beckman, США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы STATGRAPHICS Plus 2.1. Статистическую значимость различий при нормальном распределении оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У наблюдаемых нами больных с распространенным перитонитом синдром системного воспалительного ответа (ССВО) проявлялся следующими клиническими признаками: 1) повышением температуры тела выше 38°C; 2) тахикардией свыше 90/мин.; 3) увеличением частоты дыхательных движений свыше 20/мин.; 4) лейкоцитозом свыше  $12 \times 10^9$ /л; 5) появлением в крови незрелых форм лейкоцитов свыше 10%. Тяжесть синдрома определяли числом имеющихся у больного вышеуказанных признаков. У 13 (20,6%) больных отмечали наличие 2-х признаков (ССВО легкой степени тяжести); у 38 (60,3%) - 3-х признаков (ССВО средней степени тяжести); у 12 (19,1%) - тяжелый (4 признака).

Использование имунофана в комплексном лечении больных с перитонитом сопровождалось клиническим улучшением у 89,7% из них. При оценке объективных клинических критериев синдрома системной воспалительной реакции отмечен положительный клинический эффект у больных, получавших имунофан. Так, на третьи сутки назначения препарата отмечалось уменьшение тяжести эндотоксикоза, что проявлялось снижением температуры до субфебрильных значений, достоверным уменьшением лейкоцитоза ( $p < 0,05$ ), а также лейкоцитарного индекса интоксикации ( $5,8 \pm 0,6$  до лечения и  $3,3 \pm 0,4$  расч. ед. после лечения,  $p < 0,05$ ). У больных, получавших имунофан, средний срок снижения температуры тела до субфебрильных значений составил  $2,2 \pm 0,3$  дня, в группе клинического сравнения -  $4,8 \pm 0,4$  дня ( $p < 0,05$ ). У 24 (82,8%) больных, получавших имунофан, уже на 3-4-е сутки регистрировали снижение тахикардии и частоты дыхания, в то время как в группе

с традиционным лечением нормализация данных параметров в указанные сроки отмечена лишь у 15 (44,1%). Включение иммунофана в программу комплексного лечения больных с перитонитом способствовало уменьшению количества отделяемого по дренажам, восстановлению перистальтики кишечника в более ранние сроки.

напряжении защитных сил организма, направленном на ограничение воспалительного процесса. В норме секреция цитокинов ничтожно мала и предназначена для обеспечения взаимодействия между продуцирующими их клетками, между тем она резко возрастает при воспалении. Активация клеток, продуцирующих цито-

**Концентрация провоспалительных цитокинов у больных с перитонитом, получавших иммунофан**

Цитокин пкг/мл	Здоровые доноры контроль	Больные с перитонитом			
		традиционное лечение (n = 34)		лечение с применением иммунофана (n = 29)	
		до	после	до	после
IL-1β	49,6±8,2	157,8±21,5 p <sub>1</sub> < 0,001	133,5±19,4 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> > 0,05	181,6±21,4 p <sub>1</sub> < 0,001	79,6±14,0 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,05
IL-8	36,7±6,3	2308,9±139,7 p <sub>1</sub> < 0,001	1743,9±115,1 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01	2291,7±99,4 p <sub>1</sub> < 0,001	1203,4±78,1 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,001
TNFα	32,6±5,4	717,0±72,0 p <sub>1</sub> < 0,001	407,8±56,2 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,01	771,3±65,8 p <sub>1</sub> < 0,001	256,4±35,9 p <sub>1</sub> < 0,001 p <sub>2</sub> < 0,001 p <sub>3</sub> < 0,05

*Примечание:* p<sub>1</sub> – уровень значимости различий показателей здоровых и больных, p<sub>2</sub> – уровень значимости различий показателей до и после лечения, p<sub>3</sub> – уровень значимости различий показателей больных, получавших комплексное лечение без иммунофана и с применением последнего.

Проведенные исследования показали, что у больных с разлитым гнойным перитонитом резко увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Так, в 3,2 раза повышается содержание IL-1b, в то же время концентрация IL-8 увеличивается в 62,9 раза и в 21,9 раза возрастает содержание TNF-α (табл. 1). Эти факты свидетельствуют о значительном

кины, происходит под влиянием эндотоксинов, микроорганизмов, гипоксии. Иммунная система перестает контролировать секрецию цитокинов и других медиаторов воспаления. Это приводит к тому, что провоспалительные цитокины вместо ограничения воспалительного процесса и защиты организма начинают оказывать деструктивное действие на ткани не только в очаге инфекции, но и в других органах, что при определенных условиях может привести к полиорганной недостаточности, сепсису и септическому шоку [6].

У больных, получавших иммунофан, уровень IL-1β снизился в 1,7 раза (p<0,01), IL-8 – в 1,5 раза (p<0,01), TNF-α – в 1,6 раза (p<0,01) (табл. 1). Мы склонны рассматривать снижение уровня провоспалительных цитокинов как благоприятный фактор, свидетельствующий о более быстрой ликвидации воспалительного процесса у больных, получавших иммуномодулирующую

Таблица 2

**Действие иммунофана на содержание белков острой фазы воспаления у больных перитонитом**

Показатели	Здоровые контроль	Больные с перитонитом			
		традиционное лечение (n = 34)		лечение с иммунофаном (n = 29)	
		до	после	до	после
α2-МГ (мг/дл)	132,8±11,3	154,0±13,7 p <sub>1</sub> > 0,05	112,5±10,4 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	148,6±12,5 p <sub>1</sub> > 0,05	196,4±13,3 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01 p <sub>3</sub> < 0,01
Церулоплазмин (мг/дл)	34,6±1,7	29,5±2,7 p <sub>1</sub> > 0,05	46,4±2,3 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	31,6±3,1 p <sub>1</sub> > 0,05	45,3±3,0 p <sub>1</sub> < 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> > 0,05
Гаптоглобин (мг/дл)	127,4±5,5	154,3±14,1 p <sub>1</sub> > 0,05	308,6±16,0 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,01	161,8±12,3 p <sub>1</sub> < 0,05	194,5±12,8 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01
Кислый орозо- мукоид (мг/дл)	64,3±6,2	118,1±16,5 p <sub>1</sub> < 0,01	311,4±53,2 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05	109,4±13,1 p <sub>1</sub> < 0,01	146,0±8,7 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05 p <sub>3</sub> < 0,01

*Примечание:* p<sub>1</sub> – уровень значимости различий показателей здоровых доноров и больных с перитонитом, p<sub>2</sub> – уровень значимости различий показателей до и после лечения, p<sub>3</sub> – уровень

терапии. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов, обеспечивают адекватную реакцию организма на воспаление.

Наши наблюдения показали, что содержание  $\alpha 2$ -макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ) у больных с перитонитом в ранний послеоперационный период незначительно повышается, а затем на 8-10-е сутки заболевания происходит снижение концентрации данного белка (табл. 2). Факт снижения уровня  $\alpha 2$ -МГ у больных с перитонитом может быть объяснен превышением расхода данного белка над образованием, поскольку  $\alpha 2$ -МГ является одним из основных ингибиторов сериновых протеаз (тромбина, Ха фактора, плазмина, калликреина). При лечении больных с применением имунофана происходит увеличение уровня  $\alpha 2$ -МГ на 74,5% ( $p < 0,01$ ), по сравнению с группой больных, получавших традиционное лечение (табл. 2).

Установлено, что у больных с перитонитом резко возрастает концентрация кислого орозомукоида. При этом, в 2-3-й день заболевания происходит почти двукратное увеличение содержания этого белка, а на 10-е сутки уровень кислого орозомукоида увеличивался в 5 раз по сравнению с исходными значениями (табл. 2).

Известно, что концентрация орозомукоида резко возрастает при воспалении. Этот белок ингибирует бласттрансформацию лимфоцитов, снижает синтез иммуноглобулина G и особенно IgM, уменьшает активность естественных киллеров, в связи с чем нарушается течение иммунологических реакций. У больных, получавших имунофан, уровень орозомукоида уменьшается в 2,1 раза, по отношению к группе клинического сравнения. В сыворотке крови больных, леченных имунофаном, уменьшается уровень гаптоглобина, одновременно с этим не изменяется концентрация церулоплазмина (табл. 2).

Итак, включение имунофана в комплексную терапию больных с разлитым гнойным перитонитом приводит к коррекции синдрома системного воспалительного ответа, а также дает положительный клинический эффект.

Таким образом, включение имунофана в комплексное лечение больных с перитонитом способствует коррекции синдрома системного воспалительного ответа, что выражается в снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8 и TNF- $\alpha$ ), уменьшении концентрации белков острой фазы воспаления — кислого орозомукоида и гаптоглобина и увеличении уровня  $\alpha 2$  макроглобулина.

## POSSIBLE CORRECTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME IN PERITONITIS

I.D. Lihanov, V.L. Tsepelev  
(Chita State Medical Academy)

The results of 63 patients treated for diffuse peritonitis are presented in this paper. Peritonitis patients complex treatment supplemented by Immunofan has proved to contribute to systemic inflammatory syndrome correction. The latter was proved by the decrease of both proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-8 and TNF- $\alpha$ ) and acute inflammatory phase proteins (acidic orozomucoid and haptoglobin) as well as macroglobulin level increase.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. и др. Лечение тяжелых форм распространенного перитонита // Хирургия. — 2003. — № 8. — С.56-57.
2. Гаин Ю.М. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. — Минск: Юнипресса, 2001. — 255 с.
3. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.П. Перитонит. — М.: ГЭОТАР, 2002. — 240 с.
4. Кузин М.И. Синдром системного ответа на воспаление // Хирургия. — 2000. — № 2. — С.54-59.
5. Лебедев В.В. Имунофан — синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. — 1999. — № 1. — С.25-30.
6. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997. — № 5. — С.7-13.
7. Bosscha K., Reijnders K. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis // Brit. J. Surg. — 1997. — Vol. 84, № 11. — P.1532-1534.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ВОЛКОВА А.В., РАДНАЕВ Г.Г. — 2007

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ

Л.Н. Геллер, А.В. Волкова, Г.Г. Раднаев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра управления и экономики фармации, зав. — к.ф.н., доц. Л.Н. Геллер; кафедра клинической фармакологии, зав. — к.м.н., доц. Г.Г. Раднаев)

**Резюме.** В работе приведены результаты фармакоэкономического анализа по методу «стоимость - эффективность затрат» на медикаментозную терапию детей, больных железодефицитной анемией, с оценкой эффективности лечения. На основе исследования обоснованы рациональные модели лекарственной терапии и стоимость затрат для детей всех возрастных групп.

**Ключевые слова:** железодефицитная анемия, фармакоэкономический анализ, стоимость затрат на лечение.

По данным ВОЗ, 20% населения планеты страдает анемией. Железодефицитная анемия составляет более 80% всех анемий у детей [1,3]. В настоящее время уста-

новлена связь между дефицитом железа и задержкой умственного и моторного развития, ухудшается качество жизни, снижается успеваемость, ребенок эмоцио-

нально становится более неустойчивым, подвержен к конфликтам в школе и дома. В России распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) варьирует от 24 до 41,5% [3]. От ЖДА в стране страдает до 60% детей дошкольного и 1/3 школьного возраста [1]. Остро стоит данный вопрос и в Иркутской области, в которой сосредоточены крупнейшие горно-добывающие, лесопромышленные и топливно-энергетические комплексы, в результате чего города области входят в приоритетный список городов России с очень высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Данное обстоятельство сказывается на состоянии здоровья населения и, прежде всего, растущего организма. Распространенность ЖДА среди беременных женщин Иркутской области достигает 25,3%, а среди детей колеблется от 5,8 до 37,2%. Как правило, такие дети чаще болеют ОРВИ, пневмонией, рахитом, отстают в физическом развитии [2].

#### Материалы и методы

Нами в течение 2003-2006 гг. проведены исследования по оценке с фармакоэкономических позиций медикаментозной терапии ЖДА у детей г. Иркутска. В ходе изучения проведен контент-анализ 154 карт развития ребенка на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. Для формирования портрета семьи и определения уровня доступности медикаментозной терапии проведен социологический опрос родителей (114 анкет).

Эффективность проводимой терапии во многом определяют такие факторы как возраст, сопутствующие заболевания, масса тела, пути введения лекарственных средств (ЛС), длительность лечения. Учитывая этот факт, нами разработана карта для педиатров, позволяющая оценить тактику и эффективность проводимого лечения. Как наиболее объективный нами избран фармакоэкономический метод оценки качества медикаментозной терапии – «затраты – эффективность» [4]. Само изучение проводилось в два этапа: контент-анализ вариантов проводимой терапии для установления эффективности и стоимости лечения, расчет и сравнение коэффициентов эффективности затрат по каждому из вариантов лечения.

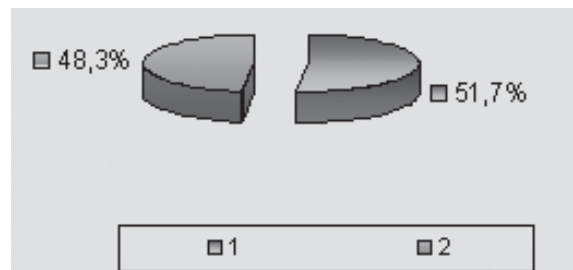
#### Результаты и обсуждение

Маркетинговые исследования регионального фармацевтического рынка железосодержащих ЛС позволили установить его ассортиментный контур, ценовую доступность данных препаратов. В ходе исследования нами установлено, что при общей номенклатуре противоанемических препаратов на общероссийском фармацевтическом рынке, включающей 20 торговых наименований в виде 44 форм выпуска данных ЛС, на Иркутском фармацевтическом рынке такая номенклатура представлена только 17 наименованиями в виде 29 форм выпуска.

Формирование как общероссийского, так и регионального фармацевтических рынков этих ЛС осуществляется в основном за счет препаратов зарубежного производства. Рассчитанный в ходе изучения индекс обновления данных препаратов составил 0,3, что свидетельствует об обновлении ассортимента за последние 5 лет на 30%. Установленный аналогичным образом коэффициент глубины ассортимента противоанемических ЛС, равный 0,7, говорит об удовлетворительной, но недостаточно полной номенклатуре ЛС данной фармакотерапевтической группы.

Анализ ассортимента лекарственных препаратов железа (ЛПЖ) по видам лекарственных форм показал, что большее число ЛС выпускается в твердых формах – 55% (таблетки, драже, капсулы), 45% – приходится на долю жидких лекарственных форм (сиропа, растворы,

капли). Доминирующее количество ЛПЖ – 86% составляют препараты для внутреннего применения, 14% – инъекционные. В общей структуре ассортимента количество монокомпонентных (15 наименований) – 51,7% и комбинированных препаратов железа (14 наименований) – 48,3% примерно одинаково (рис. 1).



Примечание: 1-комбинированные препараты; 2-монокомпонентные препараты.

Рис. 1. Структура ассортимента ЛПЖ по составу действующих веществ(%).

На основании изучения данных по объемам продаж в аптечных организациях нами определены лидеры продаж ЛПЖ (табл. 1).

Таблица 1

#### ТОП-препараты, содержащие железо

№ п/п	Наименование препарата
1.	Феррум лек сироп 50мг/5мл фл. 100мл
2.	Актиферрин - композитум капс. №30
3.	Актиферрин сироп 100мл
4.	Сорбифер дурулес таб. п/о №30
5.	Фенюльс капс. №10
6.	Тотема р-р д/внутр. прим. амп. 10мл №20

В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется большой выбор препаратов железа, представленных монокомпонентными и комбинированными соединениями солей железа, и препаратов на основе гидроксидполимальтозного комплекса. Поэтому перед врачом педиатром встает непростая задача дифференцированного подбора для ребенка препаратов железа с учетом не только эффективности, но и переносимости.

Полученные в ходе изучения данные показали, что из всего ассортимента противоанемических ЛС врачи-педиатры наибольшее предпочтение отдают препаратам Феррум Лек (69%), Актиферрин (54%), Ферроплекс (13%). С использованием фармакоэкономического метода «затраты – эффективность» нами были определены коэффициенты «затраты – эффективность» для каждого ЛП по формуле:

$$CEA = \frac{DC}{Ef}$$

где CEA – соотношение «затраты – эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности.); DC – прямые затраты (стоимость курса лечения); Ef – эффективность лечения (процент вылеченных больных).

При использовании данных препаратов значения рассчитанных коэффициентов (затраты и эффективность) составили:

$$CEA(\text{ФеррумЛек}) = 358/98 = 3,7$$

$$CEA(\text{Актиферрин}) = 242/94,4 = 2,6$$

$$CEA(\text{Ферроплекс}) = 21/7,7 = 2,7$$



Таблица 4

## Препараты железа, применяемые у детей от 7 до 12 лет

Наименование препарата	Форма выпуска	Средняя стоимость курса (3 месяца), руб.
гемофер пролонгатум	драже	193,5
ферроплекс	драже	280,7
актиферрин	капсулы	309,6
актиферрин композитум	капсулы	317,1
мальтофер	таблетки жеват.	670,8
феррум лек	таблетки жеват.	789,6
мальтофер	сироп	868,5
гемофер	капли	870
актиферрин	сироп	1209,4
тотема	раствор	1738,2
феррум лек	сироп	2651,4

При анализе затратной эффективности лечения предпочтение отдается тому методу, который обладает самым низким коэффициентом стоимость/эффективность. В нашем случае можно сделать вывод о целесообразности применения Актиферрина, как наиболее оптимального препарата по стоимости и эффективности.

Результаты оценки медикаментозной терапии детей, больных ЖДА, позволили обосновать модели рациональной тактики лекарственной терапии с учетом имеющегося на локальном рынке ассортимента противоанемических ЛС, а так же установить ценовую составляющую ЛС, используемых при лечении ЖДА у детей, которая варьирует от 290,3 до 823,6 руб. (дети до 3 лет) (табл. 2), от 280,7 до 1738,2 руб. (дети от 3 до 7 лет) (табл. 3), от 193,5 до 2651,4 руб. (дети от 7 до 12 лет) (табл. 4) – на курс лечения.

Таблица 2

## Препараты железа, применяемые у детей до 3 лет

Наименование препарата	Форма выпуска	Средняя стоимость курса (3 месяца), руб.
гемофер	капли	290,3
мальтофер	капли	405
актиферрин	капли	440,5
феррум лек	сироп	828,6

Заключительным этапом нашего исследования стало проведение социологического опроса респондентов,

Таблица 3

## Препараты железа, применяемые у детей от 3 до 6 лет

Наименование препарата	Форма выпуска	Средняя стоимость курса (3 месяца), руб.
ферроплекс	драже	280,7
актиферрин	сироп	725,7
мальтофер	капли	810
мальтофер	сироп	868,5
феррум лек	сироп	994,3
гемофер	капли	870
актиферрин	капли	1053
тотема	раствор	1738,2

приобретающих ЛП для детей, болеющих ЖДА. Нами была разработана анкета, включающая социально-де-

мографические характеристики, потребительские предпочтения, приоритеты в приобретении ЛПЖ. Заполнение анкеты проводилось родителями в аптечных структурах г. Иркутска. Общее количество опрошенных составило 154 человека.

Демографическая структура семей-респондентов в большинстве случаев представлена нуклеарными (полноценными) семьями (68%), состоящими из обоих супругов и одного ребенка (56%). Большинство опрошенных составляли женщины (78%) в возрасте 26-35 лет, что позволяет сделать вывод об их большей посещаемости аптечных учреждений. У абсолютного большинства родителей (80%) высшее образование, доход на одного члена семьи выше прожиточного минимума (92,2%), который в 2004 г. составил 2692 рубля (данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области). Кроме того, следует отметить, что для достижения наилучшего эффекта терапии (т.е. полного выздоровления при минимуме побочных эффектов) около половины опрошенных (47%) способны затратить на лечение своего ребенка более 500 рублей. Для 48% остальных респондентов наиболее привлекателен ценовой сегмент 100-500 рублей (рис. 2).

Таким образом, можно сделать вывод о достаточном уровне благосостояния родителей-покупателей, об их способности и готовности приобретать более современные ЛП для своих детей. Так же в ходе анкетирования было выяснено, что до сих пор имеет место самолечение: более половины респондентов готовы покупать ЛПЖ по совету знакомых или фармацевта (провизора).

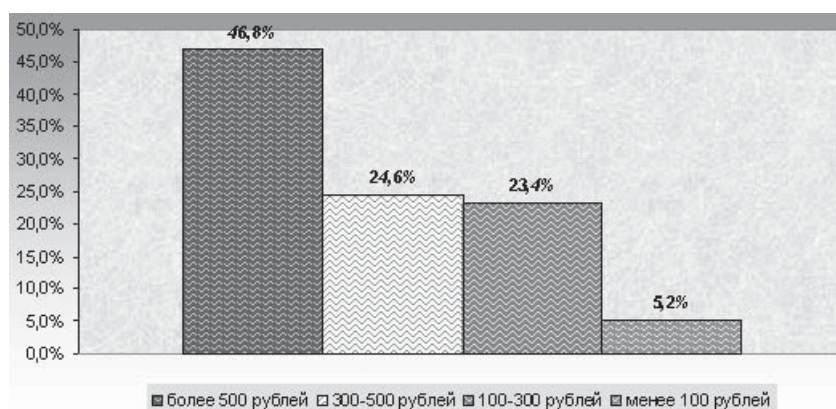


Рис.2. Диаграмма платежной способности родителей.

## THE PHARMACY-ECONOMICAL ANALYSIS OF MEDICAL THERAPY FOR CHILDREN SUFFERING FROM FERRO-SHORTAGE ANEMIA

L.N. Geller, A.V. Volkova, G.G. Radnajeв  
(Irkutsk State Medical University)

The article gives the results of pharmacy-economical analyses based on «cost-efficiency» method for medical therapy of children suffering from Ferro-shortage anemia. The estimation of treatment efficiency is applied. The research resulted in rational models of medical therapy and its costs for children of various age-groups.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова А.А. Анемии // Детские болезни. — М., 2002. — С.307-308.
2. Гомелля М.В. Клинико-гигиенический анализ ЖДА у детей: Дис.... канд. мед. наук. — Иркутск, 1999. — С.6-17.
3. Кузьмина Л.А. Гематология детского возраста. Гемопоз, периферическая кровь, костный мозг. Анемии у детей. — М.-Иркутск, 1998. — С.28-29.
4. Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения / Н.Б. Дремова и др. // Фармакоэкономические исследования в практике здравоохранения. Учебно-методическое пособие. — Курск, 2003. — 331 с.

© СЕМИНСКИЙ И.Ж., ФИЛИППОВ Е.С., ШАРОВА Т.В. — 2007

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА У ДЕТЕЙ Г. ИРКУТСКА

И.Ж. Семинский, Е.С. Филиппов, Т.В. Шарова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии ФПК, зав. — д.м.н., проф. Е.С. Филиппов, кафедра патологической физиологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, зав. — д.м.н., проф. И.Ж. Семинский)

**Резюме.** В настоящей работе представлены результаты клинико-генеалогического исследования, проведенного среди 35 пробандов и 201 родственника. Приведенные расчеты по методу Вайнберга и их результаты исключают моногенное аутомное наследование эндемического зоба. Генетико-эпидемиологические исследования показали, что эндемический зоб обнаруживает особенности мультифакториального заболевания. Определен коэффициент наследуемости эндемического зоба методом номограмм Falconer, составляющий около 40%. При анализе родословных обнаружено семейное накопление случаев эндемического зоба (43%), превышающее среднее популяционное значение (27%) в 1,6 раза. Также установили наличие существенных различий в проявлении болезни у детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы матери ( $\chi^2 = 4,5; p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** дети, эндемический зоб, наследуемость.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении эндемического зоба. Вместе с тем, недостаточно изучены факторы, предрасполагающие к развитию этого заболевания, а также влияющие на его течение и прогноз [1]. В частности, нерешенными остаются вопросы, касающиеся значения наследственности в возникновении эндемического зоба [3]. Авторы известных нам исследований приходили к выводу, что многие особенности развития зубных эндемий определяются взаимодействием генетических и экзогенных (средовых) факторов [4]. Вклад генетических и экзогенных факторов в патогенез эндемических поражений может быть установлен генеалогическими и популяционно-статистическими методами исследования.

Цель исследования выявить роль генетических факторов в формировании эндемического зоба и определить механизм наследования. Оценить количественный вклад наследственных факторов в этиологию эндемического зоба.

### Материалы и методы

Нами изучалась зависимость между частотой случаев эндемического зоба у родителей и у их детей. Посемейно-генетический анализ в первом приближении осуществляется по чисто внешним особенностям семейных генеалогических схем. В нашем материале родословные семейных форм зоба отражают как наличие случаев болезни в двух и более поколениях, так и только в одном. Следовательно, возникла необходимость установить возможный тип наследования эндемического зоба. С этой целью был проведен клинико-генетический анализ семей детей с эндемическим зобом. Работа проводилась на 35 семьях больных детей (15 мальчиков, 20 девочек) в возрасте от 10 до 17 лет, с диагнозом эндемический зоб. Клинико-генеалогическое

исследование проводилось при помощи сегрегационного анализа: вычислялась сегрегационная частота или доля пораженных sibсов. Сегрегационный анализ для определения частоты повторных случаев среди sibсов пробандов проводился по методу Вайнберга для простой (поодионой) регистрации семей [5]. Полученные сегрегационные частоты сравнивались с теоретически ожидаемыми.

Коэффициент наследуемости ( $h^2$ ) определяли методом номограмм, предложенный Falconer (1965) [2].

Вычислены показатели относительного риска (ОР) и атрибутивного (АР): ОР — заболеваемость лиц, подверженных фактору ( $p_1$ ) /заболеваемость лиц, неподверженных фактору ( $p_0$ ):  $ОР = p_1 / p_0$ ; АР — абсолютная разница между показателями заболеваемости лиц, подверженных изучаемому фактору и лиц, не подверженных его действию:  $АР = p_1 - p_0$ .

Для обеспечения достоверности генеалогических данных при отборе семей использовались следующие критерии: возможность сбора семейного анамнеза, по крайней мере, от 2 лиц из ближайшего окружения больного; медицинская документация.

Кроме пробандов были получены сведения о 201 родственнике различной степени генетического родства.

Диагностические сведения собирались от всех родственников в 2 поколениях пробандов; наличие эндемического зоба у родственников подтверждалось клинически, по крайней мере, у одного члена материнской линии и у одного члена отцовской линии. У большинства родственников клинические проявления были минимальны.

Все дети с увеличенной щитовидной железой обследованы в соответствии с Рекомендациями по контролю за заболеваниями, вызванными дефицитом йода (1991), оно включало: — оценку пальпаторных размеров щитовидной железы, — валеометрию щитовидной железы и оценку ее структуры по данным ультразвукового исследования, — оценку тяжести йодного дефицита по концентрации йода в моче, — оценку функционального состояния щитовидной железы путем определения в крови тироксина, трийодтиронина, тиреотропного гормона, тиреоглобулина.

Проверку нулевых гипотез проводили с использованием критерия  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение**

При анализе распространенности заболевания среди родственников первой степени родства мы обнаружили, что по линии матери в 74% случаях встречался эндемический зоб, по линии отца – в 30%. Различия в соотношении полов оказались статистически достоверными ( $\chi^2 = 12,2$ ;  $p < 0,001$ ).

Неодинаковая генетическая подверженность предстателей разных полов характерна для многих мультифакториальных заболеваний, к которым относят и эндемический зоб [6,7].

**Распределение больных и здоровых детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы у матери**

	Больная мать, чел. (%)	Здоровая мать, чел. (%)	ОР	АР
Всего матерей, чел. n=35	26 (74%)	9 (36%)		
Больные дети, чел. (%)	19 (73%)	3 (33%)	6,3	16
Здоровые дети, чел. (%)	7 (27%)	6 (67%)	1,2	1

Примечание: ОР – относительный риск, АР – атрибутивный риск.

Также выявилось наличие существенных различий в проявлении болезни у детей в зависимости от наличия увеличения щитовидной железы матери (табл. 1).

Детей, больных эндемическим зобом, у матерей, страдающих этой болезнью, было в 2,2 раза больше, чем у здоровых матерей. Статистическая обработка материала подтвердила достоверность разницы в заболеваемости ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p < 0,05$ ).

При сравнительной оценке среди родственников пробанда 1-й и 2-й степени родства с популяционными частотами среди населения мы установили, что частоты соответствующих заболеваний среди родственников пробандов (43%), превышали популяционные частоты (27%).

Таким образом, накопление этих заболеваний среди родственников пробандов, превышающее популяционные показатели почти в 1,6 раза, свидетельствует о роли генетических факторов в происхождении эндемического зоба.

Для семей, в которых отмечалось наличие двух и более кровных родственников, больных эндемическим зобом, нами выполнены семейные генеалогические схемы.

Примеры анализа родословных:



Рис. 1. Родословная, исключающая доминантное наследование, сцепленное с полом.

Родословная (рис. 1) отражает болезнь отца и сына при здоровой матери. Подобная передача исключает доминантное наследование, сцепленное с полом (Х-хромосомой), поскольку в данном случае сын унаследовал от отца болезнь и У-хромосому, а свою единственную Х-хромосому, следовательно, должен получить от матери. Отсюда, можно предположить, что передача болезни определяется аутосомным геном.

Родословная (рис. 2) отражает заболевание одного ребенка при здоровых родителях. Это исключает ауто-

сомно-доминантный тип наследования, так как при аутосомно-доминантном типе наследования у здоровых родителей все дети должны быть здоровы. Можно предположить, что наследование осуществляется по аутосомно-рецессивному типу и оба родителя гетерозиготны, что позволяет ожидать не более 25% больных детей в их потомстве, как и в нашем случае.

Таблица 1

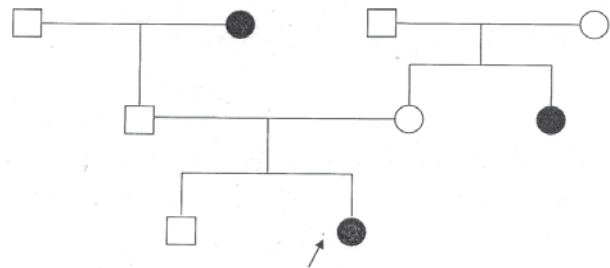


Рис. 2. Родословная, исключающая аутосомно-доминантное наследование.

Семейная схема (рис. 3) отражает заболевание обоих родителей. Если предположить, что имеет место аутосомно-рецессивное наследование, то все дети в семье, где больны оба родителя, должны быть больны. Между тем, в семье болен только один ребенок из трех при наличии заболевания у отца и у матери, что исключает аутосомно-рецессивное наследование.

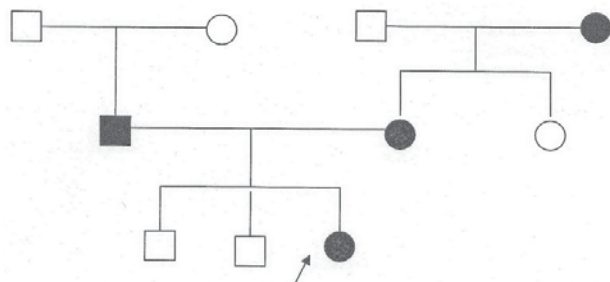


Рис. 3. Родословная, исключающая аутосомно-рецессивное наследование.

Анализируя представленные родословные, мы можем исключить моногенное наследование и предположить мультифакториальный тип наследования эндемического зоба.

Для подтверждения нашего предположения был проведен сегрегационный анализ. В рамках сегрегационного анализа по методу Вайнберга вычислялась сегрегационная частота (доля пораженных sibсов). Полученные сегрегационные частоты сравнивались с теоретически ожидаемыми.

В расчетах использована формула Вайнберга:  
 $SF = R - N / T - N$ ,  $Q = SF (1 - SF / T - N)$ ,  $t = SF - sf / Q$ ,  
 где SF – наблюдаемая сегрегационная частота; sf – теоретически ожидаемая сегрегационная частота; Q – стандартное отклонение; R – общее число пораженных sibсов (потомков) в выборке; T – общее число sibсов (потомков) в выборке; N – число семей в выборке (соответствует числу пробандов).

Для аутосомно-доминантного типа наследования теоретически ожидаемая сегрегационная частота (sf) равна 0,5, для аутосомно-рецессивного – 0,25. Используя формулу Вайнберга для единичной регистрации, получается ожидаемая сегрегационная частота, где t50 – доминантный тип передачи признака с вероятностью рождения больного ребенка 50%; t25 – рецессивный тип передачи признака с вероятностью заболевания 25%.

Используя наши данные, получаем:

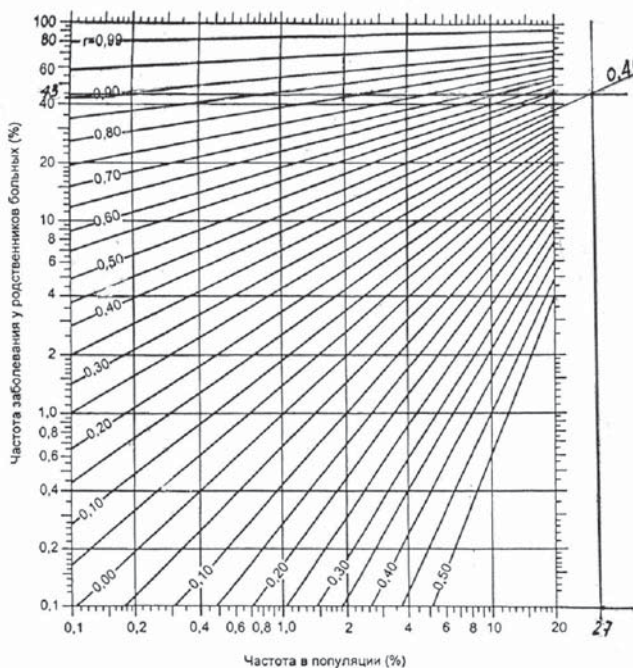


Рис. 4. Графы корреляций по предрасположенности (r) между родственниками и пробандами.

$$SF = 70 - 35 / 94 - 35 = 0,59, Q = 0,59(1 - 0,59 / 94 - 35) = 0,004,$$

$$t50 = 0,59 - 0,50 / 0,004 = 22,5, t25 = 0,59 - 0,25 / 0,004 = 85.$$

Таким образом, основываясь на данных сегрегационного анализа по методу Вайнберга для единичной регистрации случаев, мы можем отвергнуть аутосомно-моногоенный диаллельный рецессивный или доминантный тип наследования, поскольку в нашем исследовании значения t50 и t25 больше 2,58.

Наши исследования позволили установить не только принципиальный факт роли наследственности, но и оценить ее количественный вклад в этиологию заболевания. Известно, что коэффициент наследуемости может принимать любые значения от 0 до 100%. В частности, метод номограмм, предложенный Falconer (1965), дает возможность легко определить приблизительный коэффициент наследуемости (h<sup>2</sup>), для любых предположительно мультифакториальных заболеваний. Для этого необходимо знать частоту анализируемого заболевания в популяции, которую откладывают на горизонтальной оси номограммы. По нашим данным она составляет – 27% (рис. 4). По вертикальной оси откладывают частоту того же признака среди родственников больных. Которая составляет в наших исследованиях – 43%. Точка перекреста прямых, проведенных от этих двух значений, будет соответствовать коэффициенту корреляций по предрасположенности (r). Корреляции необходимы для того, чтобы рассчитать наследуемость соответствующего заболевания. С их помощью можно получить оценку наследуемости, как для родственников 1-й степени родства, так и для родственников 2-й степени. В нашем случае он составил примерно 40%.

Таким образом, генеалогический и популяционно-генетический анализ, выполненный нами, позволил исключить моногоенное аутосомное наследование эндемического зоба. Подтвердилась правильность основной предпосылки о том, что эндемический зоб является полигенным заболеванием, реализующимся под влиянием ряда экзогенных факторов окружающей среды. Приведенные расчеты и их результаты исключают моногоенное аутосомное наследование. Коэффициент наследуемости его составляет около 40%.

## GENETIC ASPECTS OF ENDEMIC GOITER IN CHILDREN OF IRKUTSK

I.G. Seminsky, E.S. Filippov, T.V. Sharova  
 (Irkutsk State Medical University)

The results of clinic-genealogical research of 35 probands and 201 alliances are presented according to the Wainberg's method and their results exclude the possibility of monogenic autosomic inheritance of endemic goiter. Genetic-epidemiological investigations have shown that endemic goiter has features of a multifactorial disease. The heredity index of endemic goiter has been evaluated with Falconer's nomogram and accounts for 40%. It's familial incidence was seen to increase (43%) that is 1,6 times as high as the average population rate (27%). Significant differences in disease manifestation in children have been revealed to depend on mother's thyroid enlargement ( $\chi^2 = 4,5; p < 0,05$ ).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов Г.А. О международном симпозиуме «Ликвидация заболеваний, связанных с дефицитом йода» // Проблемы эндокринологии. – 1992. – Т. 38, № 3. – С.61-62.
2. Гинтер Е.К. Эволюция представлений о генетической природе мультифакториальных заболеваний // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 4. – С.146-155.
3. Дедов И.И. Основные направления профилактики йоддефицитных заболеваний: Информ. письмо ЭНЦ РАМН. – М., 2000. – 6 с.
4. Касаткина Э.П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков // Лечащий врач. – 2000. – № 10. – С.14-18.
5. Козлова С.И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Медицина, 1996. – 105 с.
6. Мерфи Э.А., Чейз Г.А. Основы медико-генетического консультирования. – М.: Медицина, 1979. – 207 с.
7. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. – М.: Медицина, 1989. – Т. 1. – 306 с.

© СУХАНОВ А.В., ПИКЕРСКИЙ И.Э., ИГНАТОВ А.В., СЕРЕБРЕННИКОВА Е.Н., МЕНЬШИКОВА Л.В. – 2007

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОГО УРЕАЗНОГО ХЕЛИК®-ТЕСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ОБСЕМЕНЁННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА. СООБЩЕНИЕ 6. СРАВНЕНИЕ С МОЛЕКУЛЯРНЫМ МЕТОДОМ

А.В. Суханов, И.Э. Пикерский, А.В. Игнатов, Е.Н. Серебрянникова, Л.В. Меньшикова

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач – к.м.н. М.Л. Меньшиков; Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. А.И. Смирнов; Институт географии СО РАН, директор – д.г.н. А.Н. Антипов; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра семейной медицины, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Меньшикова)

**Резюме.** Проведено сравнительное исследование результатов уреазного дыхательного Хелик®-теста и определения ДНК *H. pylori* в слизистой оболочке желудка у 50 пациентов с использованием двух статистических методов: корреляционного и регрессионного анализов. Совпадений показателей не получено ни при проведении корреляционного, ни при использовании регрессионного статистических методов. Делается вывод о низкой диагностической ценности дыхательного уреазного Хелик®-теста по методике фирмы АМА.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, дыхательный уреазный Хелик®-тест, ПЦР диагностика.

Известно, что наиболее частой причиной возникновения гастритов и язвенной болезни является микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – Природные резервуары этого возбудителя не выявлены, а вне организма *H. pylori* приобретает устойчивую кокковидную форму и реверсирует в вибрион только в желудке [8,9,12,13].

Для уточнения этиологии заболеваний желудка и двенадцатипёрстной кишки необходимо установить наличие этого возбудителя. С этой целью были разработаны различные методы выявления *H. pylori*, основанные на биохимических и морфологических особенностях этого микроорганизма.

Известно, что *H. pylori* обладает выраженной уреазной активностью. Бактериальная уреазы разлагает мочевины до углекислого газа и аммиака. Эта особенность метаболизма легла в основу разработки различных неинвазивных методов определения *H. pylori*, получивших название «уреазные тесты». Широкое распространение в большинстве стран мира получили уреазные дыхательные тесты с мочевиной, меченной изотопами углерода <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C [11]. Данный изотоп, входящий в состав мочевины, при разложении последней выделяется в составе углекислого газа через лёгкие с возможностью его последующей регистрации в выдыхаемом воздухе.

Существует и другой метод оценки уреазной активности *H. pylori* – регистрация аммиака, образующегося при гидролизе мочевины (Хелик®-тест) [5].

Дыхательные уреазные тесты имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Основная ценность этих методов заключается

в том, что исследователь имеет представление об уреазной активности всей поверхности слизистой оболочки желудка (СОЖ), а не отдельных её фрагментов.

Недостаток уреазных тестов заключается в том, что эти методы косвенные, не позволяющие обнаружить возбудителя непосредственно [7].

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение информативности дыхательного уреазного Хелик®-теста по методике фирмы АМА и определения ДНК *H. pylori* в биоптате СОЖ.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра.

В исследование было включено 50 пациентов, обратившихся в ИОККДЦ с различными диспептическими жалобами. Всем обследуемым проводился общеклинический осмотр, эндоскопическое исследование с забором биоптатов СОЖ для выявления нуклеиновых кислот возбудителя с помощью метода ПЦР и уреазный дыхательный Хелик®-тест с использованием расходных материалов и оборудования фирмы АМА (г. Санкт-Петербург).

Возраст обследуемых пациентов варьировался от 13 до 75 лет и составлял в среднем 37±8 лет. Основной диагноз, установленный в ходе эндоскопического и морфологического обследования, – хронический поверхностный гастрит, встречался у 48 (96%) пациентов, у остальных 2 (4%) – диагностирована язвенная болезнь двенадцатипёрстной кишки.

Всем испытуемым проводился дыхательный уреазный Хелик®-тест с использованием мочевины нормального изотопного состава. Методика данного исследования была следующей: у пациента в течение 5 минут с помощью микрокомпрессора забирался воздух ротовой полости и продувался через капилляр, содержащий индикатор, нанесённый на силикагель. Затем внутрь давался раствор, содержащий 0,5 г мочевины нормального изотопного состава в 15 мл воды. После 5-ти минутной экспозиции повторялся забор воздуха из ротовой полости. При наличии в последнем аммиака, индикатор менял цвет с жёлтого на тёмно-синий. По величине изменения цвета, измеренной в миллиметрах, Хелик®-тест оценивался как отрицательный –

Таблица 1

Статистические характеристики изучаемых параметров

Переменная	Число измерений	Среднее значение	Стандартное отклонение
Уреазный тест	50	1,15	0,33
ПЦР ДНК <i>H. pylori</i>	50	0,7	0,46

если не было разницы между выраженностью окрашивания индикатора до и после приёма мочевины (0 баллов), слабоположительный – если разница составляла 1-2 мм (1 балл), положительный – при разнице 3-10 мм (2 балла) и резко положительный – при разнице более 10 мм (3 балла).

ПЦР-диагностика выдаёт только отрицательные или положительные результаты, которые выражались в баллах: 0 или 1 соответственно.

Методы исследования взаимозависимости переменных Для изучения взаимосвязанности контролируемых характеристик были применены методы корреляционного и регрессионного анализа. Вычисление коэффициентов корреляции, оценка их точности и статистической значимос-

ти проводилась по стандартным формулам [3] с помощью программы «Excel» из пакета «Microsoft Office 2000».

Для оценки поведения условных средних (регрессий) их зависимость от своих аргументов аппроксимировалась кусочно-линейными кривыми. Для этого область изменчивости аргументов разбивалась на несколько равных интервалов, и в каждом из них вычислялись среднее значение аргумента и функции. Далее через точки, задаваемые такими средними значениями, проводились соответствующие ломаные линии. Все необходимые вычисления и построения графиков выполнялись с помощью программы, написанной одним из авторов настоящей статьи [2]. Числа, записываемые в месте положения вершин ломаных линий, аппроксимирующих регрессию, означают объем выборки, использованный для вычисления соответствующих условных средних. Статистически значимое изменение этих средних на области изменения их аргументов позволяет судить о наличии и приблизительной структуре регрессионной зависимости между соответствующими переменными.

**Корреляционный анализ**

Задачей корреляционного анализа является проверка гипотез о наличии взаимосвязей линейного характера между исследуемыми характеристиками. Для решения этой задачи были оценены коэффициенты корреляции между всеми переменными и их вариабельность.

Таблица 2

**Коэффициент корреляции (выше диагонали) и его коэффициент вариации (ниже диагонали)**

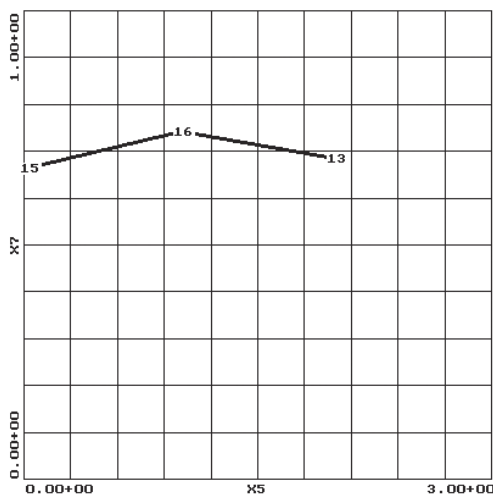
Наименования и обозначения переменных	X5	X7
Уреазный Хелик®-тест		0,09
ПЦР НР	158	

Между сравниваемыми показателями значимой корреляционной (линейной) связи не наблюдается: коэффициент корреляции  $r = 0,09$  (табл. 2).

Коэффициент корреляции лишь частично, и из-за этого не всегда правильно, описывает взаимосвязанность переменных. Поэтому для подтверждения и уточнения выводов, сделанных на основе корреляционного анализа был проведен их взаимно-регрессионный анализ, задачей которого является проверка гипотез о наличии парных взаимозависимостей между оцениваемыми параметрами и взаимосвязей линейного характера между исследуемыми характеристиками.

**Регрессионный анализ**

Результаты регрессионного анализа парных взаимозависимостей между оцениваемыми параметрами в виде графика условных средних, построенных в соответствии с описанной выше методикой, показаны на рисунке 1.



*Примечание:* статистически достоверными считаются показатели, когда различия между начальными и конечными точками графика превышают две клетки по вертикали.

**Рис. 1. Регрессионная зависимость результатов уреазного Хелик®-теста от данных обнаружения ДНК *H. pylori*.**

Приведенные данные подтверждают вывод об отсутствии соответствия между уреазным Хелик®-тестом и результатами ПЦР диагностики ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ, полученными как методами корреляции, так и вариационной статистики. Подобная демонстрация отсутствия связей нелинейного характера и корреляции указывает на низкую диагностическую информативность уреазного Хелик®-теста.

**Результаты и обсуждение**

Зависимость результатов уреазного теста от показателей обнаружения ДНК *H. pylori* в СОЖ не выявляется.

При проведении регрессионного анализа также выяснено, что нет никакой связи между выраженностью уреазного Хелик®-теста и данными молекулярной диагностики. В литературе мы не обнаружили развернутых и достаточно аргументированных работ по изучению Хелик®-теста независимыми исследователями, кроме патента и статей его авторов [4,5,6].

Почему уреазный Хелик®-тест с мочевиной нормального изотопного состава (по технологии АМА), в отличие от уреазных тестов с изотопно-обогащенной мочевиной, даёт показания биохимической активности *H. pylori*, которые не коррелируются с данными других методов диагностики *H. pylori*?

Как мы считаем, ответ необходимо искать в химизме протекающих процессов.

Известно, что в водной среде, под действием уреазы *H. pylori*, мочевина разлагается:



Когда уреазный тест проводится по общепринятой в мировой практике схеме с изотопно обогащенной мочевиной  $^{13}C$  или  $^{14}C$ , то степень обсемененности *H. pylori* определяется по количеству образовавшегося меченого  $CO_2$ . Этот углекислый газ практически не вступает в химические реакции в организме и полностью выделяется через лёгкие, и таким образом фиксируется количественно, однозначно свидетельствуя об уреазной активности.

Уреазный Хелик®-тест, выполняемый по методике фирмы АМА, основан на определении количества выделившегося в желудке и попавшего в ротовую полость аммиака.

Во время проведения теста общее количество зафиксированного аммиака всегда значительно ниже «стехиометрически возможного». Поэтому возникает вопрос: что может влиять на степень выделения аммиака.

На наш взгляд существует не один, как утверждают авторы уреазного Хелик®-теста [5], а целый ряд факторов [10].

Во-первых, в желудке практически всегда имеется стехиометрически избыточное количество соляной кислоты, следовательно, обязательно должна иметь место реакция нейтрализации, протекающая с большой скоростью:



Во-вторых, необходимо учитывать, что аммиак, имеющий свободную электронную пару, способен кроме химического вступать и в донорно-акцепторные взаимодействия и образовывать различные соединения с органическими веществами, в избытке имеющимися в желудке в результате естественного слушивания клеток эпителия, выделения секрета многочисленными железами СОЖ.

Таким образом, дополнительно к предыдущему, мо-

гут иметь место следующие реакции с участием аммиака:

1. с карбонильными группами с образованием иминов или оснований Шиффа;
2. с карбоновыми кислотами с образованием аммонийных солей;
3. с аминокислотами с образованием аммонийных солей;
4. с липидами, с частичным гидролизом;
5. с фосфолипидами без гидролиза;
6. с фосфолипидами с частичным гидролизом;
7. с гидрохлорной кислотой (HClO), генерируемой нейтрофилами, с образованием цитотоксичных гидроксиаминов ( $\text{NH}_2\text{OH}$ ) и монохлорамина ( $\text{NH}_2\text{Cl}$ ) [1].

Учитывая вышесказанное, становится понятным, что на количество аммиака, выделяемого при уреазном Хелик<sup>®</sup>-тесте с мочевиной нормального изотопного состава, влияет гораздо большее число факторов, чем на регистрируемый углекислый газ при уреазном дыхательном тесте с изотопно обогащённой мочевиной.

Для того чтобы концентрации исходного аммиака и суммарно определённого были равны ( $[\text{NH}_3]_{\text{исходной}} = [\text{NH}_3]_{\text{суммарно определённой}}$ ), необходимо создать в желудке, пищеводе и ротовой полости условия, сходные с химической колбой, где среда нейтральная, отсутствуют влага и любые органические соединения. Понятно, что подобия подобные условия *in vivo* невозможно, а, следовательно, дыхательный уреазный Хелик<sup>®</sup>-тест фирмы АМА не может быть рекомендован для определения степени обсеменённости СОЖ *H. pylori*.

Таким образом, методами математической статистики с использованием корреляционного и вариационного анализа показано что результаты уреазного Хелик<sup>®</sup>-теста по методике фирмы АМА не совпадают с результатами молекулярной диагностики ДНК *H. pylori* в биоптатах СОЖ. Дыхательный уреазный Хелик<sup>®</sup>-тест с фиксацией аммиака в воздухе ротовой полости не может быть рекомендован для диагностики хеликобактерной инфекции у человека.

## INFORMATIVITY OF RESPIRATORY UREASE HELIC<sup>®</sup>-TEST IN DEFINITION OF DEGREE OF DISSEMINATION WITH HELICOBACTER PYLORI AND PATHOLOGICAL CHANGES IN STOMACH MUCOUS MEMBRANE: COMPARISON WITH THE MOLECULAR METHOD (REPORT 6)

A.V. Sukhanov, I.E. Pikersky, A.V. Ignatov, E.N. Serebrennikova, L.V. Menjshikova  
(Irkutsk Regional Diagnostic Center; Irkutsk State University; Institute of Geography of Siberian Department of Russian Academy of Science; Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

There has been conducted the comparative investigation of the results of respiratory urease Helic<sup>®</sup>-test and definition of DNA of *H. pylori* in the stomach mucous membrane in 50 patients with the use of two statistical methods: correlational and regressive analyses. In conducting correlational and regressive statistical methods there have not been obtained any coincidences of indices. The conclusion has been made of a little diagnostic value of respiratory urease Helic<sup>®</sup>-test on the methods of AMA Firm.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Триада-Х, 1998. — С.113-119.
2. Игнатов А.В. Опыт вероятностного моделирования и анализа взаимозависимости многомерных географических данных // География и природные ресурсы. — 1996. — № 4. — С.149-158.
3. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике. — М.: Наука, 1978. — 831 с.
4. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Клочко О.Г. и др. Непрерывная регистрация концентрации аммиака в воздухе ротовой полости в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2003. — Т.ХІІІ, № 5, Приложение № 21. — С.159.
5. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. Способ неинвазивной диагностики хеликобактера *in vivo*, RU 2100010 С1.
6. Корсунский А.А., Щербиков П.Л., Исаков В.А. Оценка информативности и рациональный выбор методов выявления *Helicobacter pylori* при хронических болезнях органов пищеварения у детей // В кн. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей. — М.: ИД Медпрактика-М, 2002. — Глава 5. — С.105-124.
7. Лапина Т.Л. Основные принципы диагностики *H. pylori* // *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф. Мегро, Т.Л. Лапиной. — М.: Триада-Х, 1999. — С.107-116.
8. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Касьяненко В.И., Зеленикин С.А. Уреазные тесты быстрого определения хеликобактер пилори в биоптате слизистой оболочки желудка как один из методов контроля результатов лечения больных язвенной болезнью // Рос. гастроэнтеролог. журнал. — 1997. — № 1. — С.19-23.
9. Логинов А.С., Васильев Ю.В., Сиваш Э.С., Фарбер А.В. Диагностика и лечение пенетрирующих язв желудка и двенадцатипёрстной кишки // Рос. гастроэнтеролог. журнал. — 1996. — № 3. — С.20-29.
10. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 528 с.
11. Atherton J.C. Non-endoscopic test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P.11-20.
12. Battaglia G, DiMario F., Pasini M. et al. *Helicobacter pylori* infection, cigarette smoking and alcohol consumption. A histological and clinical study on 286 subjects // The Italian Journal of Gastroenterology. — 1993. — Vol.25. — № 8. — P.419-424.
13. Gilvarty J.M., Leen E., Sweeney E., O'Morain C.A. The Long-term effect of *Helicobacter pylori* on gastric mucosa // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1994. — Vol.6. — P.43-45.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

В.А. Филиппов, В.И. Горбачев

(Республиканская клиническая больница им. Н.А.Семашко, Улан-Удэ, гл. врач – к.м.н. М.П. Рябов; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф., В.И. Горбачев)

**Резюме.** Использование для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений экстракорпоральной фармакотерапии уменьшает депрессивное влияние антибиотиков на иммунную систему у больных пожилого и старческого возраста, что позволяет улучшить клинические результаты лечения. Однократное внутривенное введение антибиотика во время операции на 3-4 сутки послеоперационного периода сопровождается у больных пожилого и старческого возраста после холецистэктомии супрессией Т-клеточного звена иммунитета и не позволяет предотвратить послеоперационные инфекционные осложнения.

**Ключевые слова:** холецистэктомия, пожилые, старики, экстракорпоральная антибиотикотерапия.

На протяжении длительного времени хронический холецистит является одним из самых широко распространенных заболеваний. Согласно данным эпидемиологических исследований, заболеваемость желчнокаменной болезнью у лиц старше 70 лет составляет 33-50% [5,9].

Патология в данной возрастной группе больных имеет более тяжёлое течение. Это обусловлено как снижением адаптационных возможностей организма, так и длительностью заболевания, развитием ряда осложнений. Атеросклероз, аутоиммунные процессы, наличие других сопутствующих заболеваний, снижение адаптационных возможностей организма способствуют более тяжёлому течению послеоперационного периода. Например, часто встречающийся дисбиоз толстой кишки приводит к бактериальной контаминации желчи вследствие ее эндогенного инфицирования. Хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей изменяют иммунный статус, на фоне стимуляции гуморального иммунитета отмечается дефицит его клеточного звена. Холецистэктомия усугубляет дефицит CD3+ клеток, происходит инверсия иммунорегуляторного индекса (ИРИ) [2,4,6,10,12]. Проблемой хирургического лечения желчнокаменной болезни занимают со второй половины XIX века [5]. Холецистэктомия открытым способом выполняется в 44,1% случаев, поэтому антибактериальная профилактика показана и достоверно снижает частоту послеоперационной инфекции [3,13]. Для повышения эффективности профилактики послеоперационных раневых инфекций отработаны режимы её проведения, используются препараты с продолжительным периодом полувыведения, а в последнее время – направленный транспорт антибиотиков. Экстракорпоральная фармакотерапия позволяет создать высокую концентрацию антибиотика в очаге воспаления, снизить нежелательные реакции организма на препарат и пролонгировать время его действия [11].

Исследование иммунологической реактивности позволяет ещё до клинических проявлений выявить неблагоприятное течение послеоперационного периода и начало воспалительного процесса [8].

Целью данного исследования является оценка сравнительной эффективности разных режимов антибиотикопрофилактики (АБП) цефотаксимом по динамике иммунологических показателей.

### Материалы и методы

Исследование проведено на базе Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Улан-Удэ в течение 2002-2005 гг.

Критериями включения в исследование явились: возраст старше 61 года, плановая (вне обострения воспалительного процесса в билиарной системе) холецистэктомия, выполненная открытым способом, и высокий риск инфекционных осложнений в области операции (иммунодефицит, сопутствующие заболевания, пожилой и старческий возраст) [2].

К критериям исключения отнесли индивидуальную непереносимость цефотаксима, исходные тяжёлые нарушения иммунного статуса (ИС), применение антибактериальных препаратов до операции в течение 10 суток и превышение стандарта пребывания больного в стационаре в результате обострения сопутствующих заболеваний, технических трудностей во время операции и др.

В исследуемую группу вошли 22 больных, которым накануне операции вводили один грамм цефотаксима методом экстракорпоральной фармакотерапии (ЭКФТ). Группу клинического сравнения (ГКС) состояла из 22 человек, которым один грамм цефотаксима вводили внутривенно за 30 минут до хирургического разреза интраоперационно. Группы больных были сформированы «слепым методом» и сопоставимы по полу и возрасту, имели высокий риск послеоперационных инфекций (2 степень по SS1), исходной степени иммунологической реактивности (2 степень по А.М.Земскову) [1]. Возраст больных составил 62,5 (62-67) года. Всем больным в послеоперационном периоде проводилось лечение, направленное на коррекцию водно-электролитного баланса и гемодинамики, раннюю послеоперационную активизацию. Введение антибиотика методом ЭКФТ проводили больным вечером накануне операции по методике, предложенной С.В. Лохвицким (1992).

Клиническую эффективность АБП оценивали по наличию признаков раневой инфекции (локальная гиперемия, болезненность, отёчность), динамике показателей иммунного статуса (до операции, на 3-4 и 7-8 сутки послеоперационного периода). Экспрессия CD-рецепторов определялась реакцией непрямой поверхностной иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. Исследованы и традиционно используемые показатели гуморального и фагоцитарного звеньев иммунной системы.

Лабораторные показатели изучали относительно регионарной нормы, представленной иммунологической лабораторией РКБ. Подсчёт лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) проводили по формуле Кальф-Калифа [7].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Полученные данные математически обработаны и представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Сравнение групп осуществляли при помощи критериев Манна-Уитни ( $p_u$ ) и Вилкоксона ( $p_w$ ). Сравнение качественных признаков проводили с использованием точного теста Фишера ( $p_f$ ). Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При обследовании до оперативного вмешательства в лабораторных показателях между сравниваемыми



группами больных достоверных различий нами выявлено не было.

Исходное содержание лейкоцитов в периферической крови у больных с ЭКФТ составило  $5,20 (4,7-7) \times 10^9/\text{л}$ , а на 3-4 сутки послеоперационного периода –  $5,40 (4,30-7,60) \times 10^9/\text{л}$ . К 7-8 суткам после операции этот показатель практически не изменился –  $5,0 (4,2-7,2) \times 10^9/\text{л}$ . В ГКС дооперационный уровень лейкоцитов составил  $4,95 (3,60-6,10) \times 10^9/\text{л}$ . На 3-4 сутки он практически не изменился –  $4,90 (3,45-5,70) \times 10^9/\text{л}$ . После операции в конце первой недели незначительно снизился до  $4,25 (3,45-5,95) \times 10^9/\text{л}$ . Значимых изменений количества лейкоцитов не выявлено.

В группе больных с ЭКФТ дооперационное абсолютное число лимфоцитов составило  $1,71 (1,32-1,91) \times 10^9/\text{л}$ , а у больных с традиционной АБП –  $1,53 (0,88-1,75) \times 10^9/\text{л}$ . Исходные показатели в обеих группах были ниже нормальных значений –  $1,93 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ . У больных пожилого и старческого возраста с хроническим калькулёзным холециститом иммуносупрессия по Т-клеточному звену иммунитета характерна для высокого риска послеоперационных раневых инфекций. В ЭКФТ-группе на 3-4 сутки после операции абсолютное количество лимфоцитов осталось на прежнем уровне и составило  $1,7 (1,3-1,94) \times 10^9/\text{л}$ , в конце первой недели отмечено снижение этого показателя до  $1,58 (1,32-1,72) \times 10^9/\text{л}$ . Количество лимфоцитов в группе клинического сравнения снизилось до  $1,25 (0,90-1,51) \times 10^9/\text{л}$  ( $p_u=0,024$ ) по сравнению с исходным уровнем. На 7-8 сутки уровень лимфоцитов восстановился до  $1,58 (1,20-1,96) \times 10^9/\text{л}$  относительно предоперационного. У больных, получивших антибиотикопрофилактику методом ЭКФТ, на 3-4 сутки после операции лимфопения оказалась менее выраженной (рис. 1).

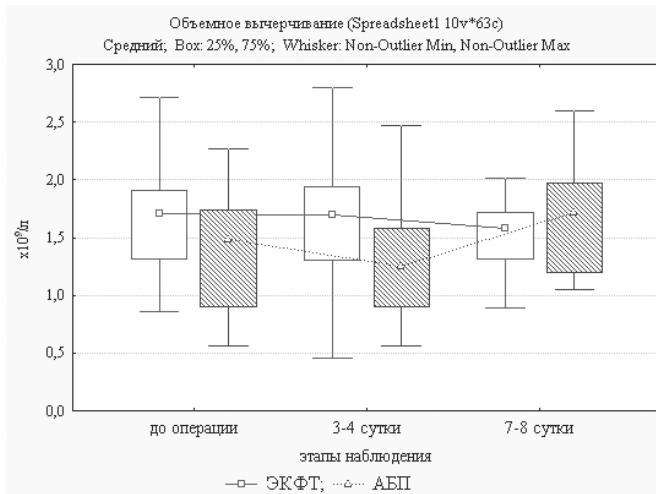


Рис. 1. Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови при разных вариантах антибактериальной профилактики.

В ЭКФТ-группе больных абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов до операции составило  $0,72 (0,59-0,81) \times 10^9/\text{л}$ , что было ниже нормального уровня, равного  $(1,078 \pm 0,006) \times 10^9/\text{л}$ . На 3-4 и 7-8 сутки послеоперационного периода значимых изменений не отмечено:  $0,82 (0,75-0,98) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,6 (0,53-0,71) \times 10^9/\text{л}$  соответственно. В ГКС исходное абсолютное число зрелых Т-лимфоцитов было равно  $0,63 (0,40-0,87) \times 10^9/\text{л}$ . На 3-4 и 7-8 сутки после операции их количество изменилось до

$0,61 (0,43-1,09) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,80 (0,45-1,35) \times 10^9/\text{л}$ . Абсолютное число Т-хелперов до операции было ниже нормального ( $0,68 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ ) во всех группах больных. У больных при ЭКФТ до операции этот показатель составил  $0,48 (0,37-0,61) \times 10^9/\text{л}$ . На 3-4 и 7-8 сутки он изменился до  $0,58 (0,45-0,74) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,47 (0,4-0,57) \times 10^9/\text{л}$ . В ГКС до операции количество  $\text{CD4}^+$ -клеток равнялось  $0,57 (0,30-0,72) \times 10^9/\text{л}$ . На 3-4 сутки оно несколько снизилось – до  $0,47 (0,26-0,71) \times 10^9/\text{л}$  и нормализовалось к 7-8 суткам на уровне  $0,73 (0,41-0,92) \times 10^9/\text{л}$  (рис. 2).

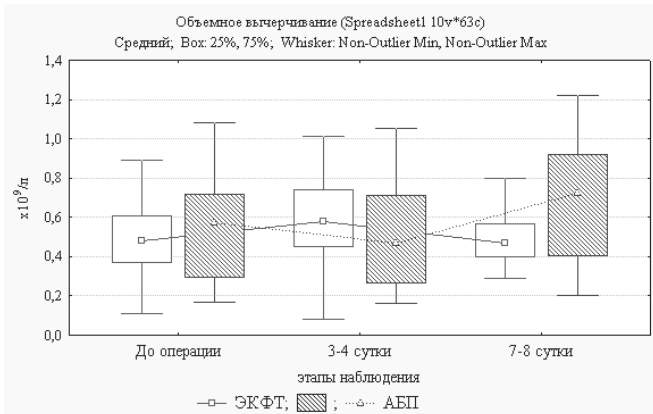


Рис. 2. Влияние вариантов антибиотикопрофилактики на абсолютное количество  $\text{CD4}^+$ -клеток в периферической крови.

Исследование изменений абсолютного числа Т-супрессоров в группе ЭКФТ выявило, что их дооперационный уровень, равный  $0,27 (0,18-0,37) \times 10^9/\text{л}$ , на 3-4 сутки несколько увеличился до  $0,33 (0,22-0,46) \times 10^9/\text{л}$ , а на 7-8 сутки возвратился к исходному уровню и стал равным  $0,23 (0,15-0,33) \times 10^9/\text{л}$ . У больных группы с традиционным введением антибиотика дооперационное абсолютное число Т-супрессоров было равно  $0,31 (0,22-0,42) \times 10^9/\text{л}$  и практически не изменилось на 3-4 сутки –  $0,33 (0,26-0,46) \times 10^9/\text{л}$ . На 7-8 сутки их число существенно не отличалось от исходного –  $0,32 (0,21-0,49) \times 10^9/\text{л}$ .

До операции в ЭКФТ-группе абсолютное число В-лимфоцитов составило  $0,27 (0,24-0,33) \times 10^9/\text{л}$ , на 3-4 сутки послеоперационного периода было равно  $0,34 (0,24-0,38) \times 10^9/\text{л}$ , а на 7-8 сутки достигло дооперационного уровня –  $0,27 (0,22-0,36) \times 10^9/\text{л}$ . В группе клинического сравнения до операции этот показатель составил  $0,29 (0,21-0,62) \times 10^9/\text{л}$  и на 3-4 и 7-8 сутки равнялся  $0,27 (0,14-0,38) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,275 (0,2-0,65) \times 10^9/\text{л}$  соответственно.

При ЭКФТ абсолютное число «естественных киллеров» до операции составило  $0,17 (0,15-0,21) \times 10^9/\text{л}$ , на 3-4 и 7-8 сутки количество несколько снизилось до  $0,16 (0,14-0,23) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,15 (0,12-0,17) \times 10^9/\text{л}$  ( $p_w < 0,05$ ). Их дооперационный уровень в ГКС равнялся  $0,16 (0,145-0,22) \times 10^9/\text{л}$ , и практически не изменился на 3-4 и 7-8 сутки:  $0,14 (0,10-0,21) \times 10^9/\text{л}$  и  $0,18 (0,15-0,29) \times 10^9/\text{л}$ . Более низкий уровень НК-клеток отмечен на 7-8 сутки в группе ЭКФТ ( $p_u=0,016$ ).

Показатель иммунорегуляторного индекса (ИРИ) до операции в ЭКФТ-группе составил  $1,95 (1,60-2,60)$ , на 3-4 сутки –  $1,58 (1,15-2,50)$ . В конце первой недели после операции он равнялся  $2,0 (1,42-3,45)$ . В ГКС показатель ИРИ до операции был равен  $1,86 (1,18-2,65)$ . На 3-

4 сутки он несколько снизился до 1,36 (0,94-2,16) и на 7-8 сутки составил 1,95 (1,33-2,55).

Фагоцитарная активность нейтрофилов в группе больных с ЭКФТ до операции была равна 78 (67-83)%. На 3-4 сутки произошла активация до 89 (78-94)% ( $p < 0,01$ ), которая сохранилась на высоком уровне и на 7-8 сутки послеоперационного периода – 86 (78-88)% ( $p_w < 0,01$ ). До операции у больных ГКС этот показатель составил – 81 (75-83,5) %, на 3-4 сутки незначительно снизился до 74,5 (71-86) % и на 7-8 сутки достиг 84,5 (70,5-89) %. Таким образом, было выявлено, что ЭКФТ стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов уже на 3-4 сутки послеоперационного периода (рис. 3).

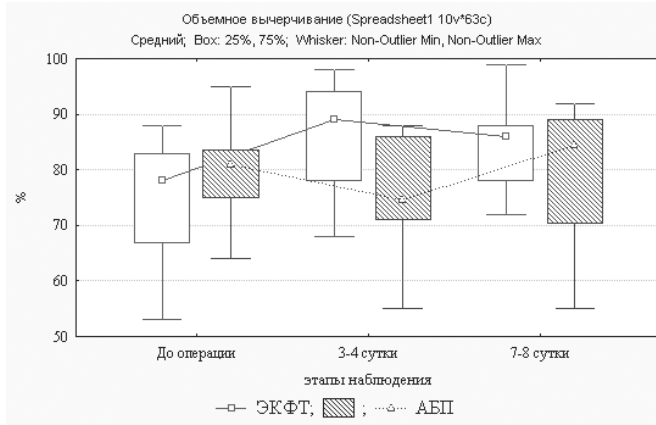


Рис.3. Изменение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Уровень IgA до операции в группе ЭКФТ составил 192 (170-250) мг/%. На 3-4 сутки он снизился до 185 (170-240) мг/% и на 7-8 сутки – до 170 (150-210) мг/%. В группе с традиционной АБП до операции уровень IgA был равен 210 (175-225), а на 3-4 и 7-8 сутки послеоперационного периода – 180 (156-220) мг/% и 180 (162-195) мг/% ( $p_w < 0,05$ ) соответственно.

При ЭКФТ уровень IgM до операции составил 120 (100-150) мг/%, и на 3-4 сутки повысился до 150 (120-170) мг/% ( $p_w < 0,05$ ), на 7-8 сутки продолжил рост до 160 (134-190) мг/% ( $p_w < 0,01$ ). У больных ГКС дооперационный уровень IgM был равен 116 (95-165). На 3-4 и 7-8 сутки значимых изменений нами не отмечено: 157 (85-180) мг/% и 150 (132,5-165) мг/%. Известно, что IgM – это первые антитела, появляющиеся на антигенное раздражение, и значимое повышение их при ЭКФТ говорит об иммуностимуляции.

Дооперационный уровень IgG в группе с ЭКФТ был равен 1200 (900-1400) мг/%. На 3-4 сутки он снизился до 1000 (920-1100) мг/% ( $p_w < 0,05$ ) и на 7-8 сутки остался на этом же уровне – 1000 (990-1200) мг/%. У больных ГКС до операции уровень IgG составил 1085 (950-1200) мг/% и в динамике значимо не изменился: на 3-4 сутки – 970 (900-1300) мг/%, на 7-8 сутки – 980 (915-1200) мг/%. Вероятно, при ЭКФТ снижается бактериальная антигенная нагрузка и снимается необходимость активной выработки IgG.

Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в группе ЭКФТ до операции равнялось 84 (71-109) ед. опт. пл. На 3-4 сутки было выявлено их снижение до 76 (63-88) ед. опт. пл. ( $p_w < 0,05$ ) и на 7-8 сутки их уровень составил 74 (62-106) ед. опт. пл. В группе клинического сравнения до операции ЦИК равнялись 85,5

(70-99) ед. опт. пл. Этот показатель в динамике существенно не изменился и на 3-4 сутки составил 97 (88-110) ед. опт. пл., а на 7-8 сутки – 92 (62-104) ед. опт. пл. Следовательно, снижение числа антигенов при ЭКФТ подтверждается относительно низким уровнем ЦИК (рис. 4).

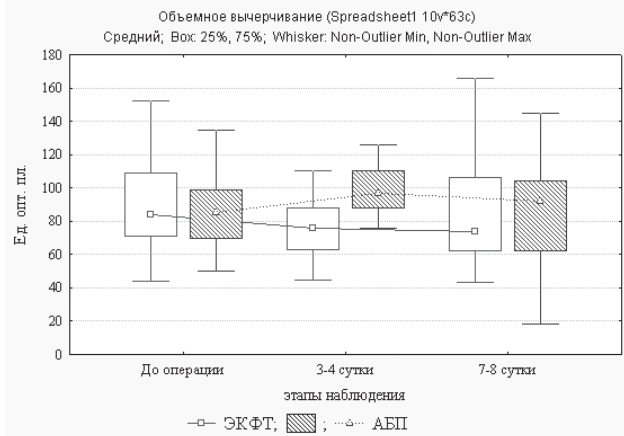


Рис.4. Уровень ЦИК на этапах наблюдения.

Инфекционный процесс сопровождается воспалительными изменениями, которые отражают реакции организма на инфекционное начало. Это выражается в изменениях клеточного состава крови (сдвиг лейкоцитарной формулы влево) и др. По этому показателю оценивали влияние антибиотикопрофилактики на синдром эндогенной интоксикации, сопровождающей воспалительный процесс.

Проведённый анализ показал, что в ЭКФТ-группе дооперационный уровень ЛИИ по Кальф-Калифу был равен 0,7 (0,45-0,77) усл. ед. На 3-4 сутки отмечалось его повышение до 0,93 (0,67-1,81) усл. ед. ( $p_w < 0,001$ ). На 7-8 сутки ЛИИ сохранялся выше исходного – 0,83 (0,53-1,43) усл. ед. ( $p_w < 0,05$ ). У больных ГКС до операции ЛИИ был равен 0,69 (0,54-1,37) усл. ед. На 3-4 сутки этот показатель достиг самого высокого в группах уровня – 1,035 (0,79-2,575) усл. ед. ( $p_w < 0,05$ ), а на 7-8 сутки составил 0,99 (0,38-1,63) усл. ед. Более низкий уровень ЛИИ на 7-8 сутки отмечен при использовании метода ЭКФТ.

Больным всех групп в послеоперационном периоде совместно с лечащим хирургом проводился осмотр послеоперационной раны. Локальные воспалительные изменения поверхностного характера по типу инфильтрата выявлены у 4 больных ГКС. Эти осложнения не повлияли на длительность послеоперационного пребывания и требовали только местного лечения. Воспалительных изменений в послеоперационных ранах у больных с применением метода ЭКФТ не выявлено и было отмечено их заживление «первичным натяжением». Таким образом, количество больных с признаками послеоперационной раневой инфекции в ГКС было значимо выше, чем в группе ЭКФТ ( $p_F = 0,047$ ).

Больные пожилого и старческого возраста имеют, как правило, высокий риск послеоперационных раневых инфекций. Применение в этом случае с профилактической целью интраоперационного введения антибиотика недостаточно эффективно. Под влиянием операционного стресса, лекарственных препаратов и других факторов на 3-4 сутки после вмешательства происходит максимальное снижение количества лимфоцитов,

фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличивается количество ЦИК. Это зачастую требует дополнительно иммунокоррекции. Введение антибиотика методом ЭКФТ в дооперационном периоде позволяет стимулировать клеточный иммунитет (CD3+) и фагоцитарную активность нейтрофилов, снизить количество ЦИК и эффективно профилактировать возникновение послеоперационной раневой инфекции. Увеличение количества и эффективная работа быстро вырабатываемых IgM позволяет снизить антигенную нагрузку и, как итог,

уменьшить выработку более поздних IgG. Влияние на показатели клеточного иммунитета традиционной антибиотикопрофилактики и методики ЭКФТ разнонаправлено, особенно это проявляется на 3-4 сутки наблюдения. Таким образом, сочетание механизмов пролонгирования действия антибиотика, его высокая концентрация в зоне воспаления и иммуностимуляция при применении ЭКФТ делают данный режим антибактериальной профилактики эффективным у больных данной категории больных.

## THE USE EXTRACORPORAL ANTIBACTERIAL THERAPY BY CHOLECYSTECTOMY IN ELDERLY PATIENTS

V.A. Filippov, V.I. Gorbachev

(Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Institute for Advanced Medical Studies, Irkutsk)

Using of the extracorporal antibacterial therapy for preventive measures of postoperative infectious complications reduces depression of antibiotics on the immune system of the patients of middle and old age, that allows to improve clinical results of treatment. The single intravenous introduction of an antibiotic during operation of the patients of middle and old age after cholecystectomy is accompanied with suppreton of T – cellular link of immunity on the 3d-4th day of postoperative period and doesnt allow to prevent postoperative infectious complications.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковский Б.З., Бражник Т.Б., Гельфанд Б.Р. и др. Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции / Под ред. В.С. Савельева и Б.Р.Гельфанда. – М., 2003. – 183 с.
2. Беляев Л.Б., Жуков В.Ф., Пикуза В.И. и др. Роль операционной травмы в развитии инфекционных осложнений при хроническом калькулёзном холецистите // Военно-медицинский журнал. – Т. СССРХХ, №4. – С.36-38.
3. Веденков А.В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2003. – 126 с.
4. Дуданов И.П., Соболев В.Е., Алонцева И.И., Расюкевич А.Л. Лечение ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений у больных пожилого и старческого возраста // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – Т. 163, № 4. – С.44-52.
5. Ермолов А.С., Унырев А.В., Иванов П.И. Хирургия желчнокаменной болезни от пройденного к настоящему // Хирургия. – 2004. – № 5. – С.4-5.
6. Зубарева Н.А., Сандаков П.Я., Картунина Т.И. О возможном механизме инфицирования желчных путей при холедохолитиазе // Анналы хирургии. – 1998. – С.55-57.
7. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врач. дело. – 1941. – №1. – С.267-268.
8. Пат. Российской федерации МПК G01N33/53 Способ прогнозирования гнойно-септических осложнений после холецистэктомии/ Гребенюк В.В., Сысолятин А.А., Решетникова Л.К.; опубл. 11.07.2000.
9. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. – СПб., 2005. – С.585-586.
10. Хлюстина Е.М. Структура ДНК лейкоцитов периферической крови и иммунный статус больных хроническим калькулёзным холециститом // Материалы конференции молодых учёных и специалистов медицинского центра Управления делами Президента РФ, посвящ. 30-летию Учебно-научного центра. – М., 1998. – С.34-35.
11. Чазов Е.И., Смирнов В.Н., Точилин В.П. Направленный транспорт лекарств: проблемы и перспективы // Журн. Всесоюз. хим. общества им. Д.И. Менделеева. – 1987. – №5. – С.485-487.
12. Lukash N.V., Pol'skaia L.V. The immune status of patients with inflammatory diseases of the biliary and urinary tracts // Lik. Sprava – 1994. – Sep-Dec. (9-12). – P.98-100.
13. Meijer W.S., Schmitz P.I., Jeekel J. Meta analysis of randomized, controlled trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77 – P.283-290.

© ИВАНОВА Л.А. – 2007

## ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ГЛИКЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Л.А. Иванова

(Кубанский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. Б.Г. Ермоленко, кафедра эндокринологии ФПК и ППС, зав. – к.м.н., доц. Л.А. Иванова)

**Резюме.** Обследован 231 больной с сахарным диабетом 2 типа и острыми коронарными синдромами (ОКС) без подъемов сегмента ST (165 – с нестабильной стенокардией, 66 – с инфарктом миокарда) и 217 – с подъемами сегмента ST. По уровню глюкозы в крови натощак в первые 2-8 дней заболевания всех больных разделили на 4 группы: 1 – менее 4,4, 2 – от 4,4 до 7,8, 3 – от 7,9 до 11,0 и 4 – более 11 ммоль/л. В стационаре поддерживали уровень гликемии в пределах 8,0-12,0 ммоль/л. У всех больных с ОКС как с подъемами сегмента ST, так и без, гипергликемия ассоциировалась с ростом суммы всех госпитальных осложнений. Смертность за 3 и 12 месяцев оказалась существенно более низкой во 2-й группе по сравнению с 4-й.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, острые коронарные синдромы, гипергликемия, гипогликемия.

Многие годы у больных сахарным диабетом (СД) в остром периоде ИМ рекомендовалось поддерживать уровень гликемии в пределах 8,8-9,9 ммоль/л, избегая признававшейся опасной для таких больных гипогликемии. Однако в последних рекомендациях по ведению

больных с острыми коронарными синдромами без подъемов сегмента ST [2] и с подъемами сегмента ST [9] не указывается, к какому уровню гликемии следует стремиться при развитии этих осложнений у больных СД.

Цель исследования – определение уровня гликемии, при котором ОКС у больных СД протекают с наименьшим количеством осложнений и имеют лучший отдаленный прогноз.

#### Материалы и методы

В исследование был включен 231 больной (муж. – 92, жен. – 139) с ОКС без подъемов сегмента ST (165 – с нестабильной стенокардией и 66 – с ИМ по результатам исследования сердечных тропонинов) и 217 больных (муж. – 78, жен. – 139) с подъемами сегмента ST. Возраст больных варьировал от 43 до 74 лет (в среднем  $63,9 \pm 4,2$  года).

Все обследованные страдали СД 2 типа от 0,5 до 26 лет и перед развитием ОКС получали препараты сульфонилмочевины (47,8%), метформин (3,4%), инсулин (20,5%) или только диетотерапию (28,3%). Больные были разделены по уровню глюкозы в крови натощак в течение 2-5 дней ОКС без подъемов и 4-8 дней – ОКС с подъемами сегмента ST на четыре группы: 1 – менее 4,4, 2 – от 4,4 до 7,8, 3 – от 7,9 до 11,0 и 4 – более 11,0 ммоль/л. Задачей гипогликемизирующей терапии являлось поддержание уровня глюкозы в крови в пределах 8,0-12,0 ммоль/л. В связи с этим в первые дни лечения ОКС 40,2% больных принимали препараты сульфонилмочевины, 39,1% находились на инъекциях простого инсулина, 20,7% не получали сахароснижающих средств. Кроме этого проводилась стандартная терапия ОКС. В период острых проявлений ишемии миокарда (2-8 суток) регистрировали возникшие осложнения, отмечали смертность больных в сроки 3 и 12 месяцев от развития ОКС.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента. Статистически значимыми признавали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Больные с ОКС с подъемами сегмента ST и различными диапазонами уровней гликемии оказались сопоставимыми по возрасту, полу, продолжительности существования СД, характеру гипогликемизирующей терапии перед поступлением в стационар, наличию артериальной гипертензии в анамнезе, выраженности хронической сердечной недостаточности, локализации ИМ, частоте проведения тромболитической терапии (табл. 1). Это позволяло предполагать, что возможные различия в течении и прогнозе ОКС у об-

Исходная клиническая характеристика больных с ОКС с подъемами сегмента ST

Показатель	Уровни гликемии, ммоль/л			
	менее 4,4 (n=38)	4,4-7,8 (n=43)	7,9-11,0 (n=65)	более 11,0 (n=71)
Возраст, годы	64,9±4,7	65,7±4,5	67,0±4,3	66,3±4,2
Мужчины/женщины	14/24	16/27	23/42	25/46
Продолжительность СД, годы	9,2±0,5	8,9±0,6	9,7±0,8	10,1±0,6
Гипогликемизирующая терапия перед госпитализацией:				
сульфониламиды	19 (55%)	21 (49%)	32 (49%)	35 (49%)
метформин	1 (3%)	1 (2%)	2 (3%)	2 (3%)
инсулин	8 (21%)	10 (23%)	15 (23%)	16 (22%)
диета	10 (26%)	11 (26%)	16 (25%)	18 (25%)
Артериальная гипертензия	23 (60%)	25 (58%)	38 (58%)	41 (58%)
ИМ в анамнезе	14 (37%)	16 (37%)	24 (37%)	27 (38%)
Функциональные классы хронической сердечной недостаточности:				
I	3 (8%)	4 (9%)	6 (9%)	7 (10%)
II	24 (63%)	26 (60%)	39 (60%)	42 (59%)
III	11 (29%)	13 (30%)	20 (31%)	22 (31%)
Локализация ИМ:				
передняя	18 (47%)	20 (46%)	31 (48%)	34 (48%)
задне-диафрагмальная	12 (32%)	14 (32%)	19 (29%)	21 (30%)
другая	8 (21%)	9 (21%)	15 (23%)	16 (22%)
Тромболитическая терапия	21 (55%)	25 (58%)	34 (52%)	37 (52%)

следованных больных могут быть обусловлены уровнем гликемии.

Сумма всех осложнений в период стационарного лечения оказалась значительно меньшей во 2-й группе. Как гипогликемия, так и гипергликемия ассоциировались с ростом числа осложнений во внутригоспи-

Таблица 2

Частота осложнений и прогноз ОКС с подъемами сегмента ST в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Уровни гликемии, ммоль/л			
	менее 4,4 (n=38)	4,4-7,8 (n=43)	7,9-11,0 (n=65)	более 11,0 (n=71)
Острая сердечная недостаточность 2-3 классов	7 (18,4%)	4 (9,3%)	20 (30,8%)**	28 (39,4%***)
Кардиогенный шок	2 (5,3%)	0 (0%)	14 (21,5%***)	17 (23,9%***)
Аритмия сердца:				
Желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (3,1%)	4 (5,6%)
фибрилляция предсердий	9 (23,7%)	4 (9,3%)	12 (18,5%)	17 (23,9%)
Тромбоэмболия легочной артерии	1 (2,6%)	1 (2,3%)	2 (3,1%)	3 (4,2%)
Рецидив ОКС	4 (10,5%)	1 (2,3%)	10 (15,4%)*	7 (9,9%)**
Летальный исход:				
в остром периоде	2 (5,3%)	4 (9,3%)	10 (15,4%)	23 (32,3%)**
в стационаре	3 (7,9%)	4 (9,3%)	11 (16,9%)	25 (35,2%***)
Всего осложнений	27 (71,1%***)	14 (32,6%)	71 (109,2%***)	101 (142,3%***)
Смертность за 3 мес	4 (10,5%)	4 (9,3%)	13 (20%)	28 (39,4%***)
Смертность за год	7 (18,4%)	6 (14%)	18 (27,7%)	34 (47,9%***)

Примечание: здесь и в таблице 4 \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,005$ , \*\*\* -  $p < 0,001$  при сравнении с соответствующим показателем во 2-й группе.

тальный период лечения ОКС с подъемами сегмента ST. По сравнению со 2-й группой в 3 и 4-й наблюдалось существенно большее количество случаев острой сердечной недостаточности 2-3 классов, а также кардиогенного шока. Рецидив ОКС достоверно чаще встречался в 3-й группе по сравнению со 2-й. Летальность в остром периоде коронарной катастрофы и на всем внутригоспитальном этапе лечения в 4-й группе значительно превышала соответствующие показатели во 2-й. Смертность за 3 и 12 месяцев также являлась существенно более низкой во 2-й группе по сравнению с 4-й (табл. 2).

Больные с ОКС без подъемов сегмента ST и различными диапазонами уровней гликемии также оказались сопоставимыми по возрасту, полу, особенностям поражения миокарда, продолжительности существования

мии, статистической значимости они не достигали в связи со сравнительно низким риском осложнений при ОКС без подъемов сегмента ST (табл. 4).

Полученные нами данные не противоречат результатам других подобных исследований. Более тщательный контроль уровня гликемии с помощью инфузии глюкозоинсулиновой смеси у больных СД в острой стадии ИМ и с применением подкожных инъекций инсулина в последующие 3 месяца обеспечивал снижение смертности в течение года до 19%, тогда как в группе обычной терапии она составляла 26% ( $p=0,027$ ). В нашей работе через год умерло 30% больных СД 2 типа, осложнившимся ОКС с подъемами сегмента ST. Наименьшей смертность оказалась также при успешном контроле уровня гликемии.

Специальных масштабных рандомизированных исследований с целью изучения течения и прогноза ОКС без подъемов сегмента ST у больных СД не проводилось. В наиболее крупных современных исследованиях смертельный исход через 30 дней наблюдался в 3-3,5% случаев, а ИМ или рефрактерная ишемия, требующая хирургической реваскуляризации миокарда, — в 6,5-14,5% случаев [7,8]. По нашим данным летальность больных СД 2 типа, осложнившимся ОКС без подъемами

Исходная клиническая характеристика больных с ОКС без подъемов сегмента ST

Показатель	Уровни гликемии, ммоль/л			
	менее 4,4 (n=42)	4,4-7,8 (n=47)	7,9-11,0 (n=70)	более 11,0 (n=72)
Возраст, годы	61,3±3,8	60,9±3,5	62,4±3,1	61,8±3,0
Мужчины/женщины	18/24	19/28	26/44	29/43
Нестабильная стенокардия/ИМ	12/30	14/33	21/49	19/53
Продолжительность СД, годы	6,6±0,3	6,3±0,4	6,8±0,3	7,0±0,5
Гипогликемизирующая терапия перед госпитализацией:				
сульфаниламиды	20 (48%)	22 (47%)	31 (44%)	34 (48%)
метформин	2 (5%)	2 (4%)	3 (4%)	2 (3%)
инсулин	9 (14%)	9 (19%)	12 (17%)	13 (18%)
диета	11 (26%)	14 (30%)	24 (34%)	23 (32%)
Артериальная гипертензия	24 (57%)	26 (55%)	39 (56%)	38 (54%)
ИМ в анамнезе	13 (31%)	15 (32%)	21 (30%)	20 (28%)
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности:				
I	4 (9%)	5 (11%)	8 (12%)	9 (12%)
II	31 (74%)	34 (72%)	42 (60%)	44 (62%)
III	7 (17%)	8 (17%)	20 (28%)	19 (26%)

СД, характеру гипогликемизирующей терапии перед поступлением в стационар, наличию артериальной гипертензии, выраженностью хронической сердечной недостаточности (табл. 3). Это позволяло связывать различия в характере течения ОКС и прогнозе пациентов с уровнем гликемии.

Сумма всех осложнений в период стационарного лечения являлась существенно меньшей во 2-й группе по сравнению с 3-й и 4-й, а внутригоспитальная летальность, смертность через 3 и 12 месяцев — достоверно более низкой по сравнению с 4-й группой. Несмотря на отчетливые тенденции к уменьшению риска острой сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий при хорошем контроле глике-

мов сегмента ST, на стационарном этапе лечения составляла 6,1%, а частота развития ОКС с подъемами сегмента ST в этот же период — 10%.

У больных СД 2 типа и ОКС с подъемами сегмента

Таблица 4

Частота осложнений и прогноз ОКС без подъемов сегмента ST в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Уровни гликемии, ммоль/л			
	менее 4,4 (n=42)	4,4-7,8 (n=47)	7,9-11,0 (n=70)	более 11,0 (n=72)
Острая сердечная недостаточность 2-3 классов	4 (9,5%)	3 (6,4%)	9 (12,9%)	11 (15,3%)
Кардиогенный шок	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Аритмия сердца:				
желудочковая тахикардия/фибриляция желудочков	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)	1 (1,4%)
фибриляция предсердий	3 (7,1%)	2 (4,3%)	6 (8,6%)	8 (11,1%)
Тромбоэмболия легочной артерии	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,4%)
Рецидив ОКС	4 (9,5%)	2 (4,3%)	7 (10%)	10 (13,9%)
Летальный исход:				
в остром периоде	1 (2,4%)	1 (2,1%)	3 (4,3%)	6 (8,3%)
в стационаре	1 (2,4%)	1 (2,1%)	4 (5,7%)	8 (11,1%)*
Всего осложнений	13 (31%)	9 (19,2%)	30 (42,9%)**	45 (62,5%***)
Смертность:				
за 3 месяца	2 (4,8%)	2 (4,3%)	6 (8,6%)	11 (15,3%)*
за год	5 (11,9%)	4 (8,5%)	10 (14,3%)	18 (25%)*

СТ в сочетании с гипергликемией наблюдалась значительно большая частота развития острой сердечной недостаточности – одной из главных причин летального исхода. Механизмами этого явления могут являться увеличение липолиза и образование свободных жирных кислот в сочетании с угнетением гликолиза в кардиомиоцитах. Снижение сократимости миокарда при таком нарушении энергетического метаболизма хорошо известно [3,6].

С одной стороны диффузный и многососудистый характер поражения коронарных артерий, причем на всем

их протяжении [1,4,5], способствуют более тяжелому течению ОКС у больных СД 2 типа. С другой стороны более тщательный контроль гликемии с поддержанием ее в пределах от 4,4 до 7,8 ммоль/л ассоциируется с меньшим количеством осложнений ОКС на стационарном этапе лечения и лучшим отдаленным прогнозом. Поэтому оптимальный контроль гликемии при дестабилизации ишемической болезни сердца и развитии коронарной катастрофы должен рассматриваться в качестве одного из важных компонентов лечебной тактики.

## THE INFLUENCE OF GLUCOSE LEVELS ON THE COURSE AND PROGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROMES OF THE TYPE 2 DIABETES PATIENTS

L.A. Ivanova

(Kubansky State Medical University)

231 type 2 diabetes patients with non-ST elevated myocardial infarction - NSTEMI and 217 ST-elevated myocardial infarction - STEMI) were studied. 2-8 days after admission all patients were shared on 4 groups fasting plasma glucose (FPG) accordingly: 1 group - FPG < 4,4; 2 - FPG 4,4-7,8; 3 - 7,9-11,0 and 4 group > 11 mmol/l. Plasma glucose levels were hold up in the limits 8,0-12,0 mmol/l. All patients with hyper- and hypoglycemia had association with growth all of hospital complications. There was a significant reduction of mortality in all patients of 2 group 3 and 12 months after discharge.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barzilay J., Kronmal R., 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.
2. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients without persistent ST-segment elevation // Eur. Heart. J. - 2002. - Vol. 23. - P.1809-1840.
3. Di Loreto C., Fanelli C., Lucidi P. et al. Make your diabetic patients walk: long-term impact of different amounts of physical activity on type 2 diabetes // Diabetes Care. - 2005. - Vol. 28. - P.1296-1302.
4. Ishihara M., Sato H., Kawagoe T. et al. Impact of diabetes mellitus on long term survival after acute myocardial infarction in patients with single vessel disease // Heart. - 2001. - Vol. 86. - P.133-138.
5. Kawate R., Yamakido M., Nishimoto Y. et al. Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii // Diabetes Care. - 1979. - № 2. - P.151-170.
6. Russel R.R., Yin R., Caplan M.J. et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P.2180-2186.
7. SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy // JAMA. - 2004. - Vol. 292. - P.45-54.
8. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. - 2006. - Vol. 354. - P.1464-1476.
9. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart. J. - 2003. - Vol. 24. - P.28-66.

© ИШУТИН И.С., КЛЕМЕНКОВ С.В., ЛЕСОВСКАЯ М.И., СПИРИДОНОВА М.С., КРОТОВА Т.К., ИШУТИНЕ.И., ЦЫГАНОВА О.Б. - 2007

## ГИПЕРФУНКЦИЯ ФАГОЦИТОВ ПРИ ОБЩЕЙ МАГНИТОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.С. Ишутин, С.В. Клеменков, М.И. Лесовская\*, М.С. Спиридонова\*, Т.К. Кротова, Е.И. Ишутин, О.Б. Цыганова\*

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра восстановительной медицины и курортологии, зав. – д.м.н., проф. С.В. Клеменков; \*Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева, ректор – д.и.н., проф. Н.И. Дроздов, кафедра химии, зав. – д.х.н., проф. Л.М. Горностаев)

**Резюме.** Под влиянием общей магнитотерапии (ОМТ) усиливается функциональная активность фагоцитов без изменения их количества. Это обусловлено усилением продукции свободных радикалов фагоцитами в условиях дефицита антиоксидантов. Доза магнитной индукции 1 мТл оправдана только для усиления активности функционально несостоятельных фагоцитов. Для снижения гиперфункции фагоцитов необходим поиск других доз под контролем хемилюминесцентного анализа крови.

**Ключевые слова:** ишемия, свободные радикалы, фагоциты крови, магнитная индукция, общая магнитотерапия, хемилюминесцентный анализ.

Одним из первичных звеньев механизма ишемического поражения сердца является усиление свободнорадикального окисления (СРО) липидов кардиомиоцитов, которое коррелирует со степенью их поражения [1],

а также с уровнем продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и биоантиоксидантов в клетках и плазме крови [5]. Поэтому редокс-баланс биологических сред при ишемии имеет большое значение для диагнос-

тики и адекватной коррекции с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных средств. К числу последних относится общая магнитная терапия.

Доказано, что применение магнитных полей содействует лечению, вторичной профилактике многих заболеваний и реабилитации [3,4,7]. Вместе с тем не решена проблема индивидуального подбора адекватной терапевтической дозы и мониторинга магнотропных реакций организма. В частности, недостаточно изучено влияние общей магнитотерапии на состояние клеточного звена неспецифического иммунитета. Функциональная активность фагоцитов крови опосредована «дыхательным взрывом» и образованием лавины свободных радикалов, что небезразлично для редокс-баланса внутренней среды организма.

Целью настоящей работы было изучение динамики количественного содержания и функциональной активности фагоцитирующих лейкоцитов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение курса ОМТ.

#### Материалы и методы

Изучены образцы периферической крови у 82 пациентов Краевой клинической больницы обоего пола (56 – мужчин, 26 – женщин, 43-66 лет) с ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение курса ОМТ. Лечение проводили вращающимся магнитным полем с помощью аппарата общего воздействия «Магнитотурботрон, МТА-1» (Сибцветметавтоматика, Красноярск). Частота магнитного потока составляла 100 Гц, плотность его – 1 мТл. Курс лечения включал 10 ежедневных процедур (за исключением выходных дней): первая – пробная, продолжительностью 10 мин., последующие – по 20 мин. Контроль за состоянием больных в течение курса лечения осуществляли электропунктурными методами Фолля и Накатани. Количество лейкоцитов и фагоцитов в пробах периферической капиллярной крови (100 мкл) подсчитывали в камере Горяева общепринятым методом в трех повторностях.

Функциональную активность фагоцитов оценивали по хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови [12] на РС-управляемом 36-канальном хемилюминесцентном счетчике «СЛ-3604». Для приготовления реакционной смеси к 100 мкл гепаринизированной (20 ЕД/мл) капиллярной крови, суспензированной при десятикратном разведении в растворе Хенкса, добавляли 200 мкл люминола ( $2,2 \times 10^{-4}$  М) и 50 мкл монодисперсного латекса, опсонизированного свежей сывороткой крови, полученной от 10 доноров. При оценке базальной реактивности фагоцитов латекс не использовали. Регистрацию кинетики хемилюминесцентной реакции осуществляли в течение 90 минут при термостатировании (37°C). Интенсивность хемилюминесценции оценивали по высоте максимума ( $I_{max}$ , имп/с) и светосумме (S, имп/90 мин).

Градации функциональной активности фагоцитов (гипо-, нормо-, гипер-I, гипер-II, гипер-III) выделяли в соответствии с универсальным расчетным индексом выявления иммунологических расстройств [9]. Результаты соотносили с нормой, установленной для группы клинически здоровых людей (n=70, 25-60 лет). Результаты статистически обрабатывали с использованием пакета программ Lgraf.exe и Т-критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Перед началом ОМТ количество лейкоцитов ( $5,1 \pm 0,3$  тыс. кл/мкл) и фагоцитов ( $45,3 \pm 2,2\%$ ) соответствовали норме. В ходе лечения обнаружена внутригрупповая дифференциация динамики показателей неспецифического клеточного иммунитета (рис. 1).

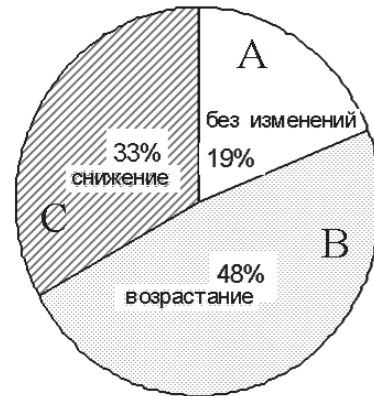


Рис. 1. Частота встречаемости разнонаправленных изменений количества лейкоцитов крови под влиянием общей магнитотерапии у больных ишемической болезнью сердца.

В 19% (А) случаев содержание лейкоцитов и фагоцитов в крови не изменились, в 48% (В) случаев наблюдалось их увеличение, а в 33% (С) – снижение, при этом показатели оставались в пределах физиологической нормы (табл. 1).

Судя по полученным данным, низкочастотное общее магнитное воздействие не провоцирует лейкоцитоз и не подавляет фагоцитарную функцию, как это

Таблица 1

Динамика показателей неспецифического клеточного иммунитета у пациентов под влиянием общей магнитотерапии (n=82)

Группа	Число больных	%	Количество клеток на этапах ОМТ		
			до лечения	после 5-й процедуры	после лечения
Лейкоциты, тыс. кл/мкл					
A	16	19	$4,5 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3$
B	39	48	$4,5 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,4$	$6,0 \pm 0,3$
C	27	33	$5,3 \pm 0,4$	$6,4 \pm 1,3$	$4,1 \pm 0,2$
Всего исследованных	82	100	$5,1 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,6$
норма	$6,5 \pm 2,5$ (4...9)				
Фагоциты, %					
A	16	19	$45,9 \pm 3,7$	$47,0 \pm 4,9$	$45,4 \pm 4,0$
B	39	48	$40,8 \pm 3,0$	$52,6 \pm 3,8$	$65,1 \pm 2,2^*$
C	27	33	$51,2 \pm 4,4$	$41,2 \pm 4,3$	$33,9 \pm 2,7^*$
Всего исследованных	82	100	$45,3 \pm 2,2$	$46,3 \pm 3,1$	$48,3 \pm 1,9$
норма	$50 \pm 5,0\%$ (45...55%)				

Примечание: \* $p < 0,05$  (для Т-критерия Вилкоксона); достоверность отличий от нормы показателей в сопряженных выборках.

было обнаружено в экспериментах на животных с использованием больших доз сверхвысокочастотного электромагнитного излучения [11]. Напротив, уровень функциональной активности лейкоцитов значительно изменялся. Несмотря на то, что содержание лейкоцитов в крови не выходило за пределы физиологической нормы (4-9 тыс. кл/мкл), тогда как удельная активность фагоцитирующих лейкоцитов (в расчете на 1 клетку)

Таблица 2

**Динамика показателей функциональной активности фагоцитов по данным хемилюминесцентного анализа у пациентов под влиянием общей магнитотерапии (n=82)**

Группа	Число больных	%	Этапы ОМТ		
			до лечения	после 5-й процедуры	после лечения
<b>Высота пика (I<sub>max</sub>, тыс. имп/с) ХЛ-ответа фагоцитов</b>					
A	16	19	4,1±0,4	6,4±0,4	11,8±0,1**
B	39	48	3,5±0,2	4,6±0,3	6,0±0,3*
C	27	33	3,5±0,2	5,0±0,3	5,8±0,4
Всего исследованных	82	100	3,7±0,7	5,1±0,6	6,7±0,9*
норма	2,9±0,1				
<b>Светосумма (S, млн. имп/90 мин) ХЛ-ответа фагоцитов</b>					
A	16	19	11,2±0,6	17,7±1,2	30,8±1,5
B	39	48	11,6±0,6	15,5±0,9	20,7±1,2
C	27	33	10,9±0,9	14,8±0,9	18,3±1,1
Всего исследованных	82	100	12,1±1,8	16,3±2,1	21,5±2,9
норма	8,4±0,45				

Примечание: \*p<0,05; \*\*p<0,01 (для Т-критерия Вилкоксона); достоверность отличий от нормы показателей в сопряженных выборках.

значительно превышала норму у 61% случаев еще до начала ОМТ (I<sub>max</sub> – на 30%, S – на 44%), и она монотонно возрастала в ходе магнитотерапии независимо от направленности изменений количества лейкоцитов и фагоцитов в крови (табл. 2).

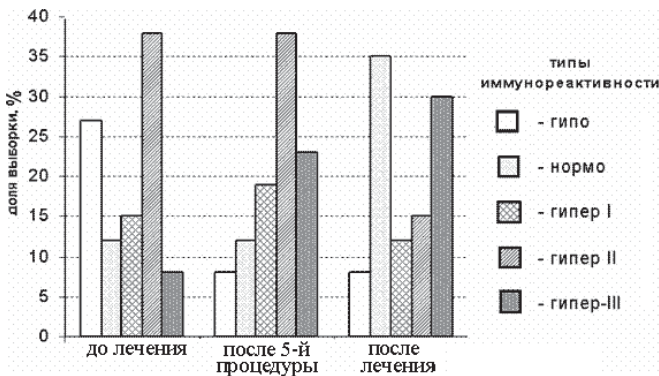


Рис. 2. Частота встречаемости различных уровней функциональной активности фагоцитов крови у пациентов под влиянием общей магнитотерапии.

В результате в выборке снизилась численность пациентов с нормореактивным уровнем функционального ответа фагоцитов, которая возросла до 86% – с гипер- и сверхгиперреактивным уровнем. После лечения она была в 3-4 раза выше нормы не только для стимулированной (рис. 2), но и для базальной ХЛ-реакции (рис. 3).

Полученные результаты согласуются с данными других авторов о стимулирующем влиянии низкочастотного магнитного поля на активность протенкиназы С, на баланс внутриклеточного кальция [16], а также на мембранный НАДФН-оксидазный комплекс фагоцитов [13], что обуславливает «дыхательный взрыв» и нарастание продукции свободнорадикальных метаболитов [2,15].

На всех этапах ОМТ был обнаружен аномально высокий уровень не только индуцированного, но и базального ХЛ-ответа фагоцитов (рис. 3). По классификации

функциональных состояний полиморфноядерных клеток [14] данный тип ХЛ-ответа соответствует неэффективному фагоцитозу, при котором АФК генерируются не внутри фагосомы, а вне клетки, а это связано с риском перекисного повреждения окружающих тканей при неправильном подборе дозы общей магнитотерапии. Это способно повысить риск эндогенной свободнорадикальной агрессии и разрушения мембран окружающих клеток как метаболической основы вторичных патологий. Таким образом, доза магнитной индукции 1 мТл оправдана только для формирования локальной стресс-реакции при магнитотерапии, что, однако, не является уни-

версальной стратегией лечения столь опасных сердечно-сосудистых заболеваний, как ИБС.

Ишемия этиологически связана с нарушением кислородного обмена, гемоциркуляции и дегенеративными изменениями тканей [8]. В деградации эндогенных субстратов ведущая роль принадлежит фагоцитам, находящимся при патологии в предстимулированном (priming) состоянии [10], вследствие чего их базальный ХЛ-ответ оказывается сопоставим с уровнем активированного. В стрессовых условиях in vitro нейтрофилы с наибольшей реакционной способностью быстрее инактивируются и погибают при контакте с субстратом, что сопровождается образованием АФК [6]. Наши результаты показывают возможность протекания этого процесса при патологии in vivo, поскольку наблюдалось увеличение продукции АФК, но не уровня фагоцитов. Стабильность этого показателя, скорее всего, означает его невысокую информативность без сопутствующей оценки функциональной неравнозначности фагоцитов и потенциала их реактивности.

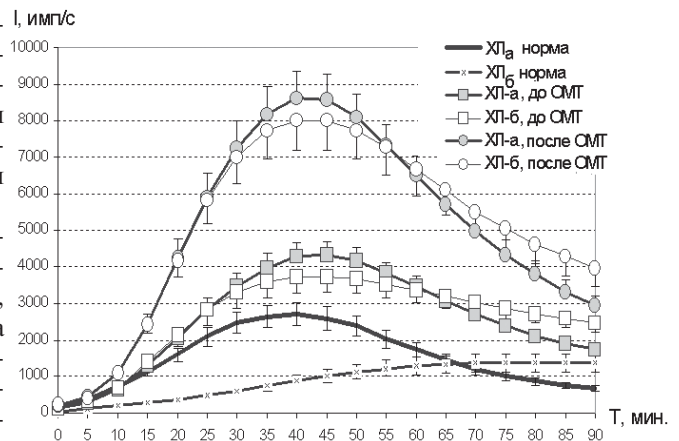


Рис. 3. Кинетика активированного (ХЛa) и базального (ХЛб) функционального ответа фагоцитов крови пациентов на разных этапах общей магнитотерапии.



Судя по гиперреактивному базальному ХЛ-ответу фагоцитов, антиоксидантные механизмы, обеспечивающие элиминацию избыточного количества свободных радикалов, оказываются подавлены или истощены. Недостаточность антиоксидантных систем может быть вызвана патологическими изменениями метаболизма в сочетании с последующей медикаментозной терапией, а также неадекватным содержанием эссенциальных компонентов (витаминов, микроэлементов, серусодержащих аминокислот и др.) в питании. В ходе ОМТ этот дефицит может еще более усилиться. Длительная гиперфункция фагоцитов в отсутствие антиоксидантной защиты может привести к смене доминирования гиперреактивного типа гипореактивным, сопровождающим вторичные иммунодефицитные состояния [8]. По-видимому, для повышения эффективности ОМТ и пре-

дотвращения возможных вторичных дисфункций в результате эндогенной свободнорадикальной агрессии целесообразно алиментарное антиоксидантное сопровождение.

Таким образом, под влиянием ОМТ усиливается функциональная активность фагоцитов без изменения их количества. Кинетика гиперреактивного базального ответа фагоцитов обусловлена, скорее всего, экстраклеточной продукцией АФК на фоне дефицита антиоксидантных систем. В этих условиях повышается риск эндогенной свободнорадикальной агрессии. Поэтому для повышения эффективности лечения ишемии необходим поиск адекватного дозового диапазона магнитной индукции с помощью хемилюминесцентного анализа, высоко чувствительного к уровню свободных радикалов крови.

## HYPERFUNCTION OF FAGOCYTES IN GENERAL MAGNETOTHERAPY IN PATIENTS WITH HEART ISCHEMIA

I.S. Ishutin, S.V. Klemenkov, M.I. Lesovskaya, M.S. Spiridonova, T.K. Krotova, Y.I. Ishutin, O.B. Tsyganova  
(Krasnoyarsk State Medical Academy, Krasnoyarsk State Pedagogical University named after V.P. Astafyev)

The quantity of blood phagocytes was not changed, but their activity has amplified under the influence of general magnetotherapy in patients with heart ischemia. It is probably caused by extracellular manufacture of free radicals by phagocytes in conditions of deficiency of antioxidants. The used level of magnetic fields induction (1 mT) is justified only for the amplification of activity of functionally weak phagocytes. As high level of free radicals is connected with the risk of secondary pathologies, search of other range of doses is necessary to lower excessive activity of phagocytes. For this search the chemiluminescent analysis should be used.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И.* Человек и противомикробные вещества. — Л.: Наука, 1985. — 230 с.
2. *Белова Л.А.* Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов // Биохимия. — 1997. — Т. 62, Вып. 6. — С. 659-668.
3. *Беркутов А.М., Жулев В.И., Кирьяков О.В. и др.* Магнитотерапия как высокая лечебно-восстановительная технология // Образование инвалидов: межвуз. сб. науч. тр. / Под ред. Л.А. Саркисяна. — М.: МИИ, 1997. — С. 140-147.
4. *Беркутов А.М., Жулев В.И., Кураев Г.А. и др.* Системы комплексной электромагнитотерапии. — М.: БИНОМ, 2000. — 376 с.
5. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — № 10. — С. 33-39.
6. *Герасимов Н.Г., Игнатов Д.Ю.* Функциональная неравнозначность нейтрофилов крови человека: генерация активных форм кислорода // Цитология. — 2001. — Т. 143, № 5. — С. 34-36.
7. *Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю.* Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. — Новосибирск, 1999. — 91 с.
8. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Общая патофизиология. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2001. — Т. 1. — С. 174-190.
9. *Земсков А.М., Земсков В.М.* Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая лабораторная диагностика. — 1994. — № 3. — С. 34.
10. *Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А.* Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов // Успехи совр. биол. 1999. — Т. 119, № 5. — С. 462-475.
11. *Коломыева М.П., Гапеев А.Б., Садовников В.Б. и др.* Подавление неспецифической резистентности организма при действии крайневисокочастотного электромагнитного излучения низкой интенсивности // Биофизика. — 2002. — Т. 47, Вып. 1. — С. 71-77.
12. *Пухов К.И., Макарская Г.В., Яхнина Е.И. и др.* Хемилюминесцентный анализ кинетики генерации активных форм кислорода клетками цельной крови при возмещаемых эксфузиях крови // ДАН. — 1991. — Т. 316, № 1. — С. 70-73.
13. *Шуров В.А., Захаров Н.Д., Емельянова В.Б.* Влияние электромагнитного излучения низкой интенсивности (3 ГГц) и эндогенных пептидов на изолированные нейроны виноградной улитки // Радиационная биология. Радиоэкология. — 1995. — Т. 35, № 1. — С. 42-47.
14. *Magrissio M.Y., Aleksandrova M.L., Markova V.I. et al.* Functional states of polymorphonuclear leucocytes determined by chemiluminescent analysis // Luminescence. — 2000. — Vol. 15. — P. 143-151.
15. *Stevens D.L., Bryant A.E., Huffman J. et al.* Analysis of circulating phagocyte activity measured by the whole blood luminescence: correlations with clinical // J. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 170. — P. 1463-72.
16. *Walleczek J.* Electromagnetic field effects on cells of the immune system: The role of calcium signalling // FASEB J. — 1992. — Vol. 6. — P. 3177-3185.

© КОЗИЕВ М.П., ГОРБАЧЕВА С.М. — 2007

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ «ЗОЛОТОГО ЧАСА» ПРИ ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРЕ

М.П. Козиев, С.М. Горбачева

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. А.А. Дзизинский; кафедра скорой медицинской помощи и медицины катастроф, зав. — д.м.н., проф. С.М. Горбачева)

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования влияния временного фактора на биохимические механизмы адаптации при острой кровопотере. Механизмы адаптации изучены по динамике изменения нитрита крови, SH групп и тиолдисульфидного отношения. Полученные данные рассмотрены с позиции обоснования концепции «золотого часа». **Ключевые слова:** «золотой час», кровопотеря, адаптация, оксид азота, тиолдисульфидное отношение.

Кровопотеря вызывает глубокие нарушения гомеостаза. В ответ на кровопотерю включаются механизмы срочной адаптации, направленные на компенсацию возникших нарушений, и в дальнейшем разворачиваются долговременные адаптационные процессы, обеспечивающие восстановление защитных сил организма [1]. В условиях циркуляторной и гемической гипоксии происходит напряжение процессов адаптации, и все усилия организма направлены на активацию защитных сил, адекватный ответ и стабилизацию состояния [12].

В формирование защитных эффектов адаптации к стрессорным воздействиям вовлечены практически все основные системы организма: сердечно-сосудистая, нервная, и др. Поэтому при анализе антистрессорного эффекта такой адаптации необходимо обратить особое внимание на один из наиболее универсальных регуляторов физиологических функций систем — оксид азота (NO) [5].

Оксид азота является одним из важнейших факторов эндогенной защиты организма от повреждающих воздействий. NO обеспечивает передачу сигнала в центральной и периферической нервной системе, сохранение нормального тонуса сосудов, атромогенность эндотелия, эффективное функционирование иммунной системы. Повышение мощности NO-продуцирующих систем способствует формированию адаптации к факторам среды и лежит в основе адаптивной устойчивости к острой гипоксии [3,5,6].

Острая гипоксия способна вызывать гиперпродукцию NO, значительно превышающую физиологический уровень его синтеза. Гиперпродукция NO может оказывать повреждающее действие на клетку за счет прямых и опосредованных механизмов. Так, в сердечно-сосудистой системе гиперпродукция NO прямо приводит к резкой вазодилатации, утрате реакции сосудов на вазоконстрикторные стимулы и, в итоге, к тяжелой необратимой гипотензии. Наиболее важным механизмом опосредованного повреждающего действия избытка NO считается взаимодействие NO с супероксидным анионом с образованием пероксинитритов, которые ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, снижают продукцию АТФ, угнетают антиоксидантные ферменты. Кроме того, гиперпродукция NO, вызываемая гипоксией, является важным фактором индукции апоптоза [3,7].

Любой адаптивный или патологический процесс протекает на фоне образования активных форм кислорода и усиления свободнорадикального окисления биосубстратов. Развитию окислительного стресса препятствует сложный многокомпонентный механизм антиоксидантной системы, который превращает радикалы в малоактивные продукты, прерывает цепные реакции перекисного окисления липидов, инактивирует перекисные соединения [2]. Ведущую роль в функционировании антиоксидантной системы и в адаптивном процессе играют низкомолекулярные и высокомолекулярные (белки) — тиоловые соединения. Эти соединения присутствуют в клетке в двух состояниях — восстановленном (-SH) и окисленном (-SS). Однако концентрация SH-групп в несколько раз выше концентрации SS-групп, так как большинство тиоловых белков обладают физиологической активностью в восстановленном состоянии [4].

Возникающая на основе реакции  $2R - SH \leftrightarrow R - S - S - R + 2H$  тиолдисульфидная система (ТДС) имеет очень большое значение в регуляции окислительно-восстановительного равновесия в клетках и тканях организма [13]. ТДС реагирует на любое воздействие внутреннего или внешнего характера изменением своего окислительно-восстановительного состояния, которое можно охарактеризовать соотношением концентрации SH- и SS- групп (SH/SS), или тиолдисульфидным отношением (ТДО). ТДО может служить интегральным показателем адаптивных возможностей организма, или показателем его неспецифической резистентности [4,11].

Пусковым фактором запуска каскада патогенеза при геморрагическом шоке является первичное снижение ОЦК вследствие острой кровопотери. Очевидно, что не каждый больной с кровопотерей должен пройти через все стадии развития шока (компенсированный, декомпенсированный обратимый и декомпенсированный необратимый). Скорость перехода от компенсации к декомпенсации зависит от многих факторов. Среди факторов, влияющих на обратимость и тяжесть острой кровопотери, большое значение имеют продолжительность периода гипотензии, а так же наличие и эффективность лечения на догоспитальном этапе [10]. Перечисленные факторы очень тесно связаны с концепцией «золотого часа», которая является основополагающим элементом в работе скорой медицинской помощи. Одними из положений данной концепции являются, что временной фактор имеет огромное значение, и, если пострадавший доставляется в операционную в течение первого часа после получения травмы, то достигается самый высокий уровень выживаемости. Это время называется «золотым часом».

#### Материалы и методы

Нами изучено влияние временного фактора догоспитального этапа на биохимические процессы адаптации организма при острой кровопотере. Обследовано 43 больных с острой кровопотерей различной этиологии (рис. 1).



Рис 1. Распределение больных в зависимости от причины кровопотери.

Критериями исключения являлись больные с тяжелой сопутствующей хронической патологией (стадия суб- и декомпенсации), а также больные, принимающие препараты группы нитратов.

По времени транспортировки в лечебное учреждение с момента возникновения кровотечения больные были разделены на 2 группы: первая — до 1 часа (25 человек.), вторая — свыше 1 часа (18 человек). Всем больным проводился контроль гемодинамических показателей:  $Ad_{ср.д.}$ ,  $Ad_{диаст.}$ ,  $Ad_{ср.д.}$ , ЧСС, шоковый индекс Альдогвера-Брубера. Группу клинического сравнения (ГКС) составили 30 че-

ловек. Критериями включения в ГКС являлось отсутствие острой или хронической кровопотери, отсутствие хронических заболеваний в стадии суб- или декомпенсации, отсутствие приема препаратов группы нитратов в анамнезе. Исследуемая группа и ГКС сопоставимы по полу и возрасту.

Изучение адаптивных возможностей организма проводилось по определению уровня конечного метаболита оксида азота – нитрита крови и тиолдисульфидному отношению. Оценка состояния нитроксидазической системы проводилась по определению в крови стабильного метаболита оксида азота – нитрита, спектрофотометрически с осаждением белка с длиной волны 546 нм на аппарате «ULTROSPEC 4050». Определение SH-, SS-групп проводили методом амперометрического титрования на тиолдисульфидном анализаторе ТДА-02 [13]. Отношение SH-/SS-соответствовало тиолдисульфидному отношению. Динамика изменения перечисленных показателей проводилась при поступлении, на 3, 5 и на 7 сутки.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Анализ проводился непараметрическими статистическими методами, и полученные данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух несвязанных групп осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни ( $p_{M-U}$ ), а сравнение двух связанных групп – критерия Вилкоксона ( $p_w$ ). Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

Данные исследования представлены в таблице 1.

**Уровень нитрита крови, SH-групп и ТДО в контрольной и исследуемых группах**

	Группы больных								
	Конт- роль	Первая				Вторая			
		1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Нитрит, мкмоль/л	1,76 (1,56- 2,49)	1,71 (1,39- 2,19)*	2,14 (1,35- 2,66)*	1,17 (1,16- 2,46)*	1,78 (1,43- 2,57)*	2,14 (1,5- 2,5)*	1,97 (1,4- 2,17)*	2,13 (1,4- 2,69)*	2,01 (1,11- 3,27)*
SH-группы, ммоль/мл	0,81 (0,65- 0,9)	0,52 (0,4- 0,55)**	0,57 (0,49- 0,69)**	0,6 (0,48- 0,7)**	0,64 (0,52- 0,72)**	0,43 (0,35- 0,68)**	0,5 (0,42- 0,64)**	0,54 (0,44- 0,62)**	0,55 (0,48- 0,76)**
ТДО, (SH-/SS-)	9,33 (6,06- 16,28)	4,08 (2,08- 7,43)***	9,83 (3,81- 15,5)***	5,38 (3,5- 12)***	5,17 (3,79- 14)***	2,38 (1,94- 7,29)***	3,06 (2,21- 17,6)***	4,73 (2,27- 9,8)***	5,99 (4- 10,86)***

Примечание: \*- $p_{M-U}$  (контроль-группа)  $> 0,1$ ;  $p_w$  (1-3-5-7 сутки)  $> 0,1$ ; \*\*- $p_{M-U}$  (контроль-группа)  $< 0,05$ ;  $p_w$  (1-3-5-7 сутки)  $< 0,05$ ; \*\*\*- $p_{M-U}$  (контроль-группа)  $< 0,05$ ;  $p_w$  (1-3-5-7 сутки)  $< 0,1$ .

Динамика изменения уровня нитрита в исследуемых группах показана на рисунке 2.

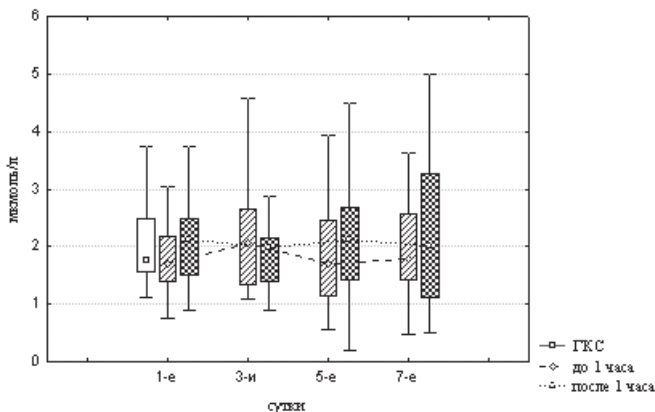


Рис. 2. Динамика изменения нитрита крови в исследуемой группе.

Во второй группе больных (время с возникновения кровотечения до транспортировки в лечебное учреждение более 1 часа) в первые сутки отмечается более высокий уровень нитрита крови, чем в первой группе, и к

третьим суткам становится практически одинаковым. В последующие сутки уровень нитрита крови в первой группе возвращается к исходному уровню, в то время как, во второй группе уровень нитрита крови остается достаточно высоким. Умеренное повышение уровня оксида азота оказывает защитное действие и участвует как стресс – лимитирующая система, в то время как его длительная и выраженная гиперпродукция обладает повреждающим действием на биологические структуры [6,8].

Динамика изменения SH групп и ТДО в исследуемой группе представлены на рис. 3 и 4.

Тиолдисульфидное отношение в первой и во второй группах в первые сутки статистически достоверно ниже, чем в контрольной – 4,08 (2,08-7,43), 2,38 (1,94-7,29) и 9,33 (6,06-16,28) соответственно, при  $p_{M-U} < 0,05$ . Причем в первой группе исходно ТДО выше, чем во второй. Заметим, что к 7 суткам, ТДО хотя и увеличивается в обеих группах по сравнению с поступлением, но остается достаточно низким, чем в контрольной – 5,17 (3,79-14) и 5,99 (4-10,86) соответственно, при  $p_{M-U} < 0,05$ . Динамика изменения SH-групп также отражает процессы неспецифической резистентности организма. В обе-

Таблица 1

их группах уровень SH- групп в первые сутки ниже уровня SH- групп в ГКС ( $p_{M-U} < 0,05$ ). Обращает внимание

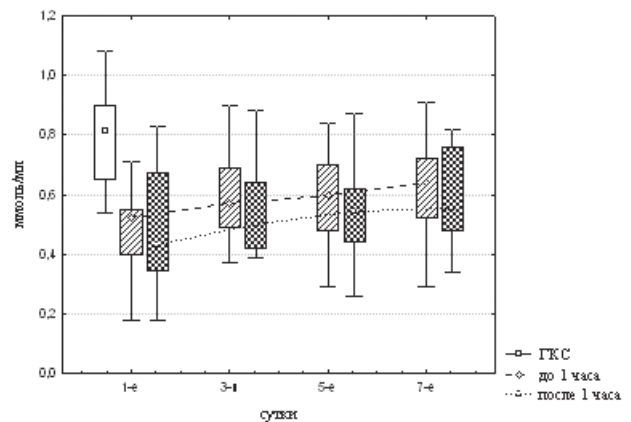


Рис. 3. Динамика изменения SH групп в исследуемой группе.

на себя то, что во второй группе уровень SH-групп значительно ниже, чем в первой. В последующие 3, 5, и 7 сутки отмечается повышение SH-групп в обеих группах ( $p_w$  1-3-5-7 сутки  $< 0,05$ ). Однако, к 7 суткам коли-

чество SH-групп также остается достоверно низким по отношению к ГКС ( $p_{M-U} < 0,05$ ), но и уровень SH-групп остается низким во второй группе по отношению к первой — 0,55 (0,48-0,76) и 0,64 (0,52-0,72) ммоль/мл соответственно.

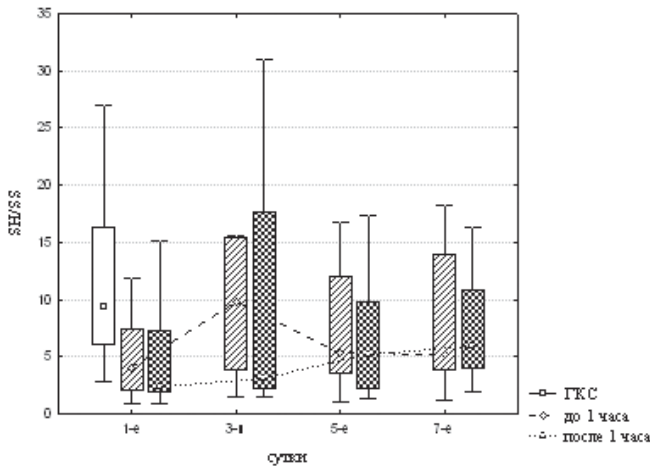


Рис. 4. Динамика изменения ТДО в исследуемой группе.

По низкому уровню SH-групп и ТДО можно судить о высоком уровне SS-групп и, соответственно, о преобладании окислительных процессов над восстановительными. Обращает внимание, что чем больше временной фактор, тем процессы неспецифической резистентности организма к повреждающим агентам значительно снижены — более низкий уровень SH-групп и ТДО во второй группе по отношению к первой группе в 1, 3, 5 и 7 сутки. В данных условиях организму требуются значительные усилия, направленные на активацию защитных сил, адекватный ответ и стабилизацию состояния.

По результатам исследования видно, что изменение исследуемых показателей, по сравнению с контрольной группой, наблюдается в обеих группах больных. Это

подтверждает мнение, что при острой кровопотере происходит изменение гемостаза, требующее напряжение и активацию процессов адаптации и неспецифической резистентности организма [12].

Таким образом, в проведенном нами исследовании, показано действие временного фактора на биохимические механизмы адаптации при острой кровопотере. Результаты исследования на биохимическом уровне подтверждают важность концепции «золотого часа» в благоприятном исходе и прогнозе у больных с острой кровопотерей.

Стресс-реакция является необходимым звеном формирования адаптации организма к факторам внешней среды. При длительной стресс-реакции адаптация не формируется, а стресс-реакция становится звеном патогенеза различных повреждений организма [8,9].

При геморрагическом шоке гиперпродукция NO индуцируется индуцибельной NOS. Чрезмерная генерация NO индуцибельной NOS является одним из важнейших патогенетических механизмов, ответственных за нарушение функции сердечно-сосудистой системы, повреждение тканей, полиорганную недостаточность и летальность при геморрагическом шоке [3].

ТДО является более чувствительным показателем ранних стрессорных изменений и более точно отражает динамику адаптивного процесса. Кроме того, чем больше исходная величина ТДО, то есть чем больше буферная емкость этой системы, тем выше уровень резистентности организма. Альтернатива «адаптация или дезадаптация» во многом зависит от сохранения или нарушения оптимального количественного соотношения между восстановленными и окисленными формами биоантиоксидантов [4]. Изменение величины ТДО объективно отражает изменение структурных и функциональных свойств белка, так как окислительное повреждение белка рассматривается, как ранний индикатор поражения тканей при различных патологических состояниях [11].

## BIOCHEMICAL MARKERS OF «GOLD HOUR» IN ACUTE HAEMORRHAGE

M.P. Koziev, S.M. Gorbacheva  
(Irkutsk State Institute for Advanced Medical Studies)

In the article results of research to influence of the time factor on biochemical mechanisms of adaptation in acute haemorrhage are presented. Mechanisms of adaptation are investigated on dynamics of change of nitrite of blood, SH groups and thioldisulfides relation. The data obtained are considered from a position of substantiation of the concept of «gold hour».

### ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология и реаниматология: Руководство / Под ред. Ю.С. Полушина — СПб.: ООО ЭЛБИ, 2004. — 720 с.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С.43-50.
3. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. — М.: Медпрактика-М, 2004. — 180 с.
4. Гончарова Л.Л. Тиолдисульфидная система в клинической практике // TERRA MEDICA nova. — 2003. — № 2. — С.3-6.
5. Маленюк Е.Б., Аймашева Н.П., Манухина Е.Б. и др. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т.126, № 9. — С.274-277.
6. Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия. — 1998. — № 7. — С.992-1006.
7. Мальшев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В. Гипоксия и оксид азота // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С.44-49.
8. Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю. Стресслимитирующая система оксида азота // Рос. физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2000. — Т.86, № 10. — С.1283-1292.
9. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
10. Мороз В.В., Остапенко Д.А., Мещеряков Г.Н. и др. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему // Анестезиология и реаниматология. — 2002. — № 6. — С.4-9.
11. Соколовский В.В. Тиолдисульфидная система в биохимическом механизме реакции организма на экстремальные воздействия // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. Мечникова. — 2004. — Т. 5, № 4. — С.97-100.
12. Шок: Теория, клиника, организация противошоковой помощи / Под общей ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. — СПб.: Политехника, 2004. — 539 с.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА НА ФОНЕ АЭРОБНОГО ДИСБИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Н.Б. Примак

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии ФПК и ППС, зав. – д.м.н., проф. И.О. Малова)

**Резюме.** В результате проведенного исследования получены достоверные отличия клинического течения хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта на фоне аэробного дисбиоза влагалища и монохламидийной инфекции у женщин репродуктивного возраста. На основании исследования чувствительности аэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам разработано рациональное этиотропное лечение смешанной хламидийно-аэробной инфекции урогенитального тракта.

**Ключевые слова:** урогенитальный тракт, хламидийная инфекция, аэробный дисбиоз, вагинит, спарфлоксацин.

В последние годы уровень заболеваемости урогенитальным хламидиозом взрослого населения продолжает возрастать. Несмотря на значительные успехи, достигнутые медициной в последние десятилетия в изучении различных аспектов хламидийной инфекции, интерес специалистов к этой патологии не ослабевает.

Особенностью клинической картины современного урогенитального хламидиоза является хроническое, малосимптомное течение с многочисленными осложнениями в виде восходящей инфекции (ВЗОМТ), вторичного бесплодия, невынашивания беременности и преждевременных родов [2,7,8,10,11,17].

В то же время до 60% ВЗОМТ связаны с инфицированием возбудителями инфекций, передающихся половым путем (ИППП) в ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами, входящими в состав нормальной вагинальной микрофлоры [7].

Установлено, что на фоне дисбактериоза влагалища и снижения количества лактобактерий, основных представителей нормальной микрофлоры, чаще развивается бактериальный вагиноз, ассоциированный с анаэробными микроорганизмами. С другой стороны, при преимущественном размножении аэробных бактерий на фоне дисбиоза влагалища возможно развитие неспецифического вагинита. В 2001 году для определения этого заболевания G.G. Donders был предложен термин «аэробный вагинит», который прочно вошел в медицинскую практику [15].

Исследования G.G. Donders (2001), Н.М. Герасимовой, О.А. Вороновой (2004) показали, что аэробный вагинит является самостоятельным заболеванием с определенной клинической и микробиологической картиной [5,15]. Немногочисленные пока исследования аэробных представителей условно-патогенной микрофлоры женских половых путей продемонстрировали их участие в инициации и поддержании воспалительного процесса в генитальном тракте, вызванном «специфическими» возбудителями.

В доступной литературе работы, посвященные исследованию клинических проявлений хламидийной инфекции, ассоциированной с аэробным дисбиозом, у женщин единичны [4]. Между тем, этот вопрос представляет значительный научный и практический интерес и, прежде всего, в плане рационального назначения этиотропной терапии данной категории больных.

В связи с этим целью нашей работы явилось изуче-

ние клинических особенностей урогенитальной хламидийной инфекции, протекающей на фоне аэробного дисбиоза влагалища у женщин репродуктивного возраста, и на основании исследования чувствительности ассоциантов к антибактериальным препаратам *in vitro* разработка рационального подхода к этиотропному лечению смешанной хламидийно-аэробной инфекции урогенитального тракта (УГТ).

### Материалы и методы

Исследования проводились на базе Центра урогенитальных инфекций факультетских клиник Иркутского государственного медицинского университета. Лабораторную диагностику урогенитальных инфекций проводили в соответствии с Методическими рекомендациями Российской ассоциации акушеров-гинекологов (2001) и Протоколами ведения больных с ИППП (2003).

Для решения поставленных задач было обследовано 199 женщин репродуктивного возраста, у которых была диагностирована хламидийная инфекция УГТ методами ПИФ и ПЦР диагностики.

Всех больных после проведения культурального исследования отделяемого влагалища мы разделили на 2 группы: - группа сравнения (урогенитальный хламидиоз – УГХ) – 85 больных, у которых условно-патогенные аэробные микроорганизмы выделялись в титрах, соответствующих физиологической норме ( $\leq 10^3$  КОЕ/мл).

- основная группа (урогенитальный хламидиоз и аэробный дисбиоз – УГХ+АД) – 114 больных, у которых условно-патогенные аэробные микроорганизмы выделялись в высоких титрах ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл).

Все больные были детородного возраста. Наибольшую часть в группе сравнения (67,1%) и в основной (50,9%) составили больные в возрасте 21-30 лет, 41-42 лет – 4,7% и 5,3% в сравниваемых группах соответственно.

Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам осуществляли диско-диффузионным методом.

Результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , как принято в медицинских и биологических исследованиях.

### Результаты и обсуждение

При анализе стажа половой жизни у больных обеих групп были получены достоверные отличия. Со стажем менее 10 лет половой жизни было большинство больных с хламидийной инфекцией УГТ в обеих группах, но по этому параметру количество больных с монохламидиозом превышало аналогичный показатель в 1,5 раза, чем количество больных с сочетанной патологией. Напротив, в 43,0% случаев с хламидийно-аэробной инфекцией стаж составил 11-20 лет, что превышало данный показатель в группе сравнения в 2 раза. Эти данные свидетельствуют о том, что чем больше стаж половой жизни, тем выше риск развития аэробного дисбиоза влагалища.

Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что нерегулярность менструаций чаще выявлялась у больных с хламидийно-аэробной инфекцией УГТ (11,4%). Патология беременности встречалась в 12,9% случаев в группе сравнения и у 14,0% – в основной. Сальпингиты и сальпингоофориты чаще встречались в основной (у 14%), чем у больных группы сравнения (9,4%).

Все перечисленные данные из анамнеза больных могут служить фоном для развития дисбиоза влагалища с преобладанием аэробных условно-патогенных микроорганизмов.

Продолжительность заболевания у большинства больных обеих групп составила от 6 месяцев до 2 лет (в 49,4% случаев в группе сравнения и у 56,1% – в основной). Свежий процесс в УГТ был выявлен всего в 10,6% случаев в группе сравнения и в 7,9% – в основной. В обеих группах преобладали больные с хроническим течением заболевания.

На момент обращения большинство больных из обеих групп предъявляли жалобы различного характера. Основной жалобой являлись периодические выделения из половых путей, причем в основной группе они отмечались достоверно чаще (табл. 1).

**Сравнительная характеристика жалоб больных с УГХ в основной и группе сравнения**

Жалобы	УГХ (n=85)		УГХ + АД (n=114)	
	n	%±D	n	%±D
периодические выделения	56	65,9±5,1	98	86,0±3,2*
жжение во влагалище	-	-	6	5,3±2,1
зуд во влагалище	1	1,2±1,2	10	8,8±2,7*
дискомфорт во влагалище	1	1,2±1,2	20	17,6±3,6*
диспареуния	4	4,7±2,3	18	15,8±3,4*
дизурические симптомы	8	9,4±3,2	10	8,8±2,7
жжение в промежности	1	1,2±1,2	4	3,5±1,7
зуд в промежности	4	4,7±2,3	4	3,5±1,7
боли внизу живота	8	9,4±3,2	10	8,8±2,7
дискомфорт внизу живота	2	2,4±1,7	10	8,8±2,7

Примечание: \* - достоверность различий при сравнении групп между собой (P<0,05).

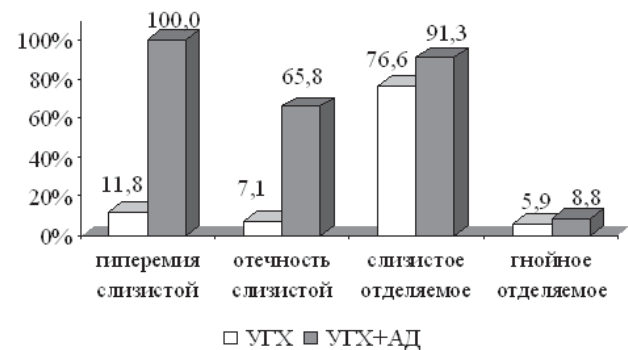
Жалобы, характеризующие воспалительный процесс в области влагалища, достоверно чаще (в 5,7 раза) встречались у больных с сочетанной инфекцией (у 100%), по сравнению – с монохламидиозом (у 17,7%).

Объективные клинические симптомы на момент обследования наблюдались в 82,4% и 100% случаев в группе сравнения и основной соответственно. В 17,6% случаев с хламидийной моноинфекцией течение патологического процесса носило бессимптомный, скрытый характер.

Симптомы хламидийного эндоцервицита встречались у 82,4% больных из группы сравнения и у всех – основной, эта разница была недостоверна. Наиболее часто выделения из цервикального канала носили слизистый характер.

«Эрозия» шейки матки одинаково часто встречалась у больных обеих групп (в 67,1% случаев в группе сравнения и в 55,3% – основной). Гиперемия шейки матки выявлялась в 2 раза чаще у больных с УГХ и аэробным дисбиозом, что может быть связано как с хламидийной инфекцией, так и с присутствием в повышенных титрах аэробных бактерий во влагалище.

Симптомы уретрита определялись практически одинаково у женщин обеих групп: у 22,4% и 21,1% больных из группы сравнения и основной соответственно.

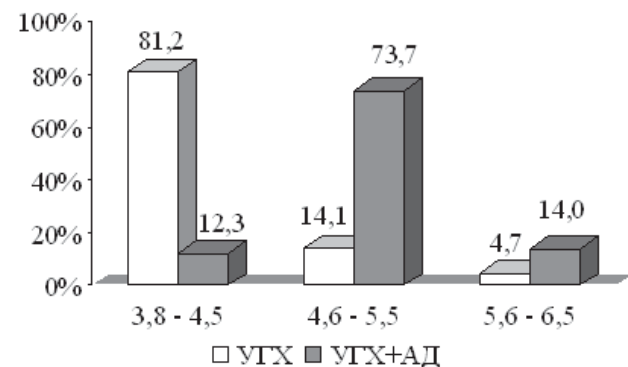


**Рис. 1. Сравнительная характеристика воспалительных симптомов со стороны влагалища у больных с УГХ в основной и группе сравнения.**

Объективные симптомы, характеризующие воспалительный процесс во влагалище, были представлены гиперемией и отеком слизистой влагалища и отделяемым в заднем своде (рис. 1). Эти симптомы в 8,5 раз реже выявлялись у больных с монохламидиозом, тогда как они были представлены в 100% случаев с хламидиозом и аэробным вагинитом. Отделяемое в заднем своде влагалища у большинства больных обеих групп было умеренным по количеству и слизистым – по характеру.

Наличие слизисто-гнойных и гнойных выделений в заднем своде влагалища у больных группы сравнения мы связали с наличием гнойных выделений из цервикального канала, а гнойные выделения в заднем своде влагалища у большинства больных из основной группы можно связать только с вагинитом, развившимся вследствие повышения концентрации аэробных условно-патогенных микроорганизмов.

Исследование pH влагалищного отделяемого показало, что у большинства (81,2%) больных с урогенитальным хламидиозом этот показатель был в пределах нормы. А в группе больных с УГХ и аэробным дисбиозом у большинства (73,7%) больных повышение pH было до 4,6-5,5 при отрицательной аминопробе (рис. 2).



**Рис. 2. Сравнительная характеристика pH отделяемого влагалища у больных основной и группы сравнения.**

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что при урогенитальной хламидийной моноинфекции у больных основными симптомами являются цервицит и уретрит, вагинит если и встречается, то носит вторичный характер. Если же у больных с урогенитальным хламидиозом выявляются симптомы вагинита, то при отсутствии других патогенов, тропных к многослойному плоскому эпителию, они обусловлены повышенной концентрацией аэробов.

Для анализа возможного участия УПМ в реализации воспалительного процесса в УГТ мы исследовали показатели микробиоценоза влагалища у больных с хламидийной инфекцией.

Необходимо отметить, что концентрация лактобактерий, являющихся основными представителями нормоценоза влагалища, была разной в группах больных с хламидийной моноинфекцией и с хламидиозом, сочетанным с аэробным дисбиозом. Нормальные показатели концентрации лактобактерий ( $10^5$ – $10^8$  КОЕ/мл) были присущи большинству больных с хламидийной моноинфекцией (79 женщин – 92,9%). Напротив, в 111 (97,4%) случаев с урогенитальным хламидиозом и аэробным дисбиозом

количество лактобацилл было резко снижено ( $T \leq 10^1$ – $10^4$  КОЕ/мл), а у 3 – рост лактобактерий вообще отсутствовал.

При исследовании количества лейкоцитов в отделяемом влагалища мы установили, что среди больных основной группы не было ни одной с единичными лейкоцитами. Однако число больных с высоким лейкоцитозом (60–100) значительно (в 3 раза) и достоверно превышало аналогичный показатель группы сравнения.

Подведя итог анализу клинических проявлений урогенитального монохламидиоза и хламидиоза в сочетании с аэробным дисбиозом, мы пришли к выводу, что вагинит не является характерным симптомом урогенитального хламидиоза, при котором основным проявлением у женщин является цервицит.

У больных с монохламидиозом из влагалища были выделены 126 культур микроорганизмов, среди них наиболее часто встречались культуры *E. faecalis*, *Staph. epidermidis* и *Staph. aureus*, выделенные в титре  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. У 56,5% больных с УГХ из группы сравнения микробиоценоза выделена в виде монокультур.

У больных с хламидиозом и аэробным дисбиозом были выделены 225 культур микроорганизмов, из них 77,3% были в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл. Наиболее часто встречались культуры *E. faecalis*, *E. coli*, *Staph. epidermidis*, *Staph. haemolyticus* и *Staph. aureus*. В виде монокультур выделено 31,6% микроорганизмов.

Условно-патогенная аэробная микрофлора влагалища как в монокультуре, так и в различных ассоциациях, размножаясь в условиях дисбиоза и достигая диагностически значимого титра ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл), реализует свой патогенный потенциал и вызывает воспалитель-

ный процесс во влагалище у больных с урогенитальной хламидийной инфекцией. Это подтверждается данными субъективного и объективного обследования: наличием соответствующих жалоб, очаговой и чаще диффузной гиперемией слизистой влагалища, умеренного или обильного слизистого отделяемого в заднем своде влагалища, выраженной лейкоцитарной реакцией.

Всем обследуемым больным мы проводили изучение чувствительности выделенных микроорганизмов к одиннадцати наиболее широко используемым в практическом здравоохранении антибиотикам (эритромицин, азитромицин, рифампицин, цефазолин, цефтриаксон, гентамицин, офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин) (рис. 3).

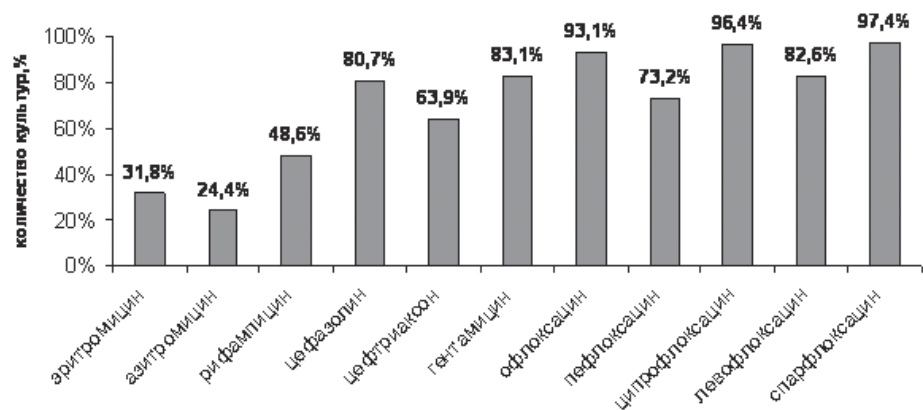


Рис. 3. Чувствительность условно-патогенной микрофлоры влагалища к антибиотикам у больных с урогенитальным хламидиозом.

Наибольшее количество (97,4%) культур аэробных микроорганизмов имело высокую чувствительность к спарфлоксацину. Высокую активность по отношению к условно-патогенной микрофлоре также проявили ципрофлоксацин и офлоксацин, к ним были чувствительны 96,4% и 93,1% выделенных культур соответственно.

Учитывая, что этиологическая эффективность спарфлоксацина при элиминации *C. trachomatis* высока [1,6,9,12,13,14], мы предположили, что рациональным подходом к лечению хламидийной инфекции УГТ, ассоциированной с аэробным дисбиозом, может стать назначение только одного антибиотика, действие которого направлено как на возбудителя хламидиоза, так и на возбудителей аэробного вагинита.

Все больные получали спарфлоксацин в следующем режиме: в первый день – 400 мг, в последующие – 200 мг. Курс лечения составил 14 дней, курсовая доза антибиотика – 3,0 грамма. Кроме того, больные обеих групп получали патогенетическое лечение (препараты, улучшающие показатели неспецифической защиты, ферментные препараты, средства для профилактики дисбактериоза кишечника).

Этиологическое выздоровление при лечении спарфлоксацином наступило у 188 (94,5%) из 199 больных с урогенитальным хламидиозом.

Учитывая, что у 114 (57,3%) женщин урогенитальный хламидиоз сочетался с аэробным дисбиозом, было проведено изучение микрофлоры через 2 недели после комплексной терапии.

Отмечено, что 61,5% культур, выделенные в диагностически высоком титре ( $T \geq 10^4$  КОЕ/мл) до лечения,

были элиминированы. У 26,4% микроорганизмов концентрация снизилась до показателей нормы ( $T \leq 10^3$  КОЕ/мл), концентрация 6,9% микроорганизмов с высоких титров  $10^5$ - $10^7$  снизилась до  $10^4$  КОЕ/мл.

В результате комплексного лечения у 92,1% больных урогенитальным хламидиозом произошла нормализация концентрации аэробных УПМ в генитальном тракте.

Таким образом, анализ результатов лечения урогенитального хламидиоза, сочетанного с аэробным дисбиозом, позволил нам сделать вывод, что спарфлоксацин является высокоэффективным при лечении не только моноинфекции, но и смешанной хламидийно-аэробной инфекции УГТ у женщин.

Данные нашего исследования позволяют назначать этиотропное лечение этой сочетанной патологии эмпирически, без предварительного исследования чувствительности микрофлоры к антибиотикам, что актуально сегодня для периферийных районов, не имеющих возможности качественного проведения культурально-го исследования микрофлоры влагалища.

## FEATURES OF CLINICAL COURSE AND RATIONAL ETIOTROPIC THERAPY OF UROGENITAL CHLAMYDIOSIS ON A BACKGROUND OF AEROBIC DYSBIOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

N.B. Primark

(Irkutsk State Medical University)

As a result of carried out research authentic differences of clinical course of chlamydial infections of the lower departments of urogenital tract on background of aerobic dysbiosis of vagina and monochlamydial infections in women of reproductive age are received. On the basis of research of sensitivity of aerobic microorganisms to antibacterial preparations it has been developed the rational etiotropic treatment of the mixed chlamydial-aerobic infection of urogenital tract.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Батыршина С.В. Ближайшие и отдаленные результаты различных вариантов терапии женщин, больных осложненными формами урогенитального хламидиоза // Тез. науч. работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. Ч. II. — М., 2001. — С.35.
2. Батыршина С.В. Структура видового состава возбудителей ИППП и условно-патогенных микроорганизмов у женщин, больных воспалительными заболеваниями органов малого таза // Тез. науч. работ VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов. Часть II. — М., 2001. — С.34.
3. Воронова О.А. Клинико-анамнестические, микробиологические и иммунологические особенности аэробного вагинита. Способ диагностики, лечения и профилактики рецидивов. Автореф. дисс... канд. мед. наук., 2004. — 24 с.
4. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Кунгуров Н.В. Особенности передачи аэробного вагинита // Мат. науч.-практ. конф. «Акт. вопросы дерматовенерологии». — Иркутск, 2004. — С.114.
5. Герасимова Н.М., Воронова О.А., Башмакова Н.В. и др. Особенности диагностики аэробного вагинита // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. — 2004. — № 5. — С.74-78.
6. Деревянко И.И. Возможность применения фторхинолонов в урологии // Фарматека. — 2004. — № 11. — С.16-21.
7. Кисина В.И., Забиров К.И. Урогенитальные инфекции у женщин. — М., 2005. — 280 с.
8. Кисина В.И., Канишева Е.Ю. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин и связь их с инфекциями, передаваемыми половым путем. Ч. 2. Диагностика, лечение, профилактика // Вестник дерматовенерологии. — 2002. — № 4. — С.16-23.
9. Кубанова А.А., Васильев М.М. Отчет о проведении клинического исследования эффективности и безопасности «Спарфло» при лечении неосложненной хламидийной инфекции нижних отделов мочеполового тракта у мужчин и женщин. — М.: ЦНИКВИ, 2002. — 11 с.
10. Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. — СПб., 2003. — 400 с.
11. Молочков В.А. Урогенитальный хламидиоз. — М., 2006. — 208 с.
12. Падейская Е.Н. Основные итоги исследования в ряду антимикробных препаратов класса хинолонов к началу XXI века: успехи и неудачи в разработке высокоэффективных фторхинолонов // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 46, № 8. — С.32-39.
13. Самцов А.В., Сухарев А.В. Микробиологические свойства возбудителей хламидиоза, микоплазмоза и уреоплазмоза, современные подходы к их лечению. Опыт применения спарфлоксацина // Тез. науч. работ. Т. II. Первый Российский конгресс дерматовенерологов. — СПб., 2003. — С.130-131.
14. Яковлев В.П. Антибактериальные препараты группы фторхинолонов // Русский медицинский журнал. — 1997. — № 5. — С.21.
15. Donders G.G., Vereecken A., Bosnians E. Aerobic vaginitis is an entity with abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial // Int. J. Sex. Transm. Dis. & AIDS. — 2001. — Vol. 12. — P.68.
16. Donders G.G., Desmyter J. Vaginitis // The new England journal of medicine. — 1998. — Vol. 338. — P.1548.
17. Zefirova Y.T., Ziganshin A.U., Zefirova T.P. Contractile activity of isolated myometrium from pregnant women with chronic specific urogenital infections // Bulletin of experimental biology and medicine. — 2002. — Vol. 133, № 1. — P.17-19.

© РОССИЕВА Т.Л., САВЧЕНКО А.А., ЦХАЙ В.Б. — 2007

## ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА И ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПОСЛЕ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА ПРИ ОСТРОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Т.Л. Россиева, А.А. Савченко, В.Б. Цхай

(ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск, директор — д.м.н., проф. В.Т. Манчук; Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов)

**Резюме.** Целью исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса и уровня активности ферментов лимфоцитов крови при остром эндометрите после медицинского аборта. Применялись метод непрямой иммунофлюоресценции, иммуноферментный метод, биоломинесцентный и цитоморфоденситометрический анализ. Установлено, что у женщин с острым эндометритом по сравнению с группой пациенток, не имеющих осложнений после аборта, наблюдается снижение параметров клеточного звена иммунитета на фоне активации в лимфоцитах анаэробных процессов, усиления активности малат-аспартатной челночной системы и НАД-зависимого оттока субстратов на реакции аминокислотного обмена.

**Ключевые слова:** медицинский аборт, острый эндометрит, лимфоциты, иммунный статус, ферменты.



Несмотря на снижение количества легальных искусственных аборт за последнее десятилетие более чем в два раза, медицинский аборт остается самой распространенной гинекологической операцией, на долю которой приходится до 30% от всех проведенных оперативных вмешательств в гинекологических стационарах Российской Федерации [5]. При этом частота острого эндометрита после медицинского аборта колеблется от 1,7 до 19,1% случаев [9,10]. Воспалительные заболевания после аборта, перешедшие в хроническую форму, составляют от 14,6 до 19,2% и часто являются причиной нарушения репродукции у молодых женщин [4,7]. Поэтому проблема гнойно-септических заболеваний продолжает оставаться одной из ведущих в акушерской и гинекологической практике. Состояние иммунной системы при эндометрите изучено недостаточно [8]. Следовательно, дальнейшие исследования в этой области остаются актуальными.

Известно, что функциональное состояние любой клетки организма в значительной степени зависит от внутриклеточных метаболических процессов. Особенности метаболизма клеток в наибольшей степени отражают дегидрогеназы, характеризующие в основном два типа процессов, от которых зависит функционирование клетки – энергетику и синтез [2,6]. Показатели активности ферментов используются для диагностики и оценки степени тяжести патологических состояний, а также для контроля эффективности лечения, прогноза течения заболеваний [3].

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей иммунного статуса и активности ферментов лимфоцитов крови при остром эндометрите после медицинского аборта.

#### Материалы и методы

Всего было обследовано 225 пациенток, из них 148 женщин после проведения операции медицинского аборта в сроки 6-12 недель (средний возраст  $24,89 \pm 0,55$  лет). В качестве группы сравнения были обследованы 77 практически здоровых небеременных женщин, отобранных по данным профосмотров врачами женской консультации (средний возраст  $26,12 \pm 0,73$ ). Группа женщин после аборта делилась на две подгруппы. Первую – «без осложнений» – составили женщины с физиологическим течением послеабортного периода (85 пациенток). Вторую подгруппу составили женщины с острым эндометритом (63 пациентки).

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к CD3, CD4, CD8, CD16, CD72, HLA-DR. Иммуноферментным методом определяли концентрацию иммуноглобулинов класса А, М и G в сыворотке крови. С помощью биолюминесцентного метода определяли активность следующих НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глутатионредуктазы (ГР), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), прямой и обратной реакцией лактатдегидрогеназы (ЛДГ и Обр. ЛДГ), прямой и обратной реакцией малатдегидрогеназы (МДГ и Обр. МДГ), прямых и обратных реакций НАД(Ф)-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД(Ф)ГДГ и Обр. НАД(Ф)ГДГ), НАД(Ф)-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД(Ф)ИЦДГ) и малик-фермента (НАДФМДГ) [4]. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах (1 Е = 1 мкмоль/мин) на  $10^4$  клеток. Для оценки активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы (аГФДГ) применялся метод компьютерной морфоденситометрии [1]. Измерения осуществляли на цитоморфоденситометрической установке «ДиаМорф». Активность ФАД-зависимых ферментов характеризовали величиной интегральной оптической плотности – IOD (пиксель.о.п.).

Для всех полученных данных определяли среднее арифметическое значение (X) и ошибку средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

#### Результаты и обсуждение

Нами выявлено, что в группе женщин с неосложненным аборт по сравнению с контрольной отмечается тенденция к повышению процентного содержания лимфоцитов, повышено абсолютное количество лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>- и CD72<sup>+</sup>-клеток. Установлено повышение величины индекса активации Т-лимфоцитов, снижено количество Ig G. В группе женщин с острым эндометритом по сравнению с контрольной отмечается

Таблица 1

Показатели клеточного и гуморального иммунитета при развитии и отсутствии острого эндометрита после аборта (M $\pm$ m)

Показатели	Группы пациенток		
	контроль (n=77)	без осложнений (n=85)	остр. эндометрит (n=63)
	1	2	3
Лейкоциты, ( $10^9$ /л)	6,0 $\pm$ 0,2	6,1 $\pm$ 1,0	8,1 $\pm$ 1,1
Лимфоциты, (%)	36,9 $\pm$ 1,3	46,0 $\pm$ 7,8 0,1 < p <sub>1</sub> < 0,05	32,9 $\pm$ 2,3 p <sub>1,2</sub> < 0,05
Лимфоциты, ( $10^9$ /л)	2,1 $\pm$ 0,1	3,5 $\pm$ 1,1 p <sub>1</sub> < 0,05	2,7 $\pm$ 0,5
CD3 <sup>+</sup> , (%)	61,1 $\pm$ 1,7	63,2 $\pm$ 7,3	51,5 $\pm$ 3,5 p <sub>1,2</sub> < 0,01
CD3 <sup>+</sup> , ( $10^9$ /л)	1,3 $\pm$ 0,1	1,9 $\pm$ 0,3 p <sub>1</sub> < 0,05	1,2 $\pm$ 0,2 p <sub>2</sub> < 0,05
CD4 <sup>+</sup> , (%)	39,2 $\pm$ 1,5	30,6 $\pm$ 7,0	32,1 $\pm$ 2,4 p <sub>1</sub> < 0,05
CD4 <sup>+</sup> , ( $10^9$ /л)	0,8 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,2	0,7 $\pm$ 0,2
CD8 <sup>+</sup> , (%)	27,2 $\pm$ 1,1	22,2 $\pm$ 2,7	22,8 $\pm$ 1,9
CD8 <sup>+</sup> , ( $10^9$ /л)	0,6 $\pm$ 0,0	0,73 $\pm$ 0,15	0,61 $\pm$ 0,13
CD16 <sup>+</sup> , (%)	18,4 $\pm$ 1,1	17,6 $\pm$ 4,0	18,9 $\pm$ 2,5
CD16 <sup>+</sup> , ( $10^9$ /л)	0,4 $\pm$ 0,0	0,54 $\pm$ 0,11	0,5 $\pm$ 0,1
CD72, (%)	13,5 $\pm$ 0,8	16,4 $\pm$ 3,1	11,3 $\pm$ 2,1
CD72, ( $10^9$ /л)	0,3 $\pm$ 0,0	0,6 $\pm$ 0,2 p <sub>1</sub> < 0,05	0,3 $\pm$ 0,1 p <sub>2</sub> < 0,05
HLA-DR <sup>+</sup> , (%)	12,7 $\pm$ 0,8	14,5 $\pm$ 2,1	15,5 $\pm$ 2,0
HLA-DR <sup>+</sup> , ( $10^9$ /л)	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,1
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,4 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,1
HLA-DR <sup>+</sup> /CD72 <sup>+</sup>	1,1 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05	1,5 $\pm$ 0,2 p <sub>1</sub> < 0,05
Ig A, (г/л)	2,1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,4
Ig M, (г/л)	1,4 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,3
Ig G, (г/л)	12,0 $\pm$ 1,2	3,1 $\pm$ 2,0 p <sub>1</sub> < 0,05	4,6 $\pm$ 0,8 p <sub>1</sub> < 0,01

Примечание (здесь и для табл. 2, 3): p<sub>1</sub> – статистически достоверные различия в сравнении с контрольным уровнем; p<sub>2</sub> – статистически достоверные различия в сравнении с уровнем, выявленным в группе женщин с неосложненным аборт.

снижение процентного содержания лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-клеток, количества Ig G на фоне увеличения величины индекса активации Т-лимфоцитов. В группе женщин с острым эндометритом по сравнению с группой, не имеющих осложнений после аборта, снижены уровни концентраций общих лимфоцитов, а также абсолютное количество CD3<sup>+</sup>- и CD72<sup>+</sup>-клеток, процентное содержание CD3<sup>+</sup>-клеток (табл. 1).

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ (мкЕ) лимфоцитов крови при развитии и отсутствии острого эндометрита после аборта (M±m)**

Показатели	Группы пациенток		
	контроль (n=77)	без осложнений (n=85)	остр. эндометрит (n=63)
	1	2	3
Г6ФДГ	4,75±0,77	2,57±0,97	3,15±1,09
ГЗФДГ	0,18±0,04	0,38±0,10 p <sub>1</sub> <0,05	0,84±0,36 p <sub>1</sub> <0,01
ЛДГ	37,20±5,31	52,92±11,56	45,06±8,90
НАДФМДГ	8,22±0,66	6,82±2,78	10,38±1,23 p <sub>1</sub> <0,05
НАДФГДГ	0,28±0,06	1,70±1,16 p <sub>1</sub> <0,001	4,33±1,10 p <sub>1</sub> <0,001
НАДФИЦДГ	23,02±3,43	44,21±12,98 p <sub>1</sub> <0,05	40,41±7,50 p <sub>1</sub> <0,01
МДГ	21,72±2,31	7,77±2,78 0,1>p <sub>1</sub> >0,05	21,58±5,89
НАДГДГ	6,01±1,32	4,87±2,12	3,89±1,46
НАДИЦДГ	3,16±0,68	4,37±1,75	2,75±0,59
Обр. ЛДГ	19,96±3,43	22,48±9,72	58,09±12,98 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05
Обр. МДГ	36,41±5,52	7,86±3,30	64,64±9,01 p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,01
ГР	12,93±1,90	8,79±3,15	18,55±8,28
Обр. НАДГДГ	9,79±1,79	1,53±0,77 p <sub>1</sub> <0,05	16,44±5,92 p <sub>1</sub> <0,05
Обр. НАДФГДГ	29,04±4,11	52,83±17,53 p <sub>1</sub> <0,05	77,13±28,68 p<0,05

Обнаружено, что у женщин с неосложненным абортom в лимфоцитах крови по сравнению с контрольной группой снижены показатели активности НАДН-зависимой реакции НАДГДГ; отмечается тенденция к снижению активности МДГ, повышение уровня активности ГЗФДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, НАДН-зависимой реакции НАДФГДГ.

У женщин с острым послеабортным эндометритом по сравнению с аналогичными показателями группы контроля отмечается повышение активности ГЗФДГ, активности НАДФМДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, анаэробной реакции ЛДГ, НАДН-зависимых реакций МДГ, НАДФГДГ.

У пациенток с острым послеабортным эндометритом по сравнению с аналогичными показателями женщин с неосложненным абортom повышена активность анаэробной реакции ЛДГ, НАДН-зависимых реакций МДГ и НАДГДГ в лимфоцитах крови (табл. 2).

Повышение активности анаэробной реакции ЛДГ свидетельствует об усилении интенсивности гликоли-

за, НАДН-зависимой реакции МДГ – об усилении работы малат-аспартатной челночной системы, осуществляющей перенос НАДН в митохондрии и НАД<sup>+</sup> в цитоплазму. Повышение активности НАДН-зависимой реакции НАДГДГ, занимающей ключевые позиции во внутриклеточных реакциях азотистого обмена и характеризующей уровень взаимодействия реакций цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и аминокислотного обмена, приводит к увеличению оттоку а-кетоглутарата из цикла.

Таблица 2

приводит к увеличению оттоку а-кетоглутарата из цикла.

Активность ФАД-зависимых ферментов в целом характеризует показатель интегральной оптической плотности. Из таблицы 3 видно, что у женщин с острым послеабортным эндометритом в лимфоцитах крови по сравнению с аналогичными показателями группы контроля отмечается снижение показателя интегральной оптической плотности СДГ, а с неосложненным абортom – повышение аналогичного показателя αГФДГ.

Таким образом, у женщин с неосложненным абортom по сравнению с контрольной группой установлено повышение реактивности клеточного звена иммунитета на фоне снижения количества Ig G. Установлено снижение активности ферментов, определяющих интенсивность работы малат-аспартатного шунта, но повышение уровня оксидоредуктаз, характеризующих стимуляцию гликолиза, субстратной стимуляции ЦТК, работу αГФДГ-шунта. У женщин с острым эндометритом по сравнению с кон-

трольной группой снижена реактивность клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне увеличения величины индекса активации Т-лимфоцитов; усилен и стимулирован гликолиз, аминокислотный обмен, ли-

Таблица 3

**Интегральная оптическая плотность СДГ и αГФДГ лимфоцитов крови при развитии и отсутствии острого эндометрита после аборта (M±m)**

Показатели	Группы пациенток		
	контроль (n=77)	без осложнений (n=85)	остр. эндометрит (n=63)
	1	2	3
ИОД СДГ, (пиксель × е.о.п.)	1443,31±80,77	1554,43±242,56	1049,80±218,46 p <sub>1</sub> <0,05
ИОД αГФДГ, (пиксель × е.о.п.)	1031,47±95,39	3375,81±1768,67 p <sub>1</sub> <0,001	913,99±168,21

пидный анаболизм, повышена активность малат-аспартатной челночной системы, снижена интенсивность аэробного дыхания. В группе женщин с острым эндометритом по сравнению с группой пациенток, не имеющих осложнений после аборта, наблюдается снижение реактивности клеточного звена иммунитета. При этом активированы анаэробные процессы, усилена ак-

тивность малат-аспартатной челночной системы и кислотного обмена.  
НАД-зависимый отток субстратов на реакции амина-

## THE FEATURES OF IMMUNE STATUS STATE AND INTRACELLULAR METABOLISM OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AFTER THE RAPEUTIC ABORTION IN ACUTE ENDOMETRITIS

T.L. Rossieva, A.A. Savchenko, V.B. Tskhai

(State Scientific Research Institute for Noth Problems, SB of RAMS, Krasnoyarsk State Medical Academy)

The investigation objective was research of immune state and lymphocyte intracellular enzyme activity features in acute endometritis after artificial abortion. Indirect immunofluorescence, immunoferment, bioluminescence, and cytomorphodensitometric methods were used. A group of women with acute endometritis and a group of women without post-abortion complications were investigated. It was found that in the first group reactivity of cellular component of immune system was decreased, activity of anaerobic processes, malat-aspartat shuttle system, and NAD-dependent substrate outflow on aminoacid exchange reaction was increased.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Альбрант А.И., Кадричева С.Г., Савченко А.А. Морфоденситометрическая оценка ферментативного статуса лимфоцитов при исследовании патогенеза хронического алкоголизма // Клини. лаб. диагностика. — 2000. — № 12. — С.35-39.
2. Бульгин Г.В., Камзалакова Н.И., Андрейчиков А.В. Метаболические основы регуляции иммунного ответа. — Новосибирск, 1999. — 344 с.
3. Гейман А.Г., Цхай В.Б., Камзалакова Н.И. Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов как фактор, ассоциированный с послеоперационными осложнениями после родоразрешения кесаревым сечением // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. — Красноярск, 2001. — Вып. 8. — С.157-161.
4. Егорова А.Т., Базина М.И., Бойчук Н.В. и др. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности // Материалы 7 Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С.69-70.
5. Кулаков В.И. Некоторые показатели деятельности акушерско-гинекологической службы Российской Федерации, в разрезе федеральных округов (статистические материалы). — М.: Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, МЗ РФ, 2004. — 34 с.
6. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Манчук В.Т. Метаболические аспекты иммунореабилитации детей с atopическими заболеваниями. — Новосибирск: Наука, 2006. — 222 с.
7. Никифоровский Н.Н., Покусаева В.Н., Петрова В.Н. Перинатальные аспекты искусственного аборта // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. — 2000. — № 1. — С.25-28.
8. Омарова Г.К. Сравнительная характеристика иммунного статуса у женщин с искусственным абортom // Материалы 7 Российского форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С.468-469.
9. Савельева И.С. Комбинированная оральная контрацепция как профилактика аборта и лечение его осложнений // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 3. — С.107.
10. Johansen J.K., Schmidt K.L. Legal abortion. An analysis of factors which can affect frequency of complications // Ugeskr. Laeger. — 2001. — Vol. 163. — P.1565-1569.

© УСПЕНСКАЯ Ю.А., САЛМИНА А.Б. — 2007

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЭКСПРЕССИИ КОННЕКСИНОВ В РАЗВИТИИ АПОПТОЗА КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ МИЕЛОТОКСИЧЕСКОГО КСЕНОБИОТИКА

Ю.А. Успенская, А.Б. Салмина

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра биохимии с курсом медицинской химии, Межкафедральная биохимическая научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

**Резюме.** Исследованы клеточные механизмы миелотоксического действия доксорубицина, ассоциированные с нарушением экспрессии и функциональной активности коннексина 43. Установлено, что острое и подострое воздействие ксенобиотика оказывает угнетающий эффект на эритроидный и миелоидный ростки гемопоэза, нарушает межклеточные взаимодействия за счет изменения экспрессии Сх43 в клетках костного мозга, что сопровождается модулирующей процессом запрограммированной клеточной гибели.

**Ключевые слова:** доксорубицин, Сх43, миелопоэз, апоптоз, межклеточные взаимодействия.

Для развития многоклеточного организма, поддержания его нормального функционирования и выживания необходимы как тесная интеграция тканей и наличие сложной системы межклеточной коммуникации, включающей механизмы внутриклеточной передачи регуляторных сигналов, так и непосредственный контакт между двумя клетками, координирующий клеточные функции.

Большинство клеток непосредственно взаимодействует друг с другом за счет так называемых щелевых контактов или регулируемых пор, формируемых каналами, обеспечивающими обмен содержимым цитоплазмы между двумя рядом расположенными клетками. Щелевые контакты сформированы между мембранами прилегающих клеток за счет каналов — коннексонов,

состоящих из белков-коннексинов (Сх) [8,13]. Основным коннексином, экспрессирующимся в кроветворной ткани и играющим ключевую роль в развитии клеток-предшественников и их коммуникации с клетками стромы является Сх43. Экспрессия его зарегистрирована на макрофагах, нейтрофилах, лимфоцитах, мегакариоцитах, тучных клетках, фибробластах [9,11].

Доказанной считается межклеточная передача с участием коннексинов циклической АДФ-рибозы (цАДФР), инозитолтрифосфата (ИФ3), кальция, натрия, НАД<sup>+</sup>, АТФ, осуществляющих аутокринную и паракринную регуляцию клеточной активности [6,7,13]. Так, например, коннексины выступают в роли транспортера НАД<sup>+</sup>, опосредуя трансмембранный вход нуклеотида в клетки и регулируя, таким образом, НАД<sup>+</sup>-

зависимые клеточные реакции, включая передачу сигналов, репарацию ДНК и окислительно-восстановительные реакции [5]. За счет коннексин-опосредованного высвобождения АТФ во внеклеточную среду и действия этой молекулы через пуриnergические рецепторы, локализованные на плазматической мембране, происходит распространение «кальциевой волны» в клетках крови [6, 14].

Согласно многочисленным литературным данным, Сх43 участвует в реализации механизмов поддержания жизнеспособности клеток посредством передачи антиапоптотического сигнала [10]. Однако практически не изученным остается вопрос о роли Сх43 в развитии процессов программируемой клеточной гибели в условиях токсического действия ксенобиотиков.

Целью работы явилось изучение особенностей экспрессии Сх43 и развития апоптоза в клетках костного мозга мышей при действии миелотоксического ксенобиотика доксорубина *in vivo*.

#### Материалы и методы

Исследования проведены на белых беспородных мышак-самцах массой 20–25 г. с соблюдением правил гуманного обращения с животными. Выделение клеток костного мозга проводилось по стандартной методике.

Детекция экспрессии Сх43 на клетках костного мозга проводилась с помощью иммуофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к Сх43 (Chemicon International, США) по стандартной методике.

Выведение миелограммы по мазкам костного мозга проводилось методом световой микроскопии. Под иммерсией (увеличение  $\times 900$ ) анализировалось по 500 клеток на каждом препарате, окрашенном по Папенгейму. По полученным данным рассчитывали лейкоэритробластическое соотношение и индекс созревания эритробластов.

Детекция запрограммированной клеточной гибели (апоптоза) проводилась путем идентификации экспрессии фосфатидилсерина на наружной стороне цитоплазматической мембраны методом регистрации связывания FITC-меченого аннексина V (Annexin V Apoptosis Detection Kit, Caltag Laboratories, США) согласно протоколу фирмы-производителя. Идентифицировали четыре популяции клеток: жизнеспособные, находящиеся на ранней стадии апоптоза, в состоянии вторичного некроза и собственно некротические клетки.

Исследование влияния доксорубина («Фе-

рейн», Россия) на клетки костного мозга *in vivo* проводилось при остром однократном введении мышам в максимально переносимой дозе (МПД – 6 мг/кг) внутривенно в физиологическом растворе, а также подостром внутривенном введении в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> (0,95 мг/кг) в течение 10 дней с интервалом 24 ч.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента и метода корреляционного анализа. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Нами обнаружено, что острое и подострое введение доксорубина мышам *in vivo* в высоких дозах (МПД, 1/10 LD<sub>50</sub>) сопровождалось угнетающим эффектом как на эритроидный, так и на миелоидный ростки гемопоэза. Через 24 ч после введения ксенобиотика отмечалось достоверное увеличение количества миелоцитов до  $4,48 \pm 0,72$  ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения числа промиелоцитов до  $0,73 \pm 0,04$  ( $p < 0,01$ ). Особенно отчетливо воздействие доксорубина проявлялось индукцией мегалобластов. При этом индекс созревания эритробластов достоверно уменьшался (табл. 1). После 10 суток введения ксенобиотика также отмечалось повышение процента миелоцитов до  $4,04 \pm 0,54$  ( $p < 0,05$ ). Нарушение эритроидного ростка кроветворения сопровождалось увеличением числа мегалобластов с одновременным повышением количества пронормобластов. При этом лейкоэритробластическое соотношение оставалось в пределах нормы при всех видах воздействия ксенобиотика. Чувствительность тромбоцитарного ростка к действию доксорубина не проявлялась (табл. 1).

Обнаруженный нами угнетающий эффект доксорубина на эритроидный и миелоидный ростки кроветворения должен сопровождаться значимыми нарушениями экспрессии Сх43, коль скоро острое и подострое введение ксенобиотика мышам *in vivo* вызывало увели-

Таблица 1

Миелограмма (%) мышей в норме и при воздействии доксорубина (ДОК) *in vivo*

Показатели миелограммы	Контроль, n=8	ДОК, 24 ч, n=8	ДОК, 10 дней, n=8
Недифференцированные бласты	1,78±0,82	1,63±0,58	2,21±0,52
Промиелоциты	1,05±0,06	0,73±0,04***	1,0±0,06
Миелоциты	2,35±0,40	4,48±0,72*	4,04±0,54*
Юные нейтрофилы	4,18±0,83	5,55±1,30	4,74±0,56
Палочкоядерные нейтрофилы	9,30±1,67	9,01±1,04	9,14±1,08
Сегментоядерные нейтрофилы	42,28±2,20	38,14±1,98	40,00±2,07
Эозинофилы	1,25±0,22	0,99±0,13	1,0±0,26
Моноциты	3,83±1,19	4,79±1,15	3,95±0,61
Лимфоциты	13,23±1,61	13,74±2,20	15,36±1,95
Плазматические клетки	0,20±0,00	0,20±0,05	0,24±0,06
Мегакариоциты	0,40±0,07	0,45±0,03	0,38±0,05
Эритробласты	0,50±0,05	0,54±0,03	0,55±0,03
Пронормобласты	0,50±0,0	1,01±0,30	1,38±0,38*
Нормобласты базофильные	3,95±1,47	4,61±0,56	3,13±0,29
Нормобласты полихроматофильные	10,33±3,51	7,59±0,63	7,16±0,54
Нормобласты оксифильные	4,90±1,67	5,25±0,67	4,66±0,48
Мегалобласты	0,0±0,0	1,31±0,27****	1,08±0,20****
Все эритроидные клетки	20,18±6,48	20,31±1,52	17,95±0,71
Индекс созревания эритробластов	0,74±0,04	0,63±0,02*	0,66±0,03
Лейкоэритробластическое соотношение	5,5:1	4,1:1	4,6:1

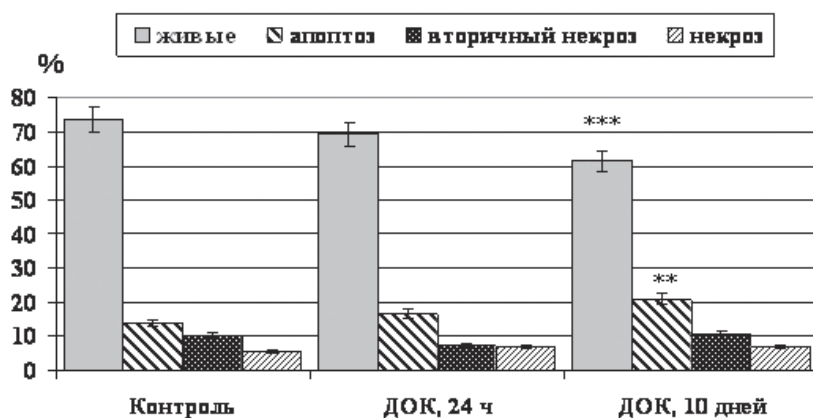
Примечание: p – уровень значимости; достоверность отличий по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

чение относительного количества миелоцитов, экспрессирующих данный тип коннексинов.

Действительно, воздействие доксорубина *in vivo* в течение 1 и 10 суток изменяло экспрессию Сх43 на клетках костного мозга. Костный мозг интактных мышак демонстрировал экспрессию Сх43 в  $6,20 \pm 1,08\%$  клеток. Иммунопозитивный материал располагался по периметру клеток, что дает основание предположить

мембранную или субмембранную локализацию белка. Через 24 ч после введения ксенобиотика количество  $Sx43^+$  клеток достоверно увеличилось до  $13,60 \pm 1,25\%$  ( $p < 0,01$ ). Однако к 10 суткам введения доксорубина их число возвратилось к контрольным значениям ( $4,20 \pm 0,55\%$ ).

Следовало ожидать, что нарушение экспрессии  $Sx43$  может сопровождаться изменениями процессов запрограммированной клеточной гибели, коль скоро коннексины вовлечены в паракринную межклеточную передачу сигналов и индукцию клеточной смерти при патологических воздействиях, а также в координирование метаболических клеточных реакций [13]. Действительно, острое введение доксорубина мышам *in vivo* не оказывало апоптоз-индуцирующего эффекта, однако в клетках, подвергнутых 10-дневному воздействию ксенобиотика, нами было обнаружено увеличение количества клеток, находящихся на ранней стадии апоптоза (клетки с экстернализированным фосфатидилсерином), и, соответственно, уменьшение количества жизнеспособных клеток (рис. 1).



Обозначения. По оси абсцисс: ДОК – инкубация клеток после введения доксорубина (через 24 ч в МПД и 10 дней в дозе  $1/10 LD_{50}$ ); по оси ординат: относительное количество жизнеспособных клеток, в состоянии апоптоза, вторичного некроза и некроза.

Рис. 1. Влияние доксорубина (ДОК) на развитие запрограммированной клеточной гибели в клетках костного мозга при его введении *in vivo*.

Таким образом, клеточные механизмы миелотоксического действия доксорубина ассоциированы с угнетающим эффектом на эритроидный и миелоидный ростки гемопоэза, что сопровождается нарушением экспрессии и функциональной активности  $Sx43$  и связанным с этим изменением интенсивности развития апоптоза клеток-предшественников гемопоэза.

Известно, что основными механизмами поражения костного мозга, возникающего при действии цитостатиков, является миелосупрессия в результате глубокого подавления пролиферативной деятельности костного мозга, связанного, в свою очередь, с гибелью значительной части пролиферирующих клеток и блокированием митотического цикла гемопоэтических элементов [2].

Действительно, нами установлено, что угнетающему эффекту доксорубина подверглись как эритроидный (индукция мегалобластов), так и миелоидный (увеличение количества миелоцитов) ростки гемопоэза при отсутствии изменений со стороны тромбоцитарного ростка, что соответствует описанной в литературе наибольшей чувствительности к миелотоксическому действию противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда у мышей эритроидного ростка кроветворения, и далее в убывающей последовательности – лимфоидного, миелоидного и тромбоцитарного ростков гемопоэза [2]. Выявленное нами отчетливое повышение числа мегалобластов как при остром, так и подостром введении ксенобиотика отражает развитие анемии, о чем свидетельствует также уменьшение индекса созревания эритробластов, являющегося критерием нарушения созревания нормобластов [1]. Причем относительное количество мегалобластов при однократном воздействии доксорубина в МПД было выше, чем после 10-ти дневного курса введения ксенобиотика, что соответствует литературным данным о том, что ингибирующий эффект антибиотиков-антрациклинов на кроветворение более отчетливо проявляется при их однократном введении в массивных ( $LD_{50}$ , МПД) дозах, чем при курсовом введении в терапевтических дозах [2].

Обнаруженное нами гемопоэзповреждающее действие доксорубина, сопровождающееся внутрипопуляционными изменениями в костном мозге, происходило на фоне нарушения экспрессии молекул межклеточной коммуникации, в частности  $Sx43$ .

Так, нами впервые обнаружено, что доксорубин изменяет экспрессию  $Sx43$  в клетках костного мозга. Воздействие ксенобиотика *in vivo* в течение 1 суток увеличивало экспрессию  $Sx43$  в костном мозге, что соответствует данным литературы о стимуляции экспрессии и активности коннексинов цитостатиками [12]. К 10 дню подострого введения доксорубина *in vivo* уровень экспрессии возвращался к контрольным значениям. Повышение количества  $Sx43^+$  клеток к 24 часу воздействия ксенобиотика коррелировало с обнаруженным нами ранее увеличением внеклеточного уровня  $НАД^+$  ( $r=0,80$ ) [3], что подтверждает существующую точку зрения о коннексин-43-опосредованном высвобождении  $НАД^+$  и функционировании  $Sx43$  в качестве двунаправленной транспортной системы через плазматическую мембрану для пиридиновых нуклеотидов [7].

Известно, что для жизнедеятельности кроветворных клеток и предотвращения их гибели большое значение имеет сохранение контакта с межклеточным матриксом, а также сами межклеточные взаимодействия, которые могут как способствовать, так и препятствовать развитию апоптоза [4]. Существующие в литературе экспериментальные доказательства того, что коннексины участвуют в регуляции процессов межклеточной передачи сигналов и индукции клеточной смерти при патологических воздействиях [13] нашли подтверждение в наших результатах, свидетельствующих о необходимости увеличения числа щелевых контактов для индукции апоптоза, и, наоборот.

Таким образом, миелотоксический ксенобиотик доксорубин модифицирует процессы лиганд-рецепторных взаимодействий и регуляторную активность молекул межклеточной коммуникации, что, в конечном итоге, отражается на развитии процессов запрограммированной клеточной гибели.

## ALTERATIONS IN CONNEXIN EXPRESSION AND APOPTOSIS PROGRESSION IN BONE MARROW CELLS AFFECTED BY THE MYELOTXIC XENOBIOTIC

Ya.A. Uspenskaya, A.B. Salmina

(Krasnoyarsk State Medical Academy, Department of Biochemistry & Medical Chemistry, Laboratory of Biochemistry)

Mechanisms of myelotoxic action of Doxorubicin associated with changes in connexin 43 expression and functional activity have been assessed. Acute and subacute exposure of bone marrow cells to Doxorubicin in vivo rendered inhibitory action on the erythroid and myeloid precursors, and altered cell-cell interactions due to changes in Cx43 expression. These processes were associated with modulation of programmed cell death.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. – 468 с.
2. Гольдберг Е.Д., Новицкий В.В. Противоопухолевые антибиотики антрациклинового ряда и система крови. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1986. – 240 с.
3. Салмина А.Б., Успенская Ю.А., Мухуткина С.В. и др. Нарушение экспрессии CD38 и метаболизма НАД<sup>+</sup> в клетках костного мозга при действии доксорубина // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2006. – Т. 69, № 3. – С.50-52.
4. Bates R.C., Buret A., Helden D.F. et al. Apoptosis induced by inhibition of intercellular contact // J. Cell Biol. – 1994. – Vol. 125. – P.403-415.
5. Bruzzone S., Guida L., Zocchi E. et al. Connexin 43 hemichannels mediate Ca<sup>2+</sup>-regulated transmembrane NAD<sup>+</sup> fluxes in intact cells // FASEB J. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P.10-12.
6. Cotrina M.L., Lin J.H.-C., Alves-Rodrigues A. et al. Connexins regulate calcium signaling by controlling ATP release // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95, № 26. – P.15735-15740.
7. Di Lisa F., Ziegler M. Pathophysiological relevance of mitochondria in NAD<sup>+</sup> metabolism // FEBS Lett. – 2001. – Vol. 492, № 1-2. – P.4-8.
8. Kessel D.P., Dunlop J., Hodgins M.B. Human diseases: clues to cracking the connexin code? // Trends Cell Biol. – 2001. – Vol. 11, № 1. – P.2-6.
9. Krenacs T.T., Rosendaal M. Connexin43 gap junctions in normal, regenerating, and cultured mouse bone marrow and in human leukemias: their possible involvement in blood formation // Am. J. Pathol. – 1998. – Vol. 152. – P.993-1004.
10. Krysko D.V., Mussche S., Leybaert L., D'Herde K. Gap junctional communication and connexin43 expression in relation to apoptotic cell death and survival of granulosa cells // J. Histochem. Cytochem. – 2004. – Vol. 52, № 9. – P.1199-1207.
11. Oviedo-Orta E., Evans W.H. Gap junctions and connexin-mediated communication in the immune system // Biochim. Biophys. Acta. – 2004. – Vol. 1662, № 1-2. – P.102-112.
12. Rosendaal M., Krenacs T.T. Regulatory pathways in blood-forming tissue with particular reference to gap junctional communication // Pathol. Oncol. Res. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P.243-249.
13. Saez J.C., Berthoud V.M., Branes M.C. et al. Plasma membrane channels formed by connexins: their regulation and functions // Physiol. Rev. – 2003. – Vol. 83. – P.1359-1400.
14. Sauer H., Hescheler J., Wartenberg M. Mechanical strain-induced Ca<sup>2+</sup> waves are propagated via ATP release and purinergic receptor activation // Am. J. Physiol. – 2000. – Vol. 279, № 2. – P.C295-C307.

© ТЕТЕНЕВ Ф.Ф., АГЕЕВА Т.С., ЖАВОРОНОК Т.В., КРИВОНОГОВ Н.Г., ДУБОДЕЛОВА А.В., ПЕТИНА Г.В., СТАРИКОВ Ю.В., РЯЗАНЦЕВА Н.В., СТЕПОВАЯ Е.А. – 2007

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ф.Ф. Тетенев, Т.С. Агеева, Т.В. Жаворонок, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделова, Г.В. Петина, Ю.В. Стариков, Н.В. Рязанцева, Е.А. Степовая

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор – акад. РАМН В.В. Новицкий, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ф.Ф. Тетенев; кафедра биохимии и молекулярной биологии, зав. – д.м.н., проф. В.Ю. Серебров; кафедра фундаментальных основ клинической медицины, зав. – д.м.н. Н.В. Рязанцева; ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, директор – акад. РАМН Р.С. Карпов, лаборатория радионуклидных методов исследования, руководитель – член-корр. РАМН Ю.Б. Лишманов; Томский военномедицинский институт, начальник – проф. О.А. Жаткин; кафедра терапии усовершенствования врачей, зав. – к.м.н., доц. Т.С. Агеева)

**Резюме.** Проведен поиск дополнительных критериев диагностики пневмонии. Оценка метаболической активности нейтрофилов при наличии очага инфильтрации в лёгочной ткани свидетельствовала о значительном увеличении продукции нейтрофилами гидроксильных радикалов и повышении активности миелопероксидазы на фоне выраженных признаков окислительного стресса в организме. При проведении вентилиционно-перфузионной пульмоноосцинтиграфии выявлено увеличение апикально-базального градиента вентилиации и перфузии в поражённом лёгком, и двустороннее (как в поражённом, так и в интактном лёгком) повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости для радиоактивного аэрозоля.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, метаболизм нейтрофилов, окислительный стресс, вентилиционно-перфузионная пульмоноосцинтиграфия.

Своевременная нозологическая диагностика внебольничных пневмоний (ВП) остаётся весьма актуальной проблемой в связи с распространённостью заболевания и вследствие того, что объективные причины ошибок в распознавании ВП достигают 73,5% [7], а уровень их гиподиагностики и гипердиагностики превышает 30% [11]. Известна недостаточная специфичность клинических проявлений ВП, с одной стороны, и возможность получения ложноотрицательных результатов при рентгенографии лёгких, с другой. Диагностические проблемы возникают также при получении ложноположительных результатов рентгенологического исследования, поскольку рентгенологическая картина многих заболеваний лёгких ассоциируется с развитием в них очагово-инфильтративных изменений [2].

Основу патогенеза пневмонии составляет типовой патологический процесс – острое воспаление, выполняющий барьерную функцию, с помощью которой обеспечивается локализация и элиминация флогогена. Один из механизмов элиминации флогогена сопряжен с высвобождением активных форм кислорода (АФК) и ферментов лизосом активированными нейтрофилами

и тканевыми макрофагами [4,15] – эффекторами и модуляторами воспалительного процесса [12,15]. Избыток АФК потенцирует не только повреждение паренхимы лёгких в очаге воспаления, но и развитие окислительного стресса в организме в целом. При этом активируются процессы свободнорадикального окисления мембран, происходит окислительная модификация основных макромолекул клеток [12,14]. В диагностике ВП определённое место принадлежит результатам клинико-лабораторного исследования, однако оценке функциональной активности нейтрофилов – основных эффекторных клеток острого воспаления – не уделяется должного внимания.

Поиск дополнительных возможностей диагностики ВП может осуществляться также в направлении использования и уточнения диагностической значимости ряда показателей метода вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии, позволяющей оценить структурно-функциональное состояние лёгких. Исследования, проведённые в этом направлении, малочисленны [16].

Цель настоящей работы: изучение дополнительных возможностей диагностики внебольничных пневмоний с учётом оценки метаболической активности нейтрофилов и ряда показателей вентиляционно-перфузионной пульмоносцинтиграфии.

#### Материалы и методы

После подписания информированного согласия в исследование были включены 30 пациентов с ВП (26 мужчин и 4 женщины), госпитализированных в стационар, в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст  $39,6 \pm 4,1$  года). Диагноз ВП соответствовал современным стандартам диагностики [11]. В исследование не включали пациентов с крайне тяжёлым и осложнённым течением ВП, в возрасте старше 55-ти лет, с сопутствующими заболеваниями сердца, печени и почек, хронической обструктивной патологией лёгких, обострением иных хронических заболеваний. Всем пациентам проводилось комплексное клинико-диагностическое исследование, дополнительно включавшее биохимический анализ крови и вентиляционно-перфузионную пульмоносцинтиграфию. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев, сопоставимых с пациентами ВП по полу и возрасту.

Взятие крови осуществлялось с помощью стандартных вакуумных систем «BD VACUTAINER™ – LH Lithium Heparin» до назначения терапии и проведения радионуклидного исследования. Нейтрофилы выделялись на двойном градиенте фиколл-урографина плотностью 1,077 и 1,093, трижды отмывались раствором Хенкса, концентрация клеток в суспензии доводилась до  $2 \cdot 10^6$  в 1 мл. В экспериментах *in vitro* оценивалось образование нейтрофилами гидроксильных радикалов (ОН<sup>-</sup>) по разрушению 2-дезоксид-Д-рибозы (MP Biomedicals, США), результаты выражались в нмоль/10<sup>6</sup> кл.ч [1]. Определение активности миелопероксидазы в нейтрофилах (клетки лизировали с добавлением тритона X-100 и одновременным разведением их суспензии в 2,0 раза) проводилось методом [10], основанном на преобразовании ферментом ортофенилендиамина (MP Biomedicals, США). Для построения калибровочной кривой использовали пероксидазу хрена (MP Biomedicals, США), результаты выражали в мкг/10<sup>9</sup> кл.мин.

Состояние окислительных процессов в организме оценивалось по показателям плазмы крови: концентрацию диеновых конъюгатов гидроперекисей липидов определяли с учётом их способности поглощать свет при длине волны 233 нм [5], концентрацию ТБК-реактивных продуктов (основной – малоновый диальдегид) – по способности к образованию окрашенного триметинового комплекса с тибарбитуровой кислотой [4], содержание белка-антиоксиданта острой фазы церулоплазмина – по способности окислять диамины с последующей цветной реакцией окисленных диаминов и парафенилендиамина (MP Biomedicals, США) [8].

Дополнительно пациентам проводилась вентиляцион-

но-перфузионная пульмоносцинтиграфия на гамма-камере «Омега 500» («Technicare», США-Германия). Регистрацию и обработку изображений осуществляли с помощью компьютерной системы «Сцинти» (НПО «Гелмос», Россия). В качестве радиофармпрепарата (РФП) для вентиляционной пульмоносцинтиграфии использовали <sup>99m</sup>Tc-пентатех («Диамед», Россия) с активностью 555-740 МБк в объёме 3 мл раствора. Полипозиционная статическая пульмоносцинтиграфия выполнялась непосредственно после ингаляции аэрозоля РФП в четырех стандартных проекциях (задне-прямой, передне-прямой, правой и левой боковых), затем повторно на 10-й и 30-й мин – в задне-прямой проекции. После вентиляционной проводилась перфузионная пульмоносцинтиграфия по общепринятой методике [9], в качестве РФП использовалось внутривенное введение <sup>99m</sup>Tc-макротеха («Диамед», Россия) в объёме 1 мл активностью 111 МБк. У пациентов ВП и контрольной групп рассчитывались показатели вентиляционно-перфузионного соотношения (V/Q), апикально-базальной градиента вентиляции (U/L<sub>v</sub>) и перфузии (U/L<sub>p</sub>) лёгких, состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости (АКП) на 10-й и 30-й мин после ингаляции РФП.

Все биохимические исследования были согласованы с этическим комитетом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, радионуклидные исследования – с этическим комитетом ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета программ Statistica 6.0. Рассчитывались среднее арифметическое значение  $\bar{X}$  и ошибка среднего  $\pm m$  исследуемых показателей. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному, сравнительный анализ между группами проводился с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости –  $p=0,05$  [3].

#### Результаты и обсуждение

При ВП у всех пациентов регистрировались признаки повышения образования АФК нейтрофильными лейкоцитами (табл. 1). Отмеченное нами в дебюте ВП значительное увеличение продукции нейтрофилами высоко реакционноспособных ОН<sup>-</sup>, вызывающих местный повреждающий эффект, способствовало активному разрушению модельного субстрата *in vitro*. Величина показателя, характеризующего деструктивное действие ОН<sup>-</sup>, в контрольной группе была  $81,24 \pm 23,49$  нмоль/10<sup>6</sup> кл.ч, а при ВП – в 31,9 раза выше ( $p=0,001$ ) и составила  $2590,02 \pm 406,40$  нмоль/10<sup>6</sup> кл.ч (с минимумом –  $1203,10$  нмоль/10<sup>6</sup> кл.ч). Вследствие высокой оксигенации лёгочной ткани в ней особенно благоприятны условия для образования АФК. Параллельно у пациентов ВП в нейтрофилах выявлен факт повышения активности миелопероксидазы, образующей мощный окислитель гипохлорит (НОСl) в реакции окисления аниона хлора пероксидом водорода. Активность этого фермента составила  $5,61 \pm 1,02$  мкг/10<sup>9</sup> кл.мин (с минимумом –  $4,10$  мкг/10<sup>9</sup> кл.мин), что в 3,6 раза выше ( $p=0,001$ ) аналогичного показателя в группе контроля. Следовательно, в острый период ВП отмечалось увеличение продукции ОН<sup>-</sup> нейтрофилами минимум в 15,0 раз и повышение активности миелопероксидазы в этих клетках минимум в 2,6 раза.

Накопление в плазме крови промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов вследствие избытка АФК – один из признаков развития окислительного стресса в организме [14,15]. В плазме крови пациентов ВП концентрация диеновых конъюгатов возрастала в 2,0 раза ( $p=0,006$ ), а малонового диальдегида – в 3,0 раза ( $p=0,001$ ) относительно соответствующих величин в группе контроля (табл. 1). Эти метаболиты токсичны и способны вызывать деструкцию мембран клеток [14]. Ответом на активацию про-

оксидантных процессов было отмечено возрастание концентрации белка  $\alpha_2$ -фракции глобулинов крови – церулоплазмينا (табл. 1). Он экспрессируется в зависимости от уровня интерлейкина-6 в острую фазу воспаления и является одним из основных антиоксидантов плазмы. Его ферроксидазная активность и способность к связыванию ионов железа и меди позволяют ингибировать начальные реакции образования свободных радикалов и дальнейшее развитие перекисного окисления липидов [13]. В целом, хотя уровень церулоплазмينا при ВП был в 5,9 раза выше такового у лиц контрольной группы ( $p=0,001$ ), проявления окислительного дисбаланса в плазме полностью не компенсировались.

**Метаболическая активность нейтрофилов, содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмينا в плазме крови при внебольничной пневмонии ( $\bar{X} \pm m, p$ )**

Показатели	Группы пациентов		p
	ВП (n=30)	контрольная (n=10)	
Миелопероксидаза, мкг/10 <sup>9</sup> кл.мин	5,61±1,02	1,58±0,31	0,001
Продукция ОН <sup>-</sup> нейтрофилами, нмоль/10 <sup>6</sup> кл.ч	2590,02±406,40	81,24±23,49	0,001
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	0,47±0,04	0,23±0,01	0,006
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	0,63±0,06	0,21±0,01	0,001
Церулоплазмин, мг/л	264,67±25,65	44,63±6,18	0,001

У всех пациентов ВП при проведении вентиляционно-перфузионной пульмоноскантинграфии были выявлены следующие изменения V/Q, U/L-Q и U/L-V для поражённого и интактного лёгкого (табл. 2). Поскольку в контрольной группе статистически достоверных различий по указанным показателям между левым и правым лёгким не было обнаружено, значения скантинграфических показателей приводятся для лёгких в целом.

**Вентиляционно-перфузионное соотношение и апикально-базальный градиент перфузии и вентиляции лёгких при внебольничных пневмониях ( $\bar{X} \pm m, p$ )**

Показатели для поражённого и интактного лёгкого		Группы пациентов		p
		ВП (n=30)	контрольная (n=10)	
V/Q	поражённое*	1,07±0,06	0,98±0,03	0,01
	интактное*	0,90±0,05	0,98±0,03	0,8
U/L-Q	поражённое*	0,83±0,11	0,68±0,03	0,03
	интактное*	0,70±0,13	0,68±0,03	0,06
U/L-V	поражённое*	0,88±0,12	0,66±0,04	0,03
	интактное*	0,69±0,15	0,66±0,04	0,13

*Примечание:* \* для группы контроля – значения показателей представлены по обоим лёгким в целом.

В результате исследований было обнаружено, что V/Q в поражённом лёгком изменялся в диапазоне от 0,92 до 1,15, при среднем значении – 1,07±0,06, достоверно отличавшемся в сторону повышения от значений, полученных в контрольной группе ( $p=0,01$ ). В интактном лёгком V/Q изменялся в диапазоне от 0,82 до 1,0, при

среднем значении – 0,90±0,05 и не отличался от соответствующих значений контрольной группы ( $p=0,8$ ).

В поражённом лёгком максимальное значение U/L-Q составляло 1,1, минимальное – 0,65, среднее значение – 0,83±0,11, при среднем значении этого показателя в контрольной группе – 0,68±0,03, отличия в сторону его повышения при ВП были достоверны ( $p=0,03$ ). В интактном лёгком U/L-Q находился в диапазоне 0,6-0,9, в среднем составлял 0,70±0,13 и достоверно не отличался от U/L-Q у лиц контрольной группы ( $p=0,06$ ).

Диапазон изменений U/L-V в поражённом лёгком составил от 0,5 до 1,2, при среднем – 0,88±0,12, что достоверно отличалось в сторону повышения ( $p=0,03$ ) по сравнению с средним значением в контрольной группе

Таблица 1

– 0,66±0,04. В интактном лёгком U/L-V регистрировался в диапазоне 0,85-0,5 при среднем значении 0,69±0,15 и достоверно не отличался от U/L-V у лиц контрольной группы ( $p=0,13$ ).

Таким образом, при ВП было обнаружено, что в поражённом лёгком имело место достоверное увеличение V/Q, U/L-Q, U/L-V.

Результаты выполненного исследования АКП в поражённом и интактном лёгком пациентов ВП на 10-й мин и повторно на 30-й мин исследования представлена в таблице 3.

Диапазон изменений АКП в поражённом лёгком на 10-й мин исследования составил от 13,7% до 29,4% (в контрольной группе максимальное ускорение – 12,4%) при среднем значении – 21,05±0,90%, в сравнении с показателем контрольной группы – 10,60±2,90%, т.е. изменение АКП в сторону повышения у пациентов ВП было достоверным ( $p=0,006$ ).

В интактном лёгком диапазон изменений АКП на 10-й мин исследования составил от 11,3 % до 26,0%, при среднем значении – 18,98±3,20%, в сравнении с показателем контрольной группы – 10,60±2,90%, причём

повышение АКП также достоверное ( $p=0,007$ ).

На 30-й мин исследования АКП в поражённом лёгком была повышена ещё в большей степени: диапазон изменений составил 22,1-48,6% (в контрольной группе максимальное ускорение – 18,4%), при среднем значении – 35,60±4,20%, в сравнении с данными контрольной группы – 21,30±4,30% – различия статистически достоверные ( $p=0,002$ ). При этом в интактном лёгком АКП также была повышена, но в меньшей степени, чем в поражённом лёгком: диапазон изменений составил 19-44,4%, при среднем значении – 32,40±3,50%, в сравнении с показателем в контрольной группе – 21,30±4,30% – различия также были статистически достоверными ( $p=0,005$ ).

Таким образом, значительное повышение АКП для радиоаэрозоля наблюдалось на 10-й и 30-й мин исследования, причём оно носило двусторонний характер: как в поражённом, так и в интактном лёгком. Диагностическое значение имела регистрация повышения АКП в поражённом лёгком и на 10-й мин исследования –



21,05±0,90%, на 30-й мин – 35,60±4,20%. Повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, обусловленное местным и/или системным действием АФК и провоспалительных цитокинов, лежит в основе ускорения клиренса РФП из лёгких при возникновении острого воспаления. Поэтому можно предположить, что ускоренное вымывание ингалированного ра-

гочного инфильтрата [6,9].

Выполненные исследования показывают, что сцинтиграфическими признаками ВП являются: достоверное повышение АКП, как на стороне поражения, так и в интактном лёгком, а также увеличение вентиляционно-перфузионного соотношения, рост апикально-базального градиента перфузии и вентиляции в поражённом лёгком.

Таблица 3

Альвеолярно-капиллярная проницаемость лёгких при внебольничных пневмониях ( $\bar{X} \pm m, p$ )

Показатели для поражённого и интактного лёгкого		Группы пациентов		p
		ВП (n=30)	контрольная (n=10)	
АКП % (10 мин.)	поражённое*	21,05±0,90	10,60±2,90	0,006
	интактное*	18,98±3,20	10,60±2,90	0,007
АКП % (30 мин)	поражённое*	35,60±4,20	21,30±4,30	0,002
	интактное*	32,40±3,50	21,30±4,30	0,005

Примечание: \* для группы контроля – значения показателей представлены по обоим лёгким в целом.

диоаэрозоля из лёгких является следствием системной воспалительной реакции, а более выраженное повышение АКП в поражённом лёгком обусловлено сочетанным влиянием провоспалительных агентов на местном и общем уровнях. Увеличение вентиляционно-перфузионного соотношения и градиента перфузии и вентиляции РФП в поражённом лёгком при этом свидетельствует о гипоксемии и снижении компенсаторных возможностей лёгочной микроциркуляции на стороне лёг-

Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных критериев верификации диагноза ВП, в частности, при проведении дифференциально-диагностического поиска в сложных клинических ситуациях.

Таким образом, дополнительным критерием в диагностике внебольничной пневмонии может служить оценка метаболической активности нейтрофилов: наличие инфильтрации в лёгочной ткани сопутствует значительное увеличение продукции ОН<sup>-</sup> этими клетками и повышение активности миелопероксидазы на фоне выраженных признаков окислительного стресса в организме. В диагностике внебольничной пневмонии могут быть дополнительно использованы следующие сцинтиграфические признаки: увеличение апикально-базального градиента вентиляции и перфузии в поражённом лёгком, и двустороннее (как в поражённом, так и в интактном лёгком) повышение альвеолярно-капиллярной проницаемости для радиоактивного аэрозоля.

## ADDITIONAL POTENTIALITIES IN THE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DIAGNOSTICS

F.F. Tetenev, T.S. Ageeva, T.V. Zhavoronok, N.G. Krivonogov, A.V. Dubodelova, G.V. Petina, Y.V. Starikov, N.V. Ryazanceva, E.A. Stepovaya

(Siberian State Medical University, Institute of cardiology of Tomsk research center RAMS, Tomsk Military Medical Institute)

30 patients underwent the search of additional criteria of CAP diagnostics. The estimation of metabolic neutrophils' activity testifies to the fact that both formation of hydroxyl radicals by neutrophils and myeloperoxidase activity increase against the background of oxidative stress in organism. Ventilation-perfusion pulmonoscintigraphy revealed the increase of apical-basal gradient of ventilation and perfusion in the affected lung and double (in both the affected area and intact lung) acceleration of alveolar-capillary permeability for radioactive aerosol.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. – 104 с.
2. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. – М., СПб.: Изд-во БИНОМ – Невский диалект, 2000. – 192 с.
3. Боровиков В.П. Statistica искусство анализа данных на компьютере, для профессионалов. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков А.К. ПОЛ в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 226 с.
5. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов // Лаб. дело. – 1983. – № 3 – С.33-36.
6. Гринпи М.А. Патология физиология легких. – М.; СПб.: БИНОМ – Невский диалект, 2001. – 301 с.
7. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония. Алгоритмы диагностического поиска и антибактериальной терапии // РМЖ. – 2002. – № 17. – С.751-757.
8. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2т. – Минск: Беларусь, 2000. – Т. 2. – С.74-75.
9. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. – Томск: СГТ, 2004. – 394 с.
10. Саидов М.З., Пинегин Б.В. Определение активности миелопероксидазы // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С.56-60.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 464 с.
12. Halliwell, B., Gutteridge J.M.C. Free radicals as useful species // Free Radicals in Biology and Medicine. – Oxford: Oxford Univ. Press, 1999. – P.366-455.
13. Hellman N.E., Gillin J.D. Ceruloplasmin metabolism and function // Ann. Rev. Nutr. – 2002. – Vol. 22. – P.439-497.
14. Ishii T., Kumazawa S., Sakurai T. et al. Mass spectroscopic characterization of protein modification by malondialdehyde // Chem. Res. Toxicol. – 2006. – Vol. 19, № 1. – P.122-129.
15. Knight J.A. Free radicals: their history and current status in aging and disease // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1998. – Vol. 28. – P.331-346.
16. O' Doherty M.J., Page C.J., Bradbeer C.S. et al. Radioactively labeled diethylene triamine penta acetate lung scan in Pneumocystis carini pneumonia and asymptomatic HIV-positive patients // Respir. Med. – 1997. – Vol. 8. – P.482-488.

## НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О.В. Шагун

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н. Л.Ю. Хамнуева; ГУЗ Иркутская областная клиническая больница, гл. врач – к.м.н. П.Е. Дудин)

**Резюме.** В работе представлены результаты клинико-эпидемиологического и иммунологического обследования больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией. Обсуждаются роль цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа с нефропатией, особенности течения, факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая нефропатия, цитокины.

Распространенность сахарного диабета (СД) растет с каждым годом, и, как следствие, увеличивается число больных, имеющих сосудистые осложнения заболевания. Наибольшую угрозу для жизни представляет диабетическое поражение почек с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности [2,5]. Несмотря на значительные успехи диабетологии, достигнутые в последние годы, диабетическая нефропатия (ДН) остается широко распространенным осложнением СД, частота которого составляет 30-40% [6]. Необходимость применения дорогостоящих методов заместительной почечной терапии для лечения больных, находящихся в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), делает понятным не только медицинское, но и социально-экономическое значение изучаемой проблемы [2].

### Материалы и методы

Частоту и особенности течения ДН у больных СД 2 типа определяли двумя способами: 1) путем анализа Государственного территориального регистра больных сахарным диабетом Иркутской области за 2004 год; 2) путем углубленного обследования больных СД 2 типа (500 человек), находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ Иркутской областной клинической больницы (ГУЗ ИОКБ) в 2001-2004 гг.

В Государственном территориальном регистре больных сахарным диабетом Иркутской области в 2004 году содержались данные о 29852 больных СД 2 типа. Из них в 20,9% случаев была диагностирована ДН. Средний возраст больных СД 2 типа с ДН составил  $61,4 \pm 0,9$  лет. Из 500 больных СД 2 типа, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ ИОКБ за период 2001-2004 г., ДН выявлена у 158 (31,6%) больных, средний возраст –  $57,0 \pm 10,5$  лет.

Диагноз СД устанавливался в соответствии с клиническими и лабораторными критериями ВОЗ (1999). Диагностика ДН проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ «Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом» (2001). Исследование цитокинового профиля включало в себя определение следующих цитокинов: фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ), интерлейкина 4 (ИЛ-4), интерлейкина 6 (ИЛ-6) с помощью набора реагентов «ProCyt II» (производство ООО «Протеиновый контур», г. С.-Петербург) для количественного определения в сыворотке крови, плазме и культуральных жидкостях. Цитокиновый профиль определяли у 154 больных СД 2 типа, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ ИОКБ.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы «Statistica-6», используя критерий  $\chi^2$ , Манна-Уитни, t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Спирмену, метод Каплана-Мейера. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По данным Государственного регистра больных сахарным диабетом Иркутской области в 2004 году распространенность ДН у больных СД 2 типа составила  $21,9 \pm 1,2$  на 1 млн. взрослого населения. Приведенные нами данные о распространенности ДН у больных СД 2 типа в Иркутской области, существенно не отличаются от данных, полученных в других регионах [2,3,4].

В Государственном регистре больных сахарным диабетом Иркутской области в 2004 году в 20,9% случаев была диагностирована ДН. Диабетическая нефропатия стадии микроальбуминурии (МАУ) зарегистрирована у 10,7% больных, стадии протеинурии – у 7,3%, стадии уремии – у 2,9% больных СД 2 типа. Из 500 больных СД 2 типа, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении, ДН была выявлена в 31,6% случаев, из них ДН стадии МАУ – у 17,3% больных, стадии протеинурии – у 13,0%, стадии уремии – у 3,8% больных. Полученные данные частоты различных стадий ДН сопоставимы с результатами эпидемиологических исследований, проведенных в других регионах России [4,7].

Более высокий удельный вес больных СД 2 типа с ДН по данным исследования, проведенного в отделении эндокринологии, в сравнении с данными, приведенными Государственным регистром, вероятно, связан с тем, что на стационарное лечение направляются больные с более тяжелым течением заболевания, а более высокий удельный вес выявления ДН стадии МАУ – с возможностями диагностики доклинической стадии ДН. Кроме того, результаты этих исследований позволяют говорить о том, что фактическая частота ДН среди больных СД 2 типа выше, чем регистрируемая. Проведенные среди населения Москвы исследования распространенности и частоты ДН у больных СД 2 типа выявили, что фактическая распространенность ДН превышала регистрируемую в 8 раз [4].

Анализ частоты ДН у больных СД 2 типа с учетом пола выявил достоверно более частое развитие этого осложнения у мужчин – 42,7% (у женщин – 27,9%),  $p = 0,005$  (данные обследования больных в отделении эндокринологии), что согласуется с данными Государственного регистра сахарного диабета Иркутской области, согласно которым, частота ДН среди мужчин так же была достоверно большей – 22,1%, среди женщин – 20,6%, ( $p = 0,01$ ).

Сравнение частоты различных стадий ДН в зависимости от пола показало, что в группе больных, обследованных в отделении эндокринологии, ДН стадии МАУ достоверно чаще выявлялась у мужчин – 21,8% (у

женщин – 12,3%),  $p=0,03$ . Диабетическая нефропатия стадии протеинурии и уремии так же чаще регистрировалась среди мужчин – 16,3% (женщины – 12,1%) и 4,5% (женщины – 3,6%) соответственно, однако, различия не были достоверными. По данным Государственного регистра сахарного диабета Иркутской области ДН стадии МАУ была зарегистрирована у 10,1% мужчин и 10,9% женщин ( $p>0,05$ ); стадии протеинурии – у 7,3% мужчин и 7,3% женщин ( $p>0,05$ ). Диабетическая нефропатия стадии уремии достоверно чаще диагностирована у мужчин – 3,3% (у женщин – 2,8%),  $p=0,03$ . Наши данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного А.В. Добронравовым в 2000 г. в Санкт-Петербурге, согласно которым, среди больных СД с терминальной ХПН выявлена большая доля лиц мужского пола, ( $p<0,05$ ) [3].

Изучая частоту ДН у больных СД 2 типа на момент первичной диагностики заболевания, выявлен достаточно высокий процент больных с нефропатией. Так, по данным Государственного регистра сахарного диабета Иркутской области, при первичном обращении к врачу доля больных СД 2 типа с ДН составляла 9,8%. По данным обследования больных СД 2 типа в отделении эндокринологии несколько выше – 13,4% больных.

Таким образом, ранние признаки сосудистых осложнений СД 2 типа вследствие поздней диагностики самого заболевания не выявляются вовремя, и, оставаясь без лечения, прогрессируют, приводя к развитию необратимых стадий. Полученные нами данные позволяют говорить о том, что фактическая частота ДН среди больных СД 2 типа на момент первичной диагностики заболевания выше, чем регистрируемая, и являются основанием для проведения тотального скрининга больных СД 2 типа с целью выявления ДН.

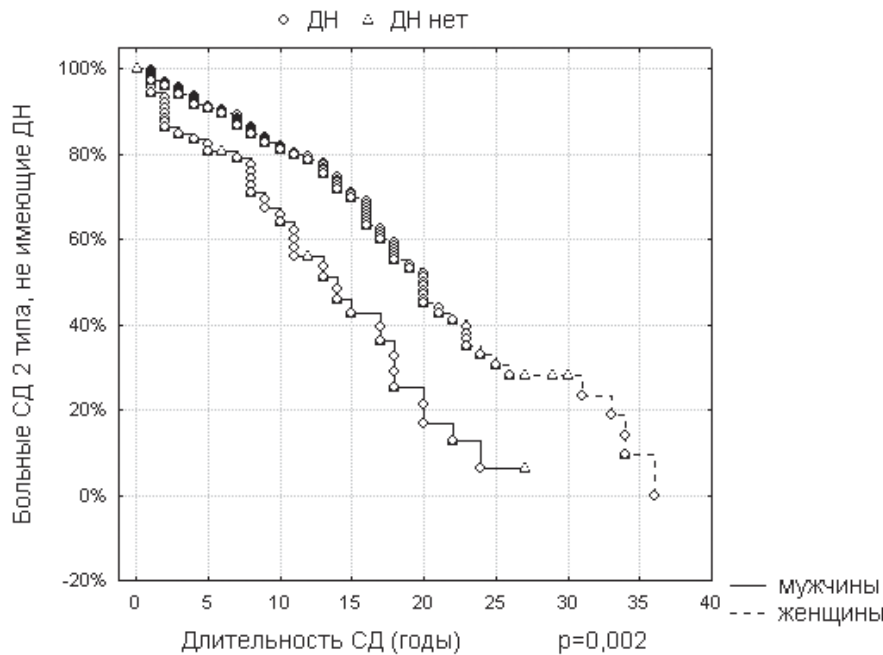


Рис. 1. Развитие ДН у больных СД 2 типа, в зависимости от пола (применен метод Каплана-Майера).

Оценивая частоту ДН среди больных СД 2 типа, нами было отмечено, что она увеличивалась с возрастом больных. С целью установления различий по времени развития ДН в зависимости от пола был приме-

нен метод Каплана-Майера. Проведенный анализ выявил достоверно более частое развитие ДН по мере прогрессирования СД 2 типа у мужчин (рис. 1).

По данным, полученным при обследовании больных СД 2 типа в отделении эндокринологии, ДН развивалась в среднем через  $7,6\pm 3,4$  лет от момента установления диагноза СД. При этом у мужчин ДН развивалась за достоверно более короткое время болезни –  $6,3\pm 3,3$  лет (у женщин –  $7,9\pm 3,9$  лет),  $p=0,01$ . Аналогичные цифры получены при анализе Государственного регистра сахарного диабета Иркутской области, по результатам которого средний временной промежуток между установлением диагноза СД 2 типа и развитием ДН был  $6,8\pm 1,0$  лет. У мужчин ДН развивалась за достоверно более короткое время –  $5,9\pm 0,3$  лет, у женщин – через  $6,9\pm 0,9$  лет ( $p=0,0001$ ).

Средний возраст больных СД 2 типа с ДН по данным Государственного регистра сахарного диабета Иркутской области составил  $61,4\pm 0,9$  лет ( $60,3\pm 1,3$  лет – мужчины,  $61,6\pm 1,5$  лет – женщины,  $p>0,05$ ). Средний возраст больных СД 2 типа с ДН, обследованных в отделении эндокринологии, существенно не отличался –  $58,5\pm 9,4$  лет (мужчины –  $57,7\pm 8,9$  лет, женщины –  $58,8\pm 9,6$  лет,  $p>0,05$ ). Таким образом, у женщин и мужчин, больных СД 2 типа, ДН развивается практически в одном и том же возрасте, однако у мужчин ДН это происходит за достоверно более короткое время.

С целью выявления факторов риска развития ДН у больных СД 2 типа был проведен многофакторный регрессионный анализ, который показал, что одним из факторов риска развития ДН является мужской пол, а так же длительность заболевания СД ( $p=0,003$ ). Недавно были опубликованы результаты ряда крупных исследований, посвященных изучению факторов риска раз-

вития и прогрессирования ДН у больных СД. Среди прочих как факторы риска развития терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) при ДН были выявлены мужской пол и курение, что продемонстрировано в проведенных крупных исследованиях, таких как RENAAL study, 2001; DISS study, 2003 [1]. Полученные данные подтверждают необходимость проведения активного скрининга ДН среди больных СД 2 типа, особенно среди мужчин, а мужской пол следует отнести в группу риска по развитию ДН. Это чрезвычайно важно для профилактики и раннего назначения лечения, направленных на сохранение функции почек у мужчин, страдающих СД 2 типа.

Государственный регистр Российской Федерации больных СД впервые позволил получить дан-

ные по смертности больных СД. Смерть от тХПН наступает у каждого четвертого больного СД 2 типа [2,5]. Анализируя непосредственные причины смерти среди больных СД 2 типа (данные Государственного регистра

сахарного диабета Иркутской области), нами выявлено, что от тХПН за год наблюдения погибло 2,6% больных. Достоверно чаще от тХПН погибали мужчины – 3,4%, реже женщины – 1,9% (p=0,01).

Нами проведено исследование уровня ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в крови у 154 больных СД 2 типа с ДН (табл. 1).

мальные показатели по мере развития нефропатии. Это может свидетельствовать об участии цитокинов в механизмах активации гуморального иммунитета, дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных СД 2 типа с ДН. Возможно, обнаруженные нами изменения уровня цитокинов являются

Таблица 1

**Цитокиновый профиль у больных СД 2 типа с ДН**

Цитокин (пкг/мл)	ДН стадии					
	МАУ		протеинурии		уремии	
	Me	min-max	Me	min-max	Me	min-max
ФНО-α (N: 0-50)	0,0* (0,0-16,3)	0,0-235,4	0,0 (0,0-15,9)	0,0-139,6	10,3* (0,0-97,4)	0,0-723,6
ИЛ-1β (N: 0-50)	16,5 (0,0-147,9)	0,0-2047,0	48,57 (0,0-133,7)	0,0-2060,0	234,4* (0,0-635,0)	0,0-2465
ИЛ-4 (N: 0-20)	15,9** (4,1-71,0)	0,0-582,0	7,1** (2,3-27,6)	0,0-825,9	45,5** (15,4-207,4)	0,8-329,1
ИЛ-6 (N: 0-5)	0,0* (0,0-12,5)	0,0-2200,0	0,0 (0,0-134,3)	0,0-1940,0	28,6* (0,0-59,1)	0,0-880,0

Примечание: \* - p=0,04, \*\* - p=0,005 (критерий Манна-Уитни).

Изучение уровня ФНО-α, показало, что число больных с превышающими норму значениями цитокина и медиана ФНО-α увеличивались по мере прогрессирования ДН. Достоверно более высокие показатели ФНО-α были у больных с ДН стадии уремии – 10,3 пкг/мл (p=0,04). Медиана ИЛ-1β и число больных с превышающими норму значениями исследуемого цитокина увеличивались по мере прогрессирования ДН. Максимальные значения медианы ИЛ-1β выявлены у больных с ДН стадии уремии – 234,4 пкг/мл (p=0,04). Медиана ИЛ-4 нарастала по мере прогрессирования ДН и среди больных с ДН стадии уремии была наибольшей – 45,5 пкг/мл (p=0,005). Максимальное число больных с превышающими норму значениями ИЛ-4 так же было среди больных с ДН стадии уремии. Медиана ИЛ-6 у больных с ДН стадии МАУ и протеинурии была равна нулю, а у больных с ДН стадии уремии значительно превысила нормальные величины – 28,6 пкг/мл (p=0,04). Число больных с ДН, у которых ИЛ-6 превышал нормальные значения, увеличивалось по мере прогрессирования нефропатии.

Таким образом, выявлено повышение медианы исследуемых цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6) у больных СД 2 типа по мере прогрессирования ДН, достигая максимальных значений у больных с ДН стадии уремии. Отмечено увеличение числа больных, у которых уровень исследуемых цитокинов превышает нор-

отражением нарастающего системного воспаления, ассоциированного с нефросклерозом.

Для оценки взаимосвязи между исследуемыми цитокинами у больных СД 2 типа с ДН, был проведен корреляционный анализ, который показал наличие зависимости между уровнем ИЛ-1β (r=0,5, p=0,0001) и ФНО-α; ИЛ-4 (r=0,5, p=0,0001) и ФНО-α, а так же ИЛ-1β и ИЛ-4 (r=0,7, p=0,0001), что подтвердило однонаправленность их действия и единый механизм регуляции цитокинов. Однако зависимости между ИЛ-6 и ИЛ-1β, ИЛ-4 и ФНО-α, нами выявлено не было, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии взаимозависимости действия ИЛ-6 и вышеописанных исследуемых цитокинов у больных СД 2 типа с ДН.

Таким образом, проведенное исследование показало, что частота ДН у больных СД 2 типа в Иркутской области высокая. Основными факторами риска развития и прогрессирования ДН у больных СД 2 типа являются мужской пол и длительность СД. С увеличением длительности СД возрастает число больных с ДН, при этом у мужчин ДН развивается раньше и прогрессирует быстрее. Диабетическая нефропатия у больных СД 2 типа характеризуется дисбалансом в системе цитокиновой регуляции. Уровень фактора некроза опухолей-α, интерлейкина-1β, интерлейкина-4, интерлейкина-6 достоверно выше у больных с ДН стадии уремии.

**SOME OF CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CLINICAL COURSE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENT WITH DIABETES 2 TYPE**

O.V. Shagin  
(Irkutsk State Medical University)

The results of clinico-epidemiological and immunological investigation of patient with diabetes 2 type and diabetic nephropathy are presented in report. Role of cytokines, risk factors and features of clinical course of diabetic nephropathy in patient with diabetes 2 type are discussed.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М. Нефропатия: основы доказательной терапии. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. — 348 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.
3. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия: эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы у терапии: Дисс. ... докт. мед. наук. — СПб., 2000. — 235 с.
4. Суницев Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С.41-44.
5. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия (диагностика, профилактика, лечение). — М., 2000. — 37 с.
6. Шестакова М.В. Новые технологии в профилактике и лечении диабетической нефропатии. Высокие медицинские технологии в эндокринологии: Тезисы V всероссийского конгресса эндокринологов. — М., 2006. — С.259.
7. Чесноченко Л.И. Особенности течения осложнений сахарного диабета 2 типа в регионах Новосибирской области // Высокие медицинские технологии в эндокринологии: Тезисы V всероссийского конгресса эндокринологов. — М., 2006. — С.246.

© РУКША Т.Г. — 2007

## ЭКСПРЕССИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЕЦЕПТОРА И PCNA В КЛЕТКАХ КОЖИ МОДУЛИРУЮТСЯ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ

Т.Г. Рукша

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра биохимии с курсом медицинской химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

**Резюме.** Периферический бензодиазепиновый рецептор (ПБР) является белком наружной митохондриальной мембраны, который участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации, апоптоза, стероидогенеза. В данной работе исследовалась экспрессия ПБР и интенсивность клеточной пролиферации в нормальных кератиноцитах и клетках плоскоклеточного рака кожи после воздействия ультрафиолетовым облучением.

**Ключевые слова:** периферический бензодиазепиновый рецептор, клеточная пролиферация, ультрафиолетовое излучение, плоскоклеточный рак кожи.

Периферический бензодиазепиновый рецептор (ПБР) является белком с молекулярным весом 18 кДа, с преимущественной локализацией на наружной митохондриальной мембране. ПБР участвует в регуляции процессов клеточной пролиферации и апоптоза, синтеза стероидных гормонов [2,3,6,8]. Установлено, что ПБР принимает участие в транспорте белков и холестерина через мембрану митохондрий [5]. Была описана способность данного рецептора к полимеризации и образованию комплексов с молекулярным весом от 36–40 до 100–110 кДа. Полимеризация рецептора наблюдалась под воздействием ультрафиолетового излучения и при повышенной концентрации активных форм кислорода (АФК). Полимеризация рецептора приводит к изменениям его функциональной активности: отмечено, что мономеры ПБР обладают большей аффинностью к холестерину, в то время как полимеры — к синтетическим лигандам рецептора [4]. Выраженная экспрессия ПБР в клетках кожи [1,9], а также индукция структурных и функциональных изменений рецептора ультрафиолетовым излучением указывают на необходимость дальнейшего изучения роли ПБР в функционировании нормальной кожи и возможного участия рецептора в развитии патологических процессов, происходящих в клетках кожи под воздействием ультрафиолетового излучения. Целью данной работы было исследование экспрессии ПБР и интенсивности клеточной пролиферации в нормальных кератиноцитах и клетках плоскоклеточного рака кожи после ультрафиолетового облучения.

### Материалы и методы

Нормальные кератиноциты (клеточная линия ННЕК, Clonetics) культивировались в среде KGM-2 (Clonetics) с добавлением эпинефрина, эпидермального фактора роста, инсулина, трансферрина, гентамицина, амфотерицина В, гидрокортизона и бычьего питуитарного экстракта. Клетки плоскоклеточного рака кожи (клеточная линия A431, ATCC) культивировались в среде Игла, модифици-

рованной Дульбекко (Cellgro, Mediatech, Inc), обогащенной 10% раствором фетальной бычьей сыворотки, глутамином, пируватом натрия и глюкозой. Обе клеточные линии инкубировались при 37° в кислородной смеси с 5% содержанием CO<sub>2</sub>.

Клетки выращивались до 70–80% плотности, после чего подвергались трипсинизации с последующим пересеванием культур в чашки Петри. На следующий день клетки подвергались ультрафиолетовому облучению с помощью источника ультрафиолетового света с пиком длины волны в диапазоне 301 нм (модель UVM-57 (San Gabriel) с фильтром Kodacel (Eastman Kodak Co.)). Время облучения 30 секунд соответствовало дозе 120 Дж/м<sup>2</sup>, 60 секунд — 240 Дж/м<sup>2</sup>, 90 секунд — 360 Дж/м<sup>2</sup>, 120 секунд — 480 Дж/м<sup>2</sup>.

Иммуноблоттинг выполнялся по стандартной методике с антителами к ПБР [7] в разведении 1:2000, к PCNA (1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc.). Инкубация со вторичными антителами, мечеными пероксидазой хрена в разведении 1:5000 (Transduction Laboratories, Lexington, KY) осуществлялась в течение 1 часа. Дальнейшая визуализация производилась с помощью ECL (Amersham Biosciences). Для подтверждения идентичного содержания белка в каждом образце при проведении электрофореза, в дальнейшем мембраны реинкубировались с антителами к GAPDH (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа) (1:10000, Trevigen Inc.). Показатели экспрессии ПБР и PCNA для каждого образца определялись с помощью программы Kodak 1D 3.6 как отношение интенсивности свечения банды, соответствующего ПБР или PCNA, к банде, соответствующему GAPDH.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью критерия Уилкоксона. Критический уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

После облучения кератиноцитов в дозах 120 Дж/м<sup>2</sup>, 240 Дж/м<sup>2</sup>, 360 Дж/м<sup>2</sup>, 480 Дж/м<sup>2</sup> методом иммуноблоттинга было выявлено, что рецептор присутствовал как в контроле, так и в облученных клетках в виде мономера с молекулярным весом 18 кДа, а также в виде полимеров с молекулярным весом 36 кДа, 54 кДа, 72 кДа и 90 кДа.

Уровень мономера рецептора после облучения ультрафиолетовым излучением во всех тестируемых дозах был достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1). Макси-

мальное снижение уровня мономеров рецептора вызывало ультрафиолетовое облучение в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup>. Изменение уровня димера происходило при всех тестируемых дозах ультрафиолетового облучения. При этом дозы 120-360 Дж/м<sup>2</sup> вызывали увеличение уровня димеров, при облучении в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup> уровень димера снижался. При облучении клеток в дозах 360 и 480 Дж/м<sup>2</sup> снижался уровень тетрамеров и пентамеров рецептора.

**Уровни экспрессии ПБР в нормальных кератиноцитах после облучения ультрафиолетовым излучением в дозах 120-480 Дж/м<sup>2</sup>**

	контроль	120 Дж/м <sup>2</sup>	240 Дж/м <sup>2</sup>	360 Дж/м <sup>2</sup>	480 Дж/м <sup>2</sup>
18 кДа	0,27	0,2*	0,02**	0,14**	0,05**
36 кДа	1,7	2,87*	2,15*	2,15*	0,86*
54 кДа	0,14	0,24	0,39	0,39	0,86*
72 кДа	2,81	1,12	0,89*	2,3*	0,34*
90 кДа	0,64	0,01	0,33*	0,3*	0,2*

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с контролем, (p≤0,01); \*\* - достоверные отличия по сравнению с контролем, (p≤0,05).

Интенсивность клеточной пролиферации, определяемая по выраженности экспрессии PCNA, достоверно изменялась только при воздействии ультрафиолетовым облучением в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup>: происходило достоверное снижение уровня PCNA (табл. 3).

**Уровни экспрессии ПБР в клетках плоскоклеточного рака кожи после облучения ультрафиолетовым излучением в дозах 120-480 Дж/м<sup>2</sup>**

	контроль	120 Дж/м <sup>2</sup>	240 Дж/м <sup>2</sup>	360 Дж/м <sup>2</sup>	480 Дж/м <sup>2</sup>
18 кДа	0,08	0,06	0,05	0,1	0,1
36 кДа	0,73	0,66	0,4	0,57	1,07*
54 кДа	0,17	0,51	0,55	0,42	1,1*
72 кДа	-	-	-	-	-
90 кДа	0,08	0,13	0,13	0,07	0,09

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с контролем (p≤0,01).

В клетках плоскоклеточного рака кожи ПБР присутствовал в виде мономера и полимеров с молекулярным весом 36 кДа, 54 кДа и 90 кДа. Ультрафиолетовое излучение во всех тестируемых дозах не приводило к достоверным изменениям уровня мономера и полимера с молекулярным весом 90 кДа. Ультрафиолетовое излучение в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup> вызывало увеличение уровня

димера и тримера ПБР (табл. 2). При изучении экспрессии PCNA в данном типе клеток после воздействия ультрафиолетовым облучением было выявлено, что достоверные изменения уровня PCNA наблюдались только при облучении в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup> – отмечалось повышение в 2 раза (табл. 3).

В нормальных кератиноцитах ультрафиолетовое излучение индуцировало снижение уровня экспрессии мономеров ПБР и стимулировало полимеризацию рецептора, а также приводило к снижению уровня клеточной пролиферации. В клетках плоскоклеточного рака кожи ультрафиолетовое излучение в низких дозах не вызывало изменений экспрессии ПБР, а в дозе 480 Дж/м<sup>2</sup> индуцировало повышение экспрессии полимеров рецептора. Выраженность клеточной пролиферации, также как и в нормальных кератиноцитах, изменялась только при максимальной из тестируемых доз – 480

Таблица 1

Дж/м<sup>2</sup>. Можно резюмировать, что ультрафиолетовое излучение вызывает изменение структуры и уровня экспрессии рецептора в клетках кожи. В нормальной коже при воздействии ультрафиолетового излучения происходит снижение уровня мономера рецептора, что не отмечается в опухолевых клетках. Помимо этого, ультрафиолетовое облучение и в нормальных, и в малигнизированных кератиноцитах индуцирует повышение уровня полимеров рецептора. Данные изменения должны быть сопряжены с изменением функциональной активности данного белка в коже. Уровень клеточной пролиферации изменялся разнонаправлено в нормальных и опухолевых клетках. Таким образом, дальнейшие исследования необходимы для разъяснения, участвует ли ПБР в регуляции клеточной пролиферации в коже. Проведенное исследование указывает на возможное участие рецептора в коже в реакциях, индуцированных воздействием ультрафиолетового излучения.

Дж/м<sup>2</sup>.

Можно резюмировать, что ультрафиолетовое излучение вызывает изменение структуры и уровня экспрессии рецептора в клетках кожи. В нормальной коже при воздействии ультрафиолетового излучения происходит снижение уровня мономера рецептора, что не отмечается в опухолевых клетках. Помимо этого, ультрафиолетовое облучение и в нормальных, и в малигнизированных кератиноцитах индуцирует повышение уровня полимеров рецептора. Данные изменения должны быть сопряжены с изменением функциональной активности данного белка в коже. Уровень клеточной пролиферации изменялся разнонаправлено в нормальных и опухолевых клетках. Таким образом, дальнейшие исследования необходимы для разъяснения, участвует ли ПБР в регуляции клеточной пролиферации в коже. Проведенное исследование указывает на возможное участие рецептора в коже в реакциях, индуцированных воздействием ультрафиолетового излучения.

Таблица 2

Таблица 3

**Уровни PCNA и каспазы-3 в нормальных кератиноцитах и клетках плоскоклеточного рака кожи после облучения ультрафиолетовым излучением в дозах 120-480 Дж/м<sup>2</sup>**

	контроль	120 Дж/м <sup>2</sup>	240 Дж/м <sup>2</sup>	360 Дж/м <sup>2</sup>	480 Дж/м <sup>2</sup>
PCNA, кератиноциты	1,41	1,13	2,21	1,86	1,02*
PCNA, плоскоклеточный рак	0,67	0,68	0,21	0,35	1,23*

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с контролем (p≤0,01).

Исследование выполнено при поддержке гранта Boehringer Ingelheim Funds для биомедицинских исследований, гранта Красноярского краевого фонда науки для молодых ученых.

## ULTRAVIOLET LIGHT INDUCES THE PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR AND PCNA EXPRESSION IN SKIN CELLS

T.G. Ruksha

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Peripheral benzodiazepine receptor is an outer mitochondrial membrane protein which is implicated in cell proliferation, apoptosis regulation and steroidogenesis. In this study PBR expression and cell proliferation rates were estimated in normal keratinocytes and in squamous cell carcinoma of the skin after ultraviolet irradiation.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рукша Т.Г., Прохоренков В.И., Салмина А.Б. и др. Апоптоз кератиноцитов и экспрессия периферических бензодиазепиновых рецепторов при псориазе // Вестник дерматол. и венерол. — 2004. — № 5. — С.4-6.
2. Beinlich A., Strohmeier R., Kaufmann M. et al. H. Relation of cell proliferation to expression of peripheral benzodiazepine receptors in human breast cancer cell lines // Biochem Pharmacol. — 2000. — Vol. 60. — P.397-402.
3. Brown R.C., Papadopoulos V. Role of peripheral-type benzodiazepine receptor in adrenal and brain steroidogenesis // Int. Rev. Neurobiol. — 2001. — Vol. 46. — P.117-143.
4. Delavoie F., Li H., Hardwick M. et al. In vivo and in vitro peripheral-type benzodiazepine receptor polymerization: functional significance in drug ligand and cholesterol binding // Biochemistry. — 2003. — Vol. 42. — P.4506-4519.
5. Hauet T., Yao Z.-X., Bose H.S. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor-mediated action of steroidogenic acute regulatory protein on cholesterol entry into Leydig cell mitochondria // Mol. Endocrinol. — 2005. — Vol. 19. — P.540-554.
6. Kleitsas D., Li W., Han Z. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) and drug PBR ligands in fibroblast and fibrosarcoma cell proliferation: role of ERK, c-Jun and ligand-activated PBR-independent pathways // Biochem. Pharmacol. — 2004. — Vol. 67. — P.1927-1932.
7. Li H., Yao Z., Degenhardt B. et al. Cholesterol binding at the cholesterol recognition/interaction amino acid consensus (CRAC) of the peripheral-type benzodiazepine receptor and inhibition of steroidogenesis by an HIV TAT-CRAC peptide // PNAS. — 2001. — Vol. 98. — P.1267-1272.
8. Maaser K., Hopfner M., Jansen A. et al. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 85. — P.1771-1780.
9. Stoeber P.E., Carayon P., Penarier G. et al. The expression of peripheral benzodiazepine receptors in human skin: the relationship with epidermal differentiation // Br. J. Dermatol. — 1998. — Vol. 140. — P.1010-1016.

© СЕЛИЦКАЯ О.В., КЛЕМЕНКОВ С.А., БОРИСЕНКО Н.А., ФИЛИМОНОВА Л.А. — 2007

## ПРИМЕНЕНИЕ ПЕЛОИДОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СОЧЕТАЮЩЕЙСЯ С ПОДАГРОЙ

О.В. Селицкая, С.В. Клеменков, Н.А. Борисенко, Л.А. Филимонова

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, зав. — д.м.н., проф. Е.И. Харьков)

**Резюме.** В статье представлен сравнительный анализ применения пелоидотерапии (грязевые аппликации, гальваногрязь) у больных ИБС в сочетании с подагрой. Показано, что более щадящим методом лечения при ИБС стенокардии I, II ФК в сочетании с подагрой является применение гальваногрязи на суставы.

**Ключевые слова:** подагра, пелоидотерапия, реабилитация, курорт «Озеро Учум».

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной инвалидизации и смертности трудоспособного населения, что определяет не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы. Частое сочетание ИБС с суставной патологией, заставляет врачей учитывать особенности лечения и реабилитации таких больных. Проведенные большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня мочевой кислоты и риском развития коронарных заболеваний [1,2,4,5,7,8,9,11,12,13].

Работ по реабилитации больных ИБС, сочетающейся с подагрой, её различными вариантами недостаточно. С позиций запросов практического здравоохранения в данной работе проведена оценка методов реабилитационного лечения с применением природных факторов курорта «Озеро Учум».

Цель работы: расширить показания и обосновать применение бальнеогрязелечения на курорте «Озеро Учум» и у больных с ИБС стабильной стенокардией I и II ФК, сочетающейся с подагрой.

### Материалы и методы

В условиях курорта «Озеро Учум» было пролечено 112 больных ИБС стабильной стенокардией I и II ФК, сочетающейся с подагрой. Их возраст варьировал с 40-67 лет,

средний возраст составил  $51 \pm 2,3$  года. ИБС стабильная стенокардия I ФК наблюдалась у 63 (56,2%), у 49 (43,7%) — ИБС стабильная стенокардия II ФК. Нарушения ритма по типу предсердных экстрасистол выявлены в 30 (27%) случаев, желудочковых — в 19 (17%). Метаболические изменения были отмечены у 107(96%) больных.

Реабилитация больных ИБС, проявляющейся стабильной стенокардией I-II ФК в сочетании с подагрой, проводилась на курорте «Озеро Учум» Красноярского края, где основными лечебными факторами были: лечебное питание с ограничением мясной пищи, применение внутрь щелочной минеральной воды, которая по данным ряда авторов способствует выведению из организма мочевой кислоты [3,6,9,10]. Реабилитационное лечение проводилось на фоне продолжающегося приема антиподагрических препаратов, а в период длительной ремиссии — уменьшения дозы препаратов и даже временного их исключения.

В зависимости от метода лечения больные были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по возрасту и полу:

1 группа - 36 больных с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК в сочетании с подагрой получали грязевые аппликации на суставы температурой 36-38°C по 10-15 минут ежедневно, 10-12 процедур на курс;

2 группа - 40 больных с ИБС, стабильной стенокардией I-II ФК в сочетании с подагрой применяли гальваногрязь на область суставов температурой 36-38°C по 10-15 минут ежедневно, 10-12 процедур на курс;

3 группа - 36 больных (контрольная группа) принимали внутрь минеральную воду слабой минерализации по 200-250мл температурой 20-30°C 3 раза в день.

Перед назначением лечения и после курса процедур больным проводился клинический осмотр, контроль артериального давления, пульса, велоэргометрия и ЭКГ мониторинг.

Статистическая обработка исследований производилась на ВЭМ с использованием программ "Excel 2000". Достоверность результатов анализировали с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение**

В сравнительном аспекте было изучено влияние пелоидотерапии (грязевые аппликации, гальваногрязь) на физическую работоспособность (ФЗС), ишемию миокарда у больных с ИБС стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой.

**Показатели физической работоспособности у больных ИБС стабильной стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой до и после лечения с использованием грязевых аппликаций (M±m)**

Показатели ФРС	Группа больных	До лечения	После	P	P1,3	
					до лечения	после
Мощность пороговой нагрузки (Вт)	1	102,6±4,7	115,7±1,8	<0,01	>0,05	<0,05
	3	103,8±3,9	109,4±2,0	<0,05		
Двойное произведение (усл.ед.)	1	206,4±2,9	229,5±2,7	<0,001	>0,05	<0,05
	3	204,7±2,8	210,3±1,8	<0,05		

В группах больных ИБС, стабильной стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой до применения грязевых аппликаций на область суставов достоверной разницы в величине показателей ФРС (мощность пороговой нагрузки, двойное произведение) не отмечалось ( $p > 0,05$ ). После лечения 1 группы больных ИБС в сочетании с подагрой с использованием грязевых аппликаций уровень ФРС и коронарного резерва сердца достоверно повышался. Об этом свидетельствовали повышение мощности пороговой нагрузки на 12,8% ( $p < 0,05$ ), двойного произведения – на 10,1% ( $p < 0,05$ ). В 3 группе больных ИБС в сочетании с подагрой после приема минеральной воды уровень ФРС достоверно повысился. На это указывают повышение мощности пороговой нагрузки на 5,4% и двойного произведения – на 2,7% (табл. 1).

**Показатели физической работоспособности у больных ИБС, стабильной стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой до и после лечения с использованием гальваногрязи на суставы (M±m)**

Показатели ФРС	Группа больных	До лечения	После	P	P2,3	
					до лечения	после
Мощность пороговой нагрузки (Вт)	2	101,4±5,3	120,6±4,1	<0,01	>0,05	<0,05
	3	103,5±3,9	109,4±2,0	>0,05		
Двойное произведение (усл.ед.)	2	205,6±2,1	230,4±2,9	<0,001	>0,05	<0,001
	3	204,2±2,8	210,3±1,8	>0,05		

У больных 2 группы (табл. 2) после применения гальваногрязи на область суставов показатели ФРС (мощность пороговой нагрузки, двойное произведение) оказались достоверно большими, чем у больных 3 группы. У больных 2 группы после лечения с использованием гальваногрязи на область суставов наблюдалось повышение мощности пороговой нагрузки на 18,9% ( $p < 0,05$ ),

двойного произведения – на 12,1% ( $p < 0,05$ ).

По данным ВЭМ, после применения грязевых аппликаций в 1 группе и гальваногрязи во 2 группе показатели ФРС (мощность пороговой нагрузки и двойное произведение) достоверно повысились ( $p < 0,05$ ).

Процент прироста мощности пороговой составил 12,8% в 1 группе и 18,9% – во 2. Показатели двойного произведения так же достоверно увеличились в обеих группах: на 10,1% – в 1 и на 12,1% – во 2 ( $p < 0,05$ ).

Следовательно, применение пелоидотерапии грязевые аппликации (гальваногрязь) больным стабильной стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой приводит к достоверному

повышению уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца, что проявляется в увеличении мощности пороговой нагрузки, двойного произведения. В достоверно большей степени при использовании гальваногрязи.

В результате проведенного курортного лечения улучшение со стороны суставной патологии отмечалось практически у всех больных I и II групп (89,6%). Оно характеризовалось исчезновением болей в суставах, увеличением объема движений в суставах. Оценка критериев динамики улучшения суставного статуса проводилась по визуальной аналоговой шкале.

В 3 группе больных также наблюдалась положительная динамика со стороны суставной патологии, но период улучшения затягивался.

Во время лечения и после больные не отмечали приступов стенокардии, учащения сердцебиения, перебоев в работе сердца, появления одышки. Но у 7 (19,4%) из 36 больных в процессе курсового лечения грязевыми аппликациями на область суставов участились приступы стенокардии, что потребовало отмены пелоидо-

Таблица 2

терапии и подключения нитратов. По данным ВЭМ произошло снижение уровня ФРС: уменьшилась мощность пороговой нагрузки. При пробе с физической нагрузкой после лечения у них выявлена депрессия сегмента ST, кото-

рая не наблюдалась до лечения, но имела место в коронарном анамнезе больного.

Во 2 группе больных, получавших гальваногрязь, лишь у 4 (10%) появились признаки болевой ишемии, подтвержденные холтеровским мониторингом.

Детально обследуя больных 1 и 2 группы, у которых на фоне проводимого лечения участились или появи-



лись приступы стенокардии, было установлено, что все эти больные имели длительность ИБС более 8 лет. При объективном обследовании наблюдались приглушенные тоны сердца умеренное расширение границ относительной тупости влево. При пробе с физической нагрузкой после лечения у этих больных имело место ишемическое смещение сегмента ST, во всех случаях выявлялась болевая ишемия миокарда (БИМ). При мониторинговании ЭКГ до лечения у этих больных выявлялись желудочковые экстрасистолы 4а-4б класса по Б. Лауну, среднее количество которых после курса лечения недостоверно увеличилось.

Наши наблюдения показали, что больным ИБС стенокардией I и II ФК в сочетании с подагрой, не противопоказано проведение реабилитационного лечения по поводу суставной патологии с применением пелоидотерапии. В формировании лечебного эффекта пелоидотерапии у больных ИБС в сочетании с подагрой большую роль играют следующие моменты: уменьшение болевой импульсации, вызываемой суставной патологией, улучшение микрогемодикуляции, улучшение сердечно-сосудистой системы за счет рефлекторного воздействия. Реабилитационное лечение следует начинать в более ранние сроки от начала заболевания и про-

водить его под контролем холтеровского ЭКГ-мониторирования и ВЭМ для выявления бессимптомной ишемии миокарда до и после процедуры.

Курсовое лечение с применением лечебной грязи санатория «Озеро Учум» (грязевые аппликации, гальваногрязь) противопоказано больным с ИБС стабильной стенокардией II ФК в сочетании с подагрой, у которых при пробе с физической нагрузкой до лечения выявляется ишемическое смещение сегмента ST или желудочковые экстрасистолы 4а-4б класса по Б. Лауну по данным мониторингования ЭКГ.

Более щадящей методикой в реабилитации больных подагрой в сочетании с ИБС стенокардией I, II ФК является применение гальваногрязи на суставы. Пелоидотерапию рекомендовано проводить на фоне приема щелочной минеральной воды, способствующей выведению уратов, причем стенокардия I-II ФК у больных подагрой не является противопоказанием. В настоящее время в силу сложившихся экономических условий в реабилитации больных подагрой мы рекомендуем использовать привозную иловую грязь в местных профилакториях, лечебных учреждениях г. Красноярска и Красноярского края.

## MUD THERAPY APPLICATION IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC ISHAEMIC HEART DISEASE IN COMBINATION WITH GOUT

O.V. Selitskaja, S.V. Klemenkov, N.A. Borisenko, L.A. Filimonova  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The comparative analysis of mudtherapy application (mud, galvanomud applications) in patients with ishaemic heart disease: angina pectoris of I and II FC with gout at a health resort «Lake Uchum» are presented in the article. Evidence in the application of galvanomud on joints was shown to be more sparing method of treatment of ishaemic heart disease: angina pectoris of I and II FC in combination with gout.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. — М: Медицина, 1988. — С.49-50.
2. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом: Автореф. дисс... канд. мед. н. — М., 1999. — 26 с.
3. Иванова М.М., Акимова Т.В., Новоселова Т.И. Реабилитация больных подагрой при диспансерном наблюдении // Тер. архив. — 1987. — № 4. — С.28-31.
4. Ильиных Е.В., Елисеев М.С., И.А. Якунина И.А. и др. Индивидуальный суммарный коронарный риск клинических проявлений ИБС у больных подагрой // Материалы 3 северо-западной конференции по ревматологии: Тезисы докладов. — Псков, 2003. — С.77.
5. Кабалова Ж.Д., Толкачева В.В., Каралоува Ю.Л. Мочевая кислота — маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 10. — С.43-49.
6. Карпухин И.В., Карпухин И.В., Кияткин В.А. //Современные технологии восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация): Труды 3-й междунар. конф. — Сочи, 2000. — С.217-218.
7. Логинова Т.К. Висцеральные проявления ранней стадии подагры: гемодинамические, биохимические, биофизические характеристики. // Научно-практическая ревматология. — 2002. — № 4. — С.104.
8. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 1. — С.5-7.
9. Неймарк А.И., Вольф В.А., Сибуль И.Э. и др. Использование минеральной воды «серебряный ключ» в комплексном лечении больных с уролитиазом // Вопр. курортол. — 2002. — № 1. — С.47-48.
10. Халафова Д.Р. Лечение подагры на курорте Кала-Алты // Вопр. курортол. — 1995. — № 2. — С.40-41.
11. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P.144-150.
12. Goya Wannamethee S. Serum uric Acid Is Not an Independent Risk for Coronary Heart Disease //Current Hypertension Reports. — 2001. — Vol. 3. — P.190-196.
13. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Leavy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study // Ann Intern Med. — 1999. — Vol. 131. — P.7.

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПАРНОГО ГЛАЗА У ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД АДАПТАЦИИ К МОНОКУЛЯРНОМУ ЗРЕНИЮ ПОСЛЕ ТРАВМЫ ГЛАЗНОГО ЯБЛОКА

О.Е. Лудченко, В.И. Лазаренко, О.М. Новиков

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д. м. н., проф. И.П. Артюхов, кафедра глазных болезней, зав. — д.м.н., проф. В.И. Лазаренко; академическая научно-исследовательская лаборатория «Здоровье семьи», рук. — д.м.н., проф. О.М. Новиков)

**Резюме.** Проведены электрофизиологические и гемодинамические исследования неповрежденного (парного) глаза в течение периода адаптации к монокулярному зрению у пациентов с внезапно развившейся монокулярной слепотой в разные сроки после травмы глазного яблока. Выявлено угнетение биоэлектрической активности сетчатки, нарушение гемодинамики парного глаза сразу после травмы и постепенное их восстановление через 9–12 месяцев к концу адаптационного периода.

**Ключевые слова:** адаптация, травма, монокулярное зрение.

Проблема глазного травматизма не теряет своей актуальности, несмотря на достижения современной офтальмотравматологии в области реконструктивной микрохирургии и фармакотерапии. Следствием тяжелой травмы глаза является наступление монокулярной слепоты и внезапная потеря бинокулярного зрения. Человеку требуется определенный период времени для адаптации к монокулярному зрению.

Мы поставили перед собой цель выяснить, какие изменения, происходят в неповрежденном (парном) глазу в период адаптации к монокулярному зрению после травмы глазного яблока.

### Материалы и методы

В исследовании приняло участие 110 человек. Основная группа представлена 80 пациентами с повреждением глазного яблока, закончившимся развитием монокулярной слепоты в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст  $40 \pm 13$ ), из них 65 (81,25%) мужчины и 15 (18,75%) женщин. Сравнительную группу составили 30 здоровых человек, средний возраст  $37 \pm 10$  лет. К слепым на один глаз относили лиц с односторонним анофтальмом, а также с остротой зрения не выше 0,03 с переносимой коррекцией или центрически суженным полем зрения до 10 градусов на худший глаз. Исследование проводили сразу после травмы, через 3, 6, 9 и 12 месяцев. В динамике наблюдали 20 пациентов. Проникающие ранения имели место у 33 (41,25%) человек, контузии — у 45 (56,25%), разрушение глазного яблока — у 2 (2,5%). Преобладали бытовые травмы (71,25%), производственных травм зарегистрировано 23,75% и дорожно-транспортных — 5%.

Исследования функциональных изменений органа зрения включали визометрию с помощью таблиц Сивцева-Головина и Новикова, биомикроскопию, периметрию, тонометрию, определение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), порога электрической чувствительности сетчатки (ПЭЧ), лабильности зрительного нерва, электроретинографию (ЭРГ).

Исследование гемодинамики в бассейне глазничной артерии проводили на аппаратно-программном комплексе «Мицар-Рео-201» с помощью метода функциональной реоофтальмографии (РОГ) с определением типа нейроваскулярной реакции (НВР), предложенные В.И. Лазаренко, И.М. Корниловским [2].

Для статистической оценки результатов наблюдений использовали медиану (Me), 25-й; 75-й процентиля (25;75); показатель средней арифметической (M), стандартное отклонение (SD). Для оценки значимости межгрупповых различий изучаемых признаков в случае отклонения от нормального распределения выборок применяли критерий Манна-Уитни. Парное сравнение групп выполняли с использованием теста Вилкоксона. Сравнение трех и более

зависимых групп проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа по Фридмену. Надежность рассчитываемых статистических оценок принимали при 95% уровне значимости  $p < 0,05$ . При множественных парных сравнениях устанавливали уровень значимости  $p < 0,01$ , применяя поправку Бонферрони: перерасчет  $p$  по формуле:  $p_0/n$ , где  $p_0$  — исходно заданный уровень статистической значимости,  $n$  — количество парных сравнений.

### Результаты и обсуждение

В ходе комплексного клинико-физиологического исследования мы не зарегистрировали изменений остроты зрения, полей зрения, внутриглазного давления, лабильности зрительного нерва, ПЭЧ и КЧСМ. Эти показатели не отличались от показателей сравнительной группы ( $p > 0,05$ ) ни сразу после травмы, ни в динамике.

При исследовании ЭРГ, выявили в начальном периоде после травмы дисфункцию нейроэпителлия парного глаза в виде угнетения биоэлектрической активности, проявляющуюся снижением амплитуды «а» и «б» волн (табл. 1).

Известно, что при травме глаза имеется вазомоторная неустойчивость, которая с помощью аксон-рефлекса передается на здоровый глаз. При этом не только в пораженном, но и в интактном глазу определяют содружественные изменения офтальмотонуса, сужение и повышение проницаемости сосудов [1]. Появляющиеся

Таблица 1

Амплитудные характеристики ЭРГ в динамике, мкВ (Me[25; 75])

	Период наблюдения, мес.	Амплитуда «а»	Амплитуда «б»
1	сразу после травмы	50[25;50]*	150[100;200]*
2	через 3 мес.	50[50;50]*	150[125;175]*
3	через 6	55[50;70]* <sup>2-3</sup>	172,5[137;200]* <sup>2-3</sup>
4	через 9	65[50;75] <sup>3-4</sup>	187,5[112;217,5]* <sup>3-4</sup>
5	через 12	70[50;75]	225[175;225]
6	сравнительная группа	75[70;75]	225[210;250]

**Примечание:** \* — достоверность различий со сравнительной группой  $p < 0,01$ ; 2-3 — между 2 и 3 периодами наблюдения  $p < 0,01$ ; 3-4 — между 3 и 4 периодами наблюдения  $p < 0,01$ .

вследствие этого посттравматические циркуляторные расстройства в сосудах хориоидеи приводят к повышению проницаемости и транссудации, нарушению тканевого обмена, развитию ишемии тканей, в том числе и тканей сетчатки. Поэтому функциональные нарушения биоэлектрической активности сетчатки связаны,

вероятно, с расстройством микроциркуляции и являются ответом парного глаза на травму. Угнетение ЭРГ парного глаза после травмы выявила в своей работе и В.А. Черноокова, что было расценено как проявление окуло-окулярной реакции [3].

Проследив изменение ЭРГ парного глаза у 20 пациентов после травмы глазного яблока в течение года, мы выявили достоверное увеличение амплитуды “а” и “b” волн ( $p < 0,0001$ ; ранговый дисперсионный анализ по Фридмену). Это указывало на постепенное улучшение биопотенциалов сетчатки парного глаза в течение года после травмы, что связано, по всей вероятности, с восстановлением механизмов ауторегуляции.

К 9 месяцам после травмы произошло статистически значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение показателей ЭРГ, по сравнению с предыдущими этапами наблюдения. Значение амплитуды “а” волны у большинства пациентов уже в этот период приближалось к величине амплитуды здоровых лиц (статистически значимых различий по

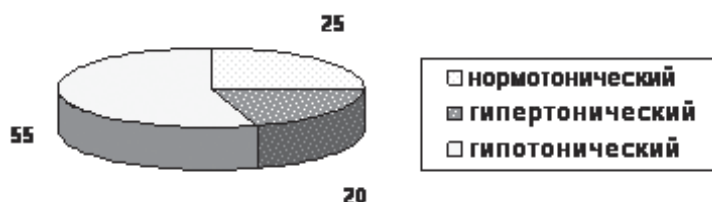


Рис.1. Структура типов НВР парного глаза при травме глазного яблока, (%).

этому показателю с группой не установлено,  $p > 0,05$ ). Амплитуда волны “b” оставалась ниже, чем у здоровых лиц. К 1 году после травмы параметры амплитуды “а” и “b” волн статистически значимых различий со сравнительной группой не имели, ( $p > 0,05$ ). Следовательно, у большего числа пациентов к этому периоду произошло восстановление биоэлектрической активности сетчат-

ки. Это подтверждало, что данное нарушение являлось реакцией парного глаза на травму и носило функциональный характер.

При исследовании состояния кровообращения парного глаза после тяжелой травмы глазного яблока с помощью функциональной РОГ с определением типа нейроваскулярной реакции (НВР) глаза обнаружены следующие типы НВР (рис. 1):

Установлены исходные значения 13 показателей РОГ при разных типах НВР (табл. 2).

Сразу после травмы мы выявили значительные нарушения гемодинамики парного глаза, проявляющиеся в снижении интенсивности кровенаполнения и уровня объёмного кровотока, тонуса магистральных сосудов и артерий среднего и мелкого калибра, нарушении микроциркуляции, уменьшении эластичности и растяжимости стенки сосудов при сохранности ее структурных свойств.

Худшие показатели РОГ отмечены при гипертоническом типе НВР. Они проявлялись в наибольшем уменьшении суммарного кровенаполнения исследуемой области и снижении тонуса сосудов артериального и венозного звена. Данные изменения происходили за счет нарушения ауторегуляции регионарного кровообращения и являлись, вероятно, проявлением окуло-окулярной реакции.

Исследуя гемодинамику парного глаза в течение года после травмы, мы выявили следующие закономерности: через три месяца после травмы при всех типах НВР объёмный кровоток в глазу увеличивался, о чем свидетельствовали повышение амплитуды систолической волны и показателя РК ( $PK2 > PK1$ ) (рис. 2). При этом тонус, как крупных сосудов, так и сосудов среднего и

Таблица 2

Показатели РОГ парного глаза пациентов после тяжелой травмы глазного яблока при разных типах НВР, ( $M \pm SD$ )

Показатели РОГ, единицы измерения	Показатели в исследуемых группах			
	сравнительная	с нормотоническим типом	с гипотоническим	с гипертоническим
Амплитуда систолической волны, Ом	0,60±0,07	0,443±0,11*	0,60±0,07	0,393±0,14*
Венозный отток, %	36,56±3,5	30,87±18,18	36,56±3,5	35,76±16,03
Скорость быстрого кровенаполнения, Ом/сек	2,18±0,10	3,07±1,23**	2,18±0,10	3,17±0,91**
Скорость медленного кровенаполнения, Ом/сек	1,47±0,10	1,50±0,53	1,47±0,10	1,79±0,43**
Показатель сосудистого тонуса, %	44±1,6	46,43±8,35	44±1,6	46,92±12,9
Модуль упругости, %	30,3± 1,1	32,28±5,71	30,3± 1,1	32,2±5,8
Длительность анакроды, сек	0,262±0,02	0,239±0,04	0,262±0,02	0,233±0,03
Длительность катакроды, сек	0,595±0,06	0,497±0,08**	0,595±0,06	0,511±0,1**
Период быстрого наполнения, %	27,24±4,21	31,02±5,76**	27,24±4,21	33,40±13
Период медленного наполнения, %	24,87±5,69	32,13±11**	24,87±5,69	30,68±5,25*
Дикротический индекс, %	62,7±8,65	58,41 ±13,13	62,7±8,65	49,7±12,4**
Диастолический индекс, %	62,34±8,57	59,49±13,5	62,34±8,57	49,45±12,2**
Реографический коэффициент, ‰	2,78±0,69	1,90±0,5*	2,78±0,69	1,54±0,58 *

Примечание: достоверность различия между группами: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

мелкого калибра еще больше уменьшался. Вероятно, в данный период проявлялось максимальное нарушение ауторегуляции кровоснабжения. А усиление кровенаполнения в сосудистой системе, за счет снижения тонуса сосудов, являлось компенсаторной реакцией для активации метаболических процессов и улучшения трофики тканей парного глаза в условиях повышенной функциональной нагрузки на нейросенсорный аппарат в начальный период адаптации к монокулярному зрению.

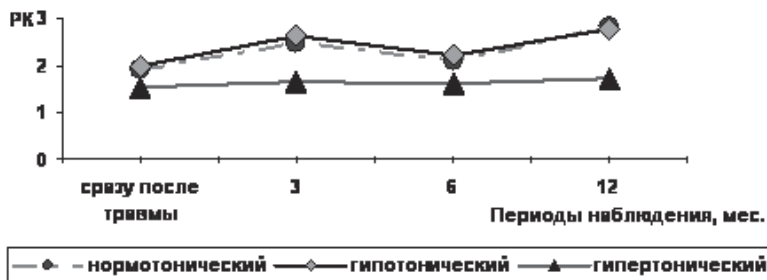


Рис. 2. Изменение РК парного глаза в течение года после травмы у пациентов с различными типами НВР.

Через шесть месяцев после травмы у пациентов с нормотоническим и гипотоническим типом НВР по сравнению с показателями, полученными через три месяца после травмы, по данным РОГ повысился тонус сосудов и эластичность их стенки, при этом отме-

чено небольшое снижение объемного кровотока ( $PK2 > PK3$ ). Возможно, это свидетельствует о восстановлении автономных механизмов регуляции гемодинамики и постепенном возвращении к нормальному уровню кровообращения в регионарной сети глаза.

Имеют ли эти механизмы ауторегуляции, представляющие собой комплекс патофизиологических и аутоиммунных реакций в свете общей стресс-реакции на травму, нейрогуморальную природу требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что травматическое повреждение глазного яблока вызывает изменения и в неповрежденном (парном) глазу. Они проявляются в угнетении биоэлектрической активности наружных слоев сетчатки, а также нарушении гемодинамики, выражающемся в патологическом состоянии тонуса интраокулярных сосудов и снижении уровня объемного кровотока. Восстановление биопотенциала сетчатки и возвращение

кровообращения к нормальному уровню происходит к 9 месяцам — 1 году после травмы, совпадает с окончанием адаптационного периода к монокулярному зрению и, возможно, является проявлением окуло-окулярных реакций.

## CLINICO-FUNCTIONAL FEATURES OF A PAIR EYE CONDITION IN PATIENTS DURING ADAPTATION TO MONOCULAR VISION AFTER OCULAR TRAUMA

O.E. Ludchenko, V.I. Lazarenko, O.M. Novikov  
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

The article presents the results of research of a functional condition of neurosensor system and hemodynamics of pair eye during year in 80 patients with suddenly developed monocular blindness after ocular trauma.

Results of the study showed the disorder of electrobiological activity of retina and circulatory disturbance of pair eye in patients after ocular trauma and its gradual recovery in 9 – 12 months.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кацнельсон Л.А. Реография глаза. — М.: Медицина, 1977. — 120 с.
2. Лазаренко В.И. Функциональная реография глаза. — Красноярск: Растр, 2000. — 160 с.
3. Черноокова В.А. Клинико-функциональные закономерности окуло-окулярных реакций при односторонней механической травме глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 26 с.

# ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© БАЛАБИНА Н.М., ЧЕМЯКИНА Е.А. – 2007

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.М. Балабина, Е.А. Чемякина

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Балабина)

**Резюме.** Статья посвящена исследованию эффективности диспансеризации больных артериальной гипертензией (АГ) на двух терапевтических участках. Установлено, что рациональная гипотензивная терапия в группе больных, проходящих диспансеризацию, проводилась в 77,5% случаев. В результате диспансеризации целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, что способствовало снижению числа госпитализаций больных АГ до  $5,6 \pm 2,9$  и первичного выхода на инвалидность до  $2,3 \pm 1,9$ . Диспансерное наблюдение больных с АГ позволило в 5,4 раза уменьшить число больных с ухудшением течения АГ, в 3,6 раза снизить число случаев временной нетрудоспособности (ВН) и в 1,8 раза – среднюю длительность ВН.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, диспансерное наблюдение.

Артериальная гипертония (АГ) в настоящее время по-прежнему остается самым распространенным и социально-значимым сердечно-сосудистым заболеванием и одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире [4,6]. Данные отечественных эпидемиологических исследований, в том числе ЭПОХА-АГ, показывают, что стабильно повышенное артериальное давление (АД) имеют до 40% взрослого населения России [1,5,7]. Более того, наша страна занимает первое место в списке неблагоприятных стран по частоте смертельных инсультов [1,2]. Так, по данным ВОЗ, частота смертельных инсультов в России достигает в среднем 230 и 140 случаев на каждые 100 тыс. мужского и женского населения соответственно. Известно положение о том, что адекватное снижение АД и жесткий контроль за его уровнем являются важнейшими условиями снижения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3,8]. Одним из важнейших условий эффективного контроля больных с АГ является правильно организованная диспансеризация, что и послужило поводом для изучения эффективности диспансеризации этой группы больных на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Цель работы изучить эффективность диспансеризации больных с гипертонической болезнью по данным МУЗ Поликлиника № 1 г. Иркутска за 2005 год.

### Материалы и методы

В ходе работы проведена оценка показателей эффективности диспансеризации больных с АГ среди взрослого городского населения по данным обращаемости методом выборки медицинской документации (статистических талонов, амбулаторных карт). При этом проведен ретроспективный анализ 182 амбулаторных карт взрослых иркутян из поликлиники № 1, участки 9 (102) и 13 (80), обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу АГ в 2005 г.

Проведено обсервационное исследование случаев-контроль в группе больных АГ, находившихся на диспансерном наблюдении в 2005 году (40 чел.) и 46 человек с АГ, не проходивших диспансеризацию в 2005 году и отобранных методом случайной выборки (группа сравнения). Группы были сопоставимы по половозрастному составу и сопутствующей патологии.

Осуществлена оценка выполнения стандартов обследо-

вания, лечения и результативности по данным амбулаторных карт в основной группе наблюдения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью определения различий между группами больных по  $t$  – критерию Стьюдента. Выявление силы и характера связи количественных показателей проводилось вычислением коэффициентов корреляции

### Результаты и обсуждение

Охват диспансерным наблюдением больных АГ в 2005 году составил 58%. В основной группе наблюдения (40 чел.) больных АГ, проходивших регулярную диспансеризацию, были 8 (20%) мужчин и 32 (80%) женщины. Средний возраст группы наблюдения составил  $51,2 \pm 4,6$  лет, группы сравнения –  $52,3 \pm 4,1$  ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения (46 чел.) было 12 мужчин и 34 женщин ( $p < 0,05$ ). Больные основной группы наблюдения в соответствии с планом лечебно-оздоровительных мероприятий регулярно осматривались терапевтом ( $4,3 \pm 0,1$ ), кардиологом ( $1,7 \pm 0,05$ ), окулистом ( $1,3 \pm 0,06$ ), невропатологом ( $2,1 \pm 0,3$ ). Наблюдение больных в группе сравнения терапевтом составило ( $1,2 \pm 0,4$ ), кардиологом ( $0,4 \pm 0,1$ ), невропатологом ( $0,5 \pm 0,2$ ), окулистом ( $0,2 \pm 0,1$ );  $p < 0,05$ . В основной группе 38 (95%) больных АГ постоянно принимали гипотензивную терапию.

Соответствие назначенной гипотензивной терапии риску, стадии, сопутствующей патологии наблюдалось у 31 (77,5%) больных основной группы. В то время как в группе сравнения только 9 (19,6%) больных регулярно принимали гипотензивную терапию. При этом адекватную гипотензивную терапию принимали только 4 (8,7%) больных.

Анализ показателей, характеризующих течение АГ, у больных в основной группе наблюдения по сравнению с группой сравнения показал, что ухудшение течения АГ в группе больных, находящихся на диспансерном наблюдении, встретилось в 5 раз реже по сравнению с группой больных, не проходивших диспансеризацию (табл. 1). Также в группе больных, регулярно проходивших диспансеризацию, целевой уровень АД был достигнут в 15 раз чаще по сравнению с группой больных, не проходивших диспансеризацию. Число случа-

Таблица 1

Анализ показателей, характеризующих течение АГ, у больных в группе диспансерного наблюдения по сравнению с группой сравнения

Показатель	Группы больных, М±m		p
	основная (n=40)	сравнения (n=46)	
Число больных с ухудшением АГ	7,4±1,7	40,1±3,4	<0,05
Число больных с достижением целевого уровня АД	31,6±2,3	2,1±1,8	<0,01
Число случаев ВН	13,6±2,5	49,6±5,2	<0,05
Средняя длительность ВН	16,2±3,1	28,7±4,7	<0,05
Число госпитализаций в 2005 году	5,6±2,9	25,7±2,1	<0,05
Первичный выход на инвалидность	2,3±1,9	9,1±1,4	<0,05

ев ВН и средняя длительность одного случая ВН в основной группе больных была в 3,4 и 1,6 раза соответственно ниже по сравнению с группой больных, не на-

ходившихся на диспансерном учете. Число госпитализаций по поводу АГ было в 4,5 раза выше в группе больных, не проходивших диспансеризацию.

Таким образом, наблюдается низкий охват диспансерным наблюдением больных АГ. Рациональная гипотензивная терапия в группе больных, проходящих диспансеризацию, наблюдалась в 77,5% случаев. Диспансерное наблюдение больных с АГ позволило в 5,4 раза уменьшить число больных с ухудшением течения АГ, в 3,6 раза снизить число случаев временной нетрудоспособности и в 1,8 раза – среднюю длительность временной нетрудоспособности. В результате диспансеризации целевой уровень АД был достигнут у 80% больных, что способствовало снижению числа госпитализаций

больных АГ до 5,6±2,9 и первичного выхода на инвалидность до 2,3±1,9.

## THE ANALYSIS OF EFFICACY OF PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION OF THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.M. Balabina, E.A. Chemjakina  
(Irkutsk State Medical University)

The article is devoted to the research of efficacy of prophylactic medical examination of the patients with arterial hypertension in two therapeutic districts. It has been established, that rational antihypertensive therapy in the group of the patients, who participated in prophylactic medical examination, was conducted in 77,5% of cases. As a result of prophylactic medical examination a target level the HELL has been reached in 80% of patients, that promoted the decrease of number hospitalizations of the patients with arterial hypertension up to 5,6±2,9 and a primary output up to 2,3±1,9. The dispensary supervision of the patients with arterial hypertension allowed 5,4 times to decrease the number of patients with aggravated course of arterial hypertension, in 3,6 times to decrease the number of cases of temporary disability, in 1,8 times to decrease the average duration of temporary disability.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Батюшин М.М. Прогнозирование факторов риска и семейная профилактика эссенциальной гипертензии: Дисс... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2000. – 173 с.
2. Белоусов Ю.Б. Бета-адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии // Кардиология. – 1998. – № 2. – С.84-96.
3. Волков В.С., Цикулин А.Е. Лечение и реабилитация больных гипертонической болезнью в условиях поликлиники. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
4. Джагани Н.А. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С.217-223.
5. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. – М.: ВНОК, 2001. – 20 с.
6. Поляков В.П., Мовшиович Б.Л. Кардиологическая практика. Т. 1, 2. – Самара, 1993. – 320 с.
7. Садыкова А.Р., Шамкина А.Р. Распространение факторов риска у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста г. Казани // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С.56-61.
8. Терентьев В.П., Батюшин М.М., Михайлов Н.В. Медико-генетическое прогнозирование и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 1999. – 29 с.

© ЕРЕМИНА О.В. – 2007

## КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

О.В. Еремина

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова; кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н. Н.А. Шнайдер)

**Резюме.** В данной статье представлены результаты исследования когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. Выделены качественные и количественные нейропсихологические отличия указанных типов когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. Определена зависимость выраженности когнитивных нарушений от стадии артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, когнитивные функции, сосудистая деменция, когнитивные нарушения.

В последние годы все большую актуальность приобретает смежная с неврологией и кардиологией проблема когнитивных нарушений при артериальной ги-

пертонии (АГ) [1,4]. Коварство АГ состоит в том, что длительное время она протекает бессимптомно или с незначительными проявлениями, исподволь оказывая

повреждающее действие на сосудистую систему и вещество головного мозга, формируя симптоматику гипертонической энцефалопатии с характерным для нее когнитивным компонентом. Отмечено, что чем раньше отмечается повышение артериального давления (АД), тем больше возможности развития когнитивных нарушений в последующем [1,3,5,7]. Для когнитивных нарушений у больных АГ характерно ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, нарушения ориентировки; возможны возбуждение и агрессивность, или, реже, апатия и депрессия [2,4,6]. Развиваются нарушения в интеллектуальной сфере (нарушения памяти, способности сконцентрироваться, дефицит внимания), в эмоциональной области (колебания настроения, отсутствие заинтересованности и дружелюбия), неуравновешенность и другие неврологические симптомы, такие как головокружение, головная боль, ухудшение слуха, бессонница, тремор [4,7].

#### Материалы и методы

Для выявления когнитивных нарушений у больных АГ нами обследовано 147/302 (48,7%) больных, в том числе: 97 (66%) женщин и 50 (34%) мужчин с АГ различной степени тяжести. Возраст больных варьировал от 40 до 75 лет, средний возраст составил  $63,2 \pm 10,8$  лет [95% ДИ: 55-71] лет. Сравнительное распределение больных по признакам (возраст больного, возраст дебюта и длительность АГ), можно отметить, что достоверных различий по этим критериям в мужской и женской подвыборке не отмечено ( $p > 0,05$ ). Диагностика когнитивных нарушений у больных с АГ базировалась на анализе субъективных жалоб на снижение памяти и умственной работоспособности при беседе с ними и его родственниками. Для объективизации когнитивных нарушений используются нейропсихологические методы исследования: шкала Хачинского, батарея исследования функции лобной доли (FAB – frontal assessment battery, англ.), краткая шкала исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE, англ.), тест рисования часов, проба Шульце, серийный счет из шкалы Маттисса.

#### Результаты и обсуждение

В общей выборке из 147 больных нами проведено исследование выраженности и факторов риска нарушений когнитивных функций при АГ, для чего были выделены 3 параллельные группы: 1 группу (контрольную) составили 19/147 (12,9%) больных с I стадией АГ (без поражения органов-мишеней, включая ЦНС); 2<sub>А</sub> группу (сопоставимую) составили 42/147 (28,6%) больных со II стадией АГ; 2<sub>Б</sub> (сопоставимую) – 86/147 (58,5%) больных с III стадией АГ. Длительность АГ варьировала от 1 до 40 лет, средняя длительность АГ составила  $10,9 \pm 9,04$  [95%

ДИ: 5-15] лет. Длительность АГ была несколько больше у женщин, чем у мужчин, и составила у мужчин –  $9,54 \pm 9,06$  [95% ДИ: 4-12] лет, у женщин  $11,6 \pm 8,98$  [95% ДИ: 5-15] лет. Но эти различия в мужской и женской подвыборках были статистически незначимые ( $p = 0,2009$ ), в том числе: в контрольной группе –  $2,57 \pm 2,21$  [95% ДИ: 1-3] лет, в сопоставимых: 2<sub>А</sub> –  $7,5 \pm 4,5$  [95% ДИ: 5-10] лет, 2<sub>Б</sub> –  $14,3 \pm 9,8$  [95% ДИ: 7-20] лет.

С целью подтверждения сосудистого генеза когнитивных нарушений у наблюдаемых нами больных было

проведено тестирование по шкале Хачинского. При оценке теста менее 7 баллов и подозрении на болезнь Альцгеймера больные исключались из исследования, согласно критериям включения/исключения. При анализе общей оценки по шкале Хачинского в общей выборке средний балл составил  $8,24 \pm 0,75$  [95% ДИ: 8-9], статистически значимых отличий между группами наблюдения не найдено ( $p > 0,05$ ). Тяжесть когнитивных нарушений у больных АГ оценивалась путем комплексной оценки суммарных показателей основных скрининговых нейропсихологических тестов, включая: MMSE, FAB, тест Маттисса, тест рисования часов (табл. 1).

Таблица 1

#### Общая характеристика результатов тестирования в группах наблюдения

Нейропсихологический тест	Группы (n=147)		
	1 (n <sub>1</sub> =19)	2 <sub>А</sub> (n <sub>2</sub> =42)	2 <sub>Б</sub> (n <sub>3</sub> =86)
MMSE	$28,7 \pm 0,87$	$27,1 \pm 1,7^*$	$24,2 \pm 2,9^{**}$
FAB	$16,5 \pm 1,0$	$16,0 \pm 2,5$	$11,7 \pm 3,5^{**}$
Тест рисования часов	$9,5 \pm 0,9$	$8,4 \pm 1,7^*$	$6,7 \pm 2,9^{***}$
Повторение цифр Сумма	$12,8 \pm 2,6$	$10,4 \pm 2,7^*$	$8,7 \pm 2,7^{**}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Кроме того, учитывались состояние мнестической функции, внимания, речевой функции, способности к абстрактному мышлению и др., для возможности оценки состояния когнитивных функций, которые наиболее часто (или в наибольшей степени выраженности) нарушались у наблюдаемых нами больных. Нами показано, что тяжесть когнитивных нарушений была статистически значимо выше у больных 2<sub>Б</sub> группы (АГ III стадии) по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ) и 2<sub>А</sub> сопоставимой ( $p < 0,005$ ). При количественном анали-

Таблица 2

#### Количественная оценка состояния когнитивных функций по данным MMSE в группах наблюдения (в баллах, M±m)

Нейропсихологический тест	Группы наблюдения (n=147)		
	1 (n <sub>1</sub> =19)	2 <sub>А</sub> (n <sub>2</sub> =42)	2 <sub>Б</sub> (n <sub>3</sub> =86)
Время	$4,9 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,7^*$
Место	$4,9 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,5^*$
Общая ориентировка	$9,9 \pm 0,3$	$9,7 \pm 0,5$	$9,2 \pm 1,0$
Счет	$4,9 \pm 0,2$	$4,0 \pm 1,6^*$	$2,7 \pm 1,9^{***}$
Память	$2,1 \pm 0,6$	$1,7 \pm 1,0^{**}$	$1,3 \pm 1,1^{***}$
Фраза	$0,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,4^*$	$0, \pm 0,5^{**}$
Команда	$3 \pm 0$	$2,9 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,5^*$
Чтение	$1 \pm 0$	$1 \pm 0$	$1 \pm 0$
Практисис	$1 \pm 0$	$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,3^{**}$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

за состояния когнитивных функций по шкале MMSE (табл. 2) все больные с АГ II и III стадии (2<sub>А</sub> и 2<sub>Б</sub> группы наблюдения) статистически достоверно отличались от контрольной по результатам субтестов: «счет» (2<sub>А</sub> –  $4,0 \pm 1,6$  [95% ДИ: 3-5] балла, 2<sub>Б</sub> –  $2,7 \pm 1,9$  [95% ДИ: 1-5] балла), «память» (2<sub>А</sub> –  $1,7 \pm 1,0$  [95% ДИ: 1-3] балла, 2<sub>Б</sub> –  $1,3 \pm 1,1$  [95% ДИ: 0-2] балла), «повторение фразы» (2<sub>А</sub> –  $0,7 \pm 0,4$  [95% ДИ: 0-1] балла, 2<sub>Б</sub> –  $0,4 \pm 0,5$  [95% ДИ: 0-1] балла), «пракисис» (2<sub>А</sub> –  $0,9 \pm 0,1$  [95% ДИ: 1-1] балла; 2<sub>Б</sub> –  $0,8 \pm 0,3$  [95% ДИ: 1-1] балла).

При тщательном анализе данных проведенных тестов было убедительно показано, что у больных АГ преимущественно страдали функции лобной и теменной доли (табл. 3). По мере прогрессирования заболевания (в III стадии АГ) в патологический процесс вовлекались

статистически значимым прогрессированием когнитивных нарушений выявленных у больных АГ. При количественном анализе состояния когнитивных функций по данным FAB выявлены статистически значимые различия во 2<sub>А</sub> и 2<sub>Б</sub> группах наблюдения по сравнению

Таблица 3

Оценка состояния функций лобных долей (FAB) в группах наблюдения (M±m; баллы)

Нейропсихологический тест	Группы (n=147)		
	1	2 <sub>А</sub>	2 <sub>Б</sub>
	(n <sub>1</sub> =19)	(n <sub>2</sub> =42)	(n <sub>3</sub> =86)
Концептуализация	2,7±0,4	2,7±1,7	1,6±1,1**
Беглость речи	2,7±0,4	2,4±0,8*	1,9±1,2**
Праксис	2,2±0,8	2,1±0,8	1,3±0,9**
Реакция выбора простая	2,8±0,3	2,7±0,5	2,1±0,9*
Реакция выбора сложная	2,7±0,4	2,2±0,8*	1,7±1,1**
Хватательный	3±0	3±0	3±0

Примечание: \* - p < 0,05; \*\* - p < 0,01; \*\*\* - p < 0,001.

и другие когнитивные функции, такие как праксис, беглость речи, абстрактное мышление, что сопровождалось

с группой контроля (p > 0,05), включая концептуализацию, беглость речи, конструктивный праксис и усложненную реакцию выбора.

Таким образом, у больных с АГ необходимо анализировать самооценку их когнитивных способностей. При наличии активных жалоб на снижение памяти и умственной работоспособности необходимо проведение нейропсихологического обследования с целью ранней диагностики когнитивных нарушений еще до возникновения социально-бытовой дезадаптации. Для объективизации когнитивных расстройств у больных с АГ рекомендуется использовать такие нейропсихологические тесты, как MMSE, FAB, шкалу Хачинского, шкалу деменции Маттиса, тест рисования часов, тестирование вербальной и невербальной памяти.

## CLINIC AND DIAGNOSTICS COGNITIVITY INFRINGEMENTS AT PATIENTS WITH AN ARTERIAL HYPERTENSION

O.V. Eremina

(Krasnoyarsk State Medical Academy)

In given article results of research cognitivity infringements at patients with an arterial hypertension are submitted. Are allocated qualitative and quantitative neuropsychological differences of the specified types cognitivity infringements at patients with an arterial hypertension. Dependence of expressiveness cognitivity infringements from a stage of an arterial hypertension is determined.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепова А.Н. Постинсультная деменция – основные факторы риска // Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения: сб. тез. – М., 2005. – С.29-30.
2. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. – М., 2005. – С.8-17.
3. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мохов О.И. Артериальная гипертензия и ее коррекция при цереброваскулярных заболеваниях // РМЖ. – 1998. – № 2. – С.8-11.
4. Шнайдер Н.А., Никулина С.Ю. Церебральные осложнения артериальной гипертонии. – Красноярск, 2004. – С.86-97.
5. Kalaria R.N. Overlap between pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia // Alzheimer's Dis. Assoc. Disorders. – 1999. – Vol. 13, № 3. – P.115-123.
6. Sherwin B. Mild cognitive impairment: potential pharmacological treatment options // J. Am. Ger. Soc. – 2000. – Vol. 48, № 4. – P.18-36.
7. Skoog I., Aevansson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe // Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia. Second edition – London, New York: Martin Dunitz, 2004. – P.35-48.

© ВОЙЦЕХОВСКИЙ В.В., ЛАНДЫШЕВ Ю.С., ЕСЕНИН В.В., СКРИПКИНА Н.С., ЕСЕНИНА Т.В. – 2007

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ В-КЛЕТОЧНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, В.В. Есенин, Н.С. Скрипкина, Т.В. Есенина

(Амурская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. В.А. Доровских, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Ландышев; Амурская областная клиническая больница, гл. врач – В.А. Лысенко, гематологическое отделение, зав. – Н.С. Скрипкина)

**Резюме.** Проведен анализ заболеваемости В-клеточным хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в Амурской области. Обследовано 228 больных ХЛЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете Амурской областной консультативной поликлиники в 1993-2005 гг. ХЛЛ занимает второе место в структуре гемобластозов среди всего населения области (18%) и первое место среди взрослого населения (22%). По заболеваемости среди гемобластозов ХЛЛ находится на втором месте, среднегодовой показатель заболеваемости составляет 2 на 100000 населения. Наиболее часто встречаются прогрессирующая, опухолевая, доброкачественная, селезеночная формы заболевания. Проанализированы данные об эффективности лечения и продолжительности жизни, больных с различными формами ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, диагностика, лечение.



Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, её субстрат составляют преимущественно зрелые лимфоциты [2]. В подавляющем большинстве случаев эти лимфоциты имеют В-фенотип [1,2,3]. Спецификой патогенеза гемобластоза, наряду с ростом числа лейкоцитов в периферической крови и увеличением размеров лимфоузлов, селезенки, печени является выраженная, не свойственная в такой степени другим опухолям, инфекционность больных, наличие гемолитических анемий, тромбоцитопений, глубоких гранулоцитопений [2].

Имеются расовые и национальные отличия в частоте заболеваемости данным гемобластозом. ХЛЛ наиболее распространенный вид лейкоза в странах Европы и Северной Америки [2]. Ежегодная заболеваемость ХЛЛ в этих странах составляет 3-3,5 на 100000 населения, а среди лиц старше 65 лет – до 20 на 100000 [6]. Очень редко ХЛЛ встречается в Японии, Китае, у представителей тюркских народностей [2]. Около 70% больных заболевают между 50 и 70 годами, средний возраст к началу заболевания составляет 55 лет [1]. ХЛЛ является самой частой формой лейкоза у кровных родственников как по вертикальной, так и по горизонтальной линиям [1,2]. Темпы развития болезни при ХЛЛ колеблются в широких пределах. Продолжительность жизни при разных формах различная, от нескольких месяцев до 2-3 десятилетий [3,4,7].

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей В-клеточного ХЛЛ в Амурской области, а так же анализ эффективности лечения и продолжительности жизни больных с различными формами ХЛЛ.

#### Материалы и методы

Обследовано 228 больных В-клеточным ХЛЛ, находившихся на учете в гематологическом кабинете Амурской областной консультативной поликлиники в 1993-2005 гг. При диагностике В-клеточного ХЛЛ использовали данные клинического осмотра, гемограммы, миелограммы, трепанобиоптата подвздошной кости, стандартный иммунофенотип (CD5, CD19, CD20, CD22, CD23). Статистические расчеты проводились с помощью программного пакета «Statistic 6,0» («StatSoft»). Продолжительность жизни больных оценивалась по методу Kaplan-Meier.

#### Результаты и обсуждение

По распространенности В-клеточный ХЛЛ в Амурской области находится на втором месте среди гемобластозов (18%), уступая только острым лейкозам. Забо-

леваемость ХЛЛ на протяжении 13 лет остается стабильной, нет тенденции к её уменьшению или увеличению. Среднегодовая заболеваемость этим лейкозом в Амурской области составляет 2 на 100000 населения (табл. 1).

Но если рассматривать структуру гемобластозов среди взрослого населения области, то ХЛЛ находится на первом месте – 22%, от всех гемобластозов, превышая распространенность всех других острых и хронических лейкозов. В структуре лимфопролиферативных опухо-

Таблица 2

#### Распределение больных ХЛЛ в зависимости от возраста, в котором диагностировано заболевание

Возраст, лет	Количество больных	
	n	%
До 40	5	2,2
40 – 49	38	16,7
50 – 59	74	32,4
60 – 69	62	27,2
70 – 79	44	19,3
80 и более	5	2,2
Всего	228	100

лей ХЛЛ находится на первом месте. Заболеваемость ХЛЛ выявляется преимущественно в возрастной группе 50-70 лет (табл. 2). Средний возраст больных на момент выявления заболевания составил  $58,5 \pm 5,2$  года. Анализ больных ХЛЛ в зависимости от пола выявил незначительное преобладание мужчин над женщинами (54 и 46% соответственно).

Таблица 3

#### Распределение больных ХЛЛ по формам заболевания (1993-2005 гг.)

Формы ХЛЛ	Количество больных	
	n	%
Прогрессирующая	94	41,2
Опухолевая	54	23,8
Доброкачественная	48	21
Селезеночная	21	9,3
Абдоминальная	7	3
Костномозговая	3	1,3
Пролимфоцитарная	1	0,4

В России преимущественно пользуются классификацией опухолей лимфатической системы, предложенной А.И. Воробьевым и соавт. (1985-2000 гг.) [2]. В классификации 2000 г. ХЛЛ подразделяется на 7 форм, что позволяет проводить дифференцированную терапию гемобластоза. В Амурской области наиболее часто встречаются прогрессирующая (классическая), опухолевая, доброкачественная, селезеночная формы ХЛЛ. Остальные формы этого гемобластоза встречаются редко (табл. 3).

Доброкачественную форму ХЛЛ констатировали при наличии невысокого лейкоцитоза, не имевшего тенденцию к увеличению, как минимум, в течение 3 лет от первого анализа крови с лейкоцитозом, отсутствии анемии, тромбоци-

#### Структура гемобластозов в Амурской области (1993-2005 гг.)

Нозологическая единица	Показатели		Среднегодовой показатель заболеваемости на 100000 населения
	абс., чел.	отн., %	
Острые лейкозы	364	29	3,2
Хронический лимфолейкоз	228	18	2,0
Лимфогранулематоз	160	12,7	1,6
Неходжкинские лимфомы	125	9,9	1,5
Множественная миелома	123	9,8	1,4
Истинная полицитемия	99	7,9	1,1
Хронический миелолейкоз	95	7,5	1,0
Сублейкемический миелоз	58	4,6	0,7
Волосатоклеточный лейкоз	5	0,32	0,03
Хронический мегакариоцитарный лейкоз	3	0,2	0,02
Болезнь Вальденстрема	1	0,08	0,01
Всего	1261	100	12,56

Таблица 1

топении. Допускалось наличие лимфоузлов мягкоэластической консистенции не более 2 см в диаметре, не увеличивающихся в размерах в течение 3 лет. Курсовая цитостатическая терапия этим больным, на момент постановки диагноза, не назначалась. За ними велось динамическое наблюдение, иногда назначалась первично-сдерживающая терапия хлорбутином (лейкераном). Продолжительность жизни больных с доброкачественной формой ХЛЛ составляла 1,5-2 десятилетия и более. У этих больных длительное удавалось воздерживаться от назначения курсовой цитостатической терапии. Однако у 70% больных к 10 году наблюдения отмечалась прогрессия заболевания и со временем назначалась специфическая терапия.

Прогрессирующая (классическая) форма диагностирована у 41,2% больных. У них отмечался прогрессирующий рост лейкоцитоза менее чем за год. Прогрессирующий рост количества лейкоцитов у этих больных являлся основным проявлением заболевания. Лимфоузлы были увеличены незначительно, мягкоэластической, тестоватой консистенции. Селезенка, в большинстве случаев, в начале заболевания пальпаторно не определялась, в дальнейшем её размеры увеличивались. При прогрессирующей форме ХЛЛ назначалась курсовая терапия хлорбутином (лейкераном) в дозе от 4 до 10 мг в сутки. При снижении лейкоцитоза до  $50 \cdot 10^9/\text{л}$  переходили на поддерживающую терапию хлорбутином (лейкераном). Медиана выживаемости больных прогрессирующей формой ХЛЛ составила 94 месяца.

Опухолевая форма отмечена у 23,8% больных. Характерны очень большие образующие плотные конгломераты лимфоузлы. Лимфаденопатия генерализованная, увеличены как периферические, так и медиастинальные, внутрибрюшинные, забрюшинные группы лимфоузлов. Часто были значительно увеличены печень и селезенка. При этом отмечалось несоответствие между увеличением лимфоузлов и лейкоцитозом. У больных опухолевой формой ХЛЛ редко имел место высокий лейкоцитоз. Лечение таких больных начиналось с монотерапии циклофосфаном. В дальнейшем, если отмечался положительный эффект, переходили на поддерживающую терапию этим препаратом. Если эффекта не было, переходили на программы полихимиотерапии — СР, СОР, СНОР, САР. Проведение этих программ (обычно 6-8 курсов) позволяло в большинстве случаев добиться значительного сокращения увеличенных лимфоузлов. При стабилизации процесса переходили на поддерживающую терапию циклофосфаном. В качестве альтернативы вышеперечисленным протоколам больным опухолевой формой ХЛЛ проводилась терапия флударабином, как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками (циклофосфаном, митоксантроном). Последнее время для лечения больных опухолевой формой ХЛЛ мы используем флударабин (препарат Флудара) в таблетках в качестве монотерапии в дозе  $40 \text{ мг}/\text{м}^2$  в течение 5 дней или в сочетании с циклофосфамидом ( $30 \text{ мг}/\text{м}^2$  флударабина в таблетках и  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  циклофосфамида) в течение 5 дней. Курсы повторяются каждые 28 дней, до достижения ремиссии (но не более 6 курсов). Лечение с использованием флударабина (как для внутривенного введения, так и в таблетках) оказалось более эффективным. У большинства больных удалось добиться полной или частичной ре-

миссии заболевания. Медиана выживаемости больных с опухолевой формой ХЛЛ, леченых без использования флударабина, составила 59 месяцев. Часто отмечалась трансформация в лимфосаркому. Поскольку лечение с использованием флударабина мы проводим в течение нескольких последних лет, медиана общей выживаемости в этой когорте еще не достигнута.

Селезеночную форму констатировали, если в динамике наблюдался преимущественный рост селезенки при отсутствии существенного увеличения лимфоузлов, и различном лейкоцитозе. Важную роль в терапии селезеночной формы отводили спленэктомии и лучевому лечению. Медиана выживаемости больных с селезеночной формой составила 61 месяц.

Абдоминальную форму диагностировали при преимущественном значительном увеличении абдоминальных лимфоузлов, которые пальпировались через переднюю брюшную стенку в виде конгломератов. Периферические лимфоузлы и селезенка были увеличены незначительно. Лечение абдоминальной формы проводилось аналогично лечению опухолевой формы.

Костномозговая и пролимфоцитарная формы ХЛЛ встречались очень редко. Заболевание в этих случаях протекало злокачественно, сопровождалось глубокой анемией и тромбоцитопенией, быстро наступал летальный исход.

На продолжительность жизни в первую очередь влияла стадия заболевания, в которой диагностирован гемобластоз. Больные у которых ХЛЛ был диагностирован в 0-I стадиях по классификации Rai или в стадии A по классификации Binet имели значительно большую продолжительность жизни, чем больные со II-IV (B, C) стадиями на момент выявления заболевания. Медиана выживаемости больных, ХЛЛ у которых был выявлен в 0 стадии по Rai, составила 235 месяцев. Значительная гетерогенность по продолжительности жизни наблюдалась у больных в I и II стадиях (медиана выживаемости 125 и 69 месяцев соответственно). Медиана выживаемости больных в III стадии составила 50 месяцев, в IV — 36 месяцев.

Значительно более низкую выживаемость имели больные, у которых на момент диагностики заболевания определялась высокая экспрессия маркера CD38. У большинства таких больных имело место быстро прогрессирующее течение ХЛЛ.

Инфекционные осложнения наблюдались у 85% больных ХЛЛ. Наиболее часто отмечались заболевания дыхательных путей (пневмония, трахеиты, бронхиты, плевриты и т. д.) — 67,4%, реже Herpes zoster — 16,3%, абсцессы, флегмоны, септикопиемия — 5,3%, рожистое воспаление — 5,3%; микозы — 5,7%. Особенностью ХЛЛ в Амурской области является значительно меньшее количество больных, у которых заболевание осложнилось аутоиммунной гемолитической анемией (13 (5,5%) — от общего количества больных ХЛЛ). В среднем, по данным литературы, этот показатель составляет 10-25% [1].

Терминальная стадия ХЛЛ чаще проявлялась какексией, трансформацией в лимфосаркому, «пролимфоцитарный криз» отмечен только у двух больных, «бластный криз» ХЛЛ в нашем исследовании зарегистрирован не был. В подавляющем большинстве случаев непосредственной причиной смерти этих больных явля-

ются бронхолегочные осложнения гемобластоза – пневмонии, плевриты (59,9%). В 23,8% случаев летальный исход наступил вследствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь). Другие непосредственные причины смерти больных ХЛЛ встречались редко.

Таким образом, В-клеточный хронический лимфолейкоз является одним из самых распространенных гемобластозов в Амурской области. Он занимает второе место в структуре гемобластозов среди всего населения области и первое место среди взрослого населения. По заболеваемости среди гемобластозов В-клеточный ХЛЛ находится на втором месте. Среднегодовой показатель

заболеваемости этим лейкозом составляет 2 на 100000 населения. Наиболее часто встречаются прогрессирующая, опухолевая, доброкачественная, селезеночная формы ХЛЛ. Остальные формы гемобластоза встречаются редко. Продолжительность жизни больных ХЛЛ, зависит в первую очередь от стадии на момент выявления заболевания. Больные, у которых ХЛЛ выявлен в 0-I стадиях (по классификации Rai) имели значительно большую продолжительность жизни, чем больные, диагноз которым был выставлен во II-IV стадиях. Среди непосредственных причин смерти больных ХЛЛ преобладают заболевания дыхательной системы (пневмонии, плевриты) – 59,9% и сердечно-сосудистой системы – 23,8%.

## SAME ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF B-CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

V.V. Voitsekhovskiy, Yu.S. Landishev, V.V. Esenin, N. S. Skripkina, T.V. Esenina  
(Amur State Medical Academy, Amur Regional Clinical Hospital)

228 patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia (B-CLL) in the Amur Regional Clinical Hospital were examined in the period of 1993 – 2005. CLL takes the second place in the structure of hemoblastosis in the population in the Amur Region (18%) and the first place in the adult (22%). The level of morbidity of CLL is 2 in 100000 per year. The progressive, tumorous, benign and spleen forms were identified more often than other forms. The data about efficiency of treatment of patients, life duration with different forms of B-CLL are analysed.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Хронический лимфолейкоз // Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С.376-393.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Изд. 3. В 3-х т.: Т. 2 – М.: Ньюдиамед, 2003. – 277 с.
3. Никитин Е.А., Лорие Ю.Ю., Меликян А.Л. и др. Факторы неблагоприятного прогноза у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом: Ретроспективный анализ 206 случаев // Тер. арх. – 2003. – № 7 – С.38-47.
4. Рукавицын О.А., Поп В.П. Хронические лейкозы. – М.: БИНОМ, 2004. – 240 с.
5. Binet J.L., Auger A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. – 1981. – Vol. 48. – P.198-206.
6. Linet M.S., Blattner W.A. Chronic Lymphocyte Leukemia. – Switz., 1988. – P.11-15.
7. Montserrat E. Chronic Lymphoproliferative disorders // Curr. Opin. Oncol. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P.34-41.
8. Rai K.R., Savitsky A., Crenkite E.P. et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia // Blood. – 1975. – Vol. 46. – P.219-234.

© ГЕВОРКЯН А.А., ХАЗАРЯН А.Э. – 2007

## ОБ ИЗУЧЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПРИЧИН, ПРИВОДЯЩИХ К ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВЫМ ДЕФЕКТАМ

А.А. Геворкян, А.Э. Хазарян

(Московский медико-стоматологический университет, ректор – д.м.н., проф. Н.Д. Ющук)

**Резюме.** В работе представлены обобщенные сведения из разных источников о распространенности причин, приводящих к челюстно-лицевым дефектам. Показано, что отсутствие единой системы учета данных причин приводит к проблемам в организации лечебно-профилактической помощи больным с данной патологией.

**Ключевые слова:** челюстно-лицевые дефекты, причины, организация лечебно-профилактической деятельности.

Актуальной проблемой современной стоматологии является лечение и реабилитация больных с челюстно-лицевыми дефектами. Значимость данной проблемы особенно возрастает в последние годы в связи с увеличением числа травм и других внешних причин, повышения уровней онкологической заболеваемости населения.

Антропогенные и природные катастрофы, повышение социальной напряженности, непрекращающиеся локальные войны привели к возрастанию числа травм и ранений челюстно-лицевой области. Из общего числа пострадавших с травмой данной локализации изолированные повреждения мягких тканей составляют 9,9-13,5%, с повреждением костей лицевого скелета – от 80,5 до 88,2% [5]. По данным Д.Ю. Мадай (2004) среди пострадавших преобладают мужчин (72,3%) в наи-

более трудоспособном возрасте от 20 до 50 лет (73,9%), что подчёркивает социально-экономическую значимость проблемы. Частота огнестрельных ранений лица в военное время составляет 5,19-10,7%, из них на долю пулевых приходится 25%. В 68,3% случаев они сопровождаются многооскольчатыми переломами, у 25,6% пострадавших остаются изъяны костных структур и мягких тканей. Новые образцы стрелкового оружия обладают большим повреждающим действием, и как следствие, в современных условиях возрастанием степени тяжести ранений с наличием обширных костных повреждений, увеличением зон первичного некроза и количества вторичных ранящих элементов. Так же отмечается увеличение мирной огнестрельной травмы, связанной с ухудшением криминогенной обстановки и вероятностью проведения террористических актов [7,10].

Актуальность проблемы ортопедического лечения посттравматических дефектов и деформаций челюстно-лицевой области обусловлена тем, что в нашей стране практически отсутствует упорядоченная система специализированной помощи данным больным. Из нейрохирургического стационара, куда эти больные попадают из-за доминирующей по тяжести патологии, они нередко выходят с тяжелыми функциональными, эстетическими нарушениями и по прошествии еще некоторого времени, как правило, обращаются в клинику челюстно-лицевой хирургии, когда репонировать костные фрагменты чрезвычайно трудно из-за омололости поверхностей излома, потери части костной ткани в результате воспалительного процесса или неадекватной первичной хирургической обработки [2,3].

Кроме того, ухудшение экологической обстановки способствовало увеличению числа онкологических заболеваний. В Европейской части России заболеваемость злокачественными опухолями ротовой полости на сто тысяч населения составляет 1,3-2,7. В странах Средней Азии это число увеличивается до 4,3. В целом по РФ заболеваемость злокачественными опухолями полости рта составляет 2-4% от общего числа злокачественных опухолей человека. Злокачественные опухоли верхней челюсти встречаются в три раза чаще, чем нижней [1].

Анатомические особенности органов головы и шеи являются причиной того, что иногда даже небольшие по объему опухолевые процессы вынуждают хирургов проводить тяжелые деструктивные вмешательства. Специализированное лечение 60-70% больных со злокачественными опухолями челюстно-лицевой области начинают уже в III-IV стадии заболевания. Таким больным выполняются комбинированные расширенные операции, включающие резекцию тканей в пределах не менее трех анатомических областей в сочетании с радикальной операцией на регионарных лимфатических узлах шеи.

При новообразованиях языка и дна полости рта, соответственно в 13% и 38% случаев, во время операции необходимо выполнение резекции нижней челюсти [8,12,13]. При оперативном лечении распространенного рака верхней челюсти образуется обширный дефект твердого и мягкого неба, альвеолярного отростка и тела челюстных костей, мягких тканей, сопровождающийся тяжелыми функциональными нарушениями [6,9].

Отдельную группу составляют больные с дефектами нёба, которые могут быть как врожденного, так и приобретенного генеза. Первые являются следствием несращения его тканей в процессе эмбриогенеза, вторые возникают в результате ранее проведенных оперативных вмешательств по поводу врожденных расщелин, опухолевых состояний, травматических повреждений огнестрельного и неогнестрельного происхождения, исходом остеомиелита нёбных отростков верхних челюстей и/или горизонтальных пластинок нёбных костей, специфических заболеваний.

Частота случаев рождения детей с врожденными расщелинами нёба варьируется от 1 на 300 до 1 на 2000 новорожденных. Согласно результатам исследований С.В. Беляковой с соавт. (1996), среди всех врожденных пороков развития расщелина верхней губы и нёба состав-

ляет 1,6-3,6% [4]. Статистические исследования, проведенные в течение последних лет, свидетельствуют о тенденции стабильного роста их числа.

Проблема хирургического лечения больных, требующих реконструктивно-восстановительных операций, в настоящее время успешно решается. Однако, вопросы последующей ортопедической реабилитации таких больных на всём протяжении развития отечественной и зарубежной стоматологии остаются достаточно сложными, а ответы на них противоречивыми. После оперативных вмешательств в полости рта возникают сложные клинические ситуации, требующие после себя замещения имеющихся или образовавшихся дефектов зубных рядов, а в ряде случаев челюстных костей. Обширная площадь дефекта с уменьшением костного протезного ложа и дефицитом слизистой оболочки, наличие в области регенерата толстого слоя рубцово-изменённых тканей являются сложной проблемой для последующего ортопедического лечения [11].

Многоэтапность, сложность и низкая эффективность восстановительной хирургии дефектов и деформаций челюстно-лицевой области, особенно среднефасциальной зоны и их размеры, частое возникновение послеоперационных изъянов после уранопластик, плохие условия для заживления операционных ран после лучевой терапии злокачественных новообразований, сопутствующие заболевания внутренних органов, отказ больных от продолжительного хирургического лечения нередко диктуют необходимость применения основными и завершающими ортопедические мероприятия, позволяющие в значительной степени устранить эстетические и функциональные нарушения.

Ортопедическое лечение больных с обширными дефектами верхней и нижней челюсти представляет собой трудную задачу. В настоящее время используются зубочелюстные протезы и протезы-обтураторы различных видов, замещающие дефекты зубных рядов, отсутствующие костные структуры и разобщающие полость рта с верхнечелюстной пазухой или полостью носа. Вместе с тем, следует отметить, что в литературе недостаточно освещены особенности ортопедического лечения больных с врожденными расщелинами губы и нёба, дефектами и деформациями зубных рядов, а описанные технологии не отвечают современным требованиям. Результаты протезирования не всегда удовлетворяют больных и клиницистов, так как предлагаемые конструкции и технологии их изготовления далеки от совершенства.

Представленный выше перечень проблем диктует необходимость в разработке подходов к совершенствованию оказания лечебной и реабилитационной помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами. Не смотря на значительное развитие технологий ортопедического лечения, проблемы организации специализированной помощи данным контингентам остаются чрезвычайно актуальными. Нерешенность данных проблем во многом определяется и отсутствием данных о потребности в данном виде помощи. Последние должны в основу разработки организационных схем и структур оказания специализированной помощи больным с челюстно-лицевыми дефектами.

Традиционно данные о потребности в лечебно-профилактической помощи получают в результате поста-

новки официального государственного статистического учета заболеваний. В отношении регистрации случаев, приводящих к челюстно-лицевым дефектам, проблема осложняется несколькими причинами: разными источниками сведений, наличием ведомственной «закрытой» информации, отсутствием в статистических отчетных формах специальных разделов. Даже если собственно причина, приводящая к челюстно-лицевому дефекту, регистрируется, то факт наличия дефекта практически не фиксируется. Это приводит к тому, что объективными данными стоматологическая служба не располагает. Это в конечном итоге и приводит к множеству организационных проблем.

профилактических учреждениях различного профиля. Интегрировать данную информацию для учреждений стоматологического профиля на практике не представляется возможным из-за разрозненности источников. Данные специальных исследований распространенности причин, приводящих к челюстно-лицевым дефектам, практически отсутствуют, а ведомственная информация (о ранениях и травмах в военных условиях) носит закрытый характер.

Все это в значительной степени затрудняет вопросы планирования деятельности учреждений стоматологического профиля в части ортопедического лечения и реабилитации больных с челюстно-лицевыми дефекта-



Схема 1. Источники изучения распространенности причин, приводящих к челюстно-лицевым дефектам.

На схеме 1 представлены источники информации, о причинах челюстно-лицевых дефектах.

Как видно из схемы, нами выделены основные источник информации, которая собирается в лечебно-

ми. Решение данной проблемы позволит совершенствовать систему оказания специализированной помощи данным категориям больных.

## STUDY OF CAUSES, LEADING TO MAXILLOFACIAL DEFECTS

A.A. Gevorkjan, A.E. Harazjan  
(Moscow Medical-Stomatological University)

In the article is presented the generalized data on spreading the causes, leading to maxillofacial defects, taken from various sources. It is shown, that absence of united system of the account of the given reasons results in problems in the organization of the treatment-and-prophylactic help to the patient with the given pathology.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Двойрин В.В., Трапезников Н.Н. Статистика злокачественных новообразований в России и некоторых других странах СНГ 1980-1991 гг. — М., 1993. — 299 с.
2. Бажанов Н.Н., Тер-Асатуров Г.П., Шалунов А.-С.З. Использование компьютерных технологий в восстановительной и реконструктивной хирургии опорных тканей лица // Стоматология. — 2000. — № 1. — С.39-41.
3. Безруков В.М., Брусов А.Б., Чучков В.М. Эктопротезы

4. Белякова С.В., Фролова Л.Е. Врожденные пороки развития лица и челюстей: заболеваемость, смертность, факторы риска // Стоматология. — 1995. — № 5. — С.72-75.
5. Кабаков Б.Д., Малышев В.А. Переломы челюстей. — М.; Медицина, 1981. — 176 с.
6. Матякин Е.Г., Неробеев А.И., Азизян Р.И. Комбиниро-

- ванная пластика при опухолях головы и шеи // *Стоматология*. — 1996. — № 1. — С.45-48.
7. *Могильницкий Г.Л., Иващенко Н.И.* Оказание медицинской помощи раненым с огнестрельными переломами нижней челюсти // *Сб. Травмы челюстно-лицевой области*. — М., 2001. — С.113-117.
  8. *Неробеев А.И.* Восстановление мягких тканей головы и шеи артериализированными кожными лоскутами. — М.: Медицина, 1988. — 272 с.
  9. *Пачес А.И.* Опухоли головы и шеи. — М.: Медицина, 1983. — 415 с.
  10. *Прохватилев Г.И., Асфендияров Д.Д.* Особенности огнестрельных ран челюстно-лицевой области, нанесенных из современного стрелкового оружия // *Актуаль-*

- ные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии // *Сб. научн. трудов всеармейской научно-практ. конф. стоматологов, посвященной 75-летию основания кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ВМедА им С.М. Кирова*. — СПб., 2004. — С.141-142.
11. *Трезубов В.Н.* Протезирование после операций на челюстях // *Сб. научных трудов «Современные проблемы стоматологии»*. — М., 1999. — С.235-236.
  12. *Brown J.S.* T2 tongue reconstruction of the surgical defect // *5-th Int. Congress for Oral Cancer (Lectures)*. — Paris, 1993. — P.14-20.
  13. *Shah J.P.* Surgical advances, increasing role of multidisciplinary management // *Oral Diseases*. — 1997. — Vol. 3. — P. 9.

© СЛЕСАРЕНКО С.С., МЕЩЕРЯКОВ В.Л., АМИРОВ Э.В. — 2007

## СПОСОБ ДООПЕРАЦИОННОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.С. Слесаренко, В.Л. Мещеряков, Э.В. Амиров

(Саратовский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. П.В. Глыбочко, кафедра факультетской хирургии лечебного факультета, зав. — д.м.н., проф. А.С. Слесаренко)

**Резюме.** Тонкоигольная аспирационная биопсия часто не позволяет выявить дифференцированные формы рака щитовидной железы. Разработанное нами устройство для пункционной биопсии щитовидной железы предназначено для проведения гистологического исследования. Оно малотравматично, предотвращает появление неинформативных мазков и имеет диагностическое преимущество перед традиционной тонкоигольной аспирационной биопсией.  
**Ключевые слова:** пункционная биопсия щитовидной железы, гистологическое исследование, дифференциальная диагностика.

Проблема узловой тиреоидной патологии сохраняет ряд актуальных вопросов, одним из которых является дооперационная дифференциальная диагностика. Поскольку клинические признаки не позволяют достоверно дифференцировать доброкачественные поражения и дифференцированные формы злокачественных опухолей щитовидной железы (ШЖ) [4,6], основным критерием остается результат тонкоигольной аспирационной биопсии. С появлением УЗИ-контролируемой тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) дооперационная верификация диагноза значительно улучшилась, однако точность исследования в большинстве клиник России не превышает 79,2% [2,3,5,7,8].

С целью получения материала для гистологического исследования необходимо проводить трепанбиопсию. Наряду с неоспоримым диагностическим преимуществом данного метода диагностики перед ТАБ имеется и ряд недостатков. К ним относится достаточная сложность манипуляции, необходимость в местной анестезии, высокий риск повреждения сосудов с последующим кровотечением. Кроме вышеуказанного, большой диаметр иглы влечет за собой недостаточную абластичность при исследовании раковых узлов щитовидной железы. Данные причины повлекли за собой достаточно редкое использование трепанбиопсии в настоящее время, что, несомненно, привело к снижению дооперационной диагностики рака щитовидной железы.

Целью настоящей работы явилась разработка методики морфологического исследования ткани узла щитовидной железы, сочетающей высокую точность и малую травматичность.

### Материал и методы

С 2006 г. для проведения морфологического исследования до операции нами используется устройство для пункционной биопсии, разработанное в клинике факультетской хирургии Саратовского государственного медицинс-

кого университета. Данное устройство содержит инъекционную иглу, и отличается тем, что внутри нее расположена вторая инъекционная игла с мандреном, на боковой поверхности которой выполнено трапециевидное отверстие (рис. 1).

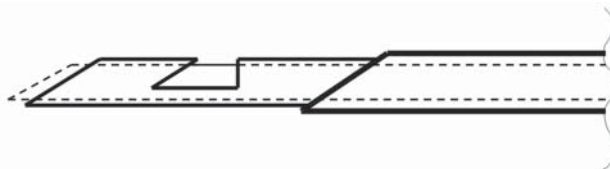


Рис. 1. Устройство для пункционной биопсии щитовидной железы.

Устройство функционирует следующим образом. С целью получения материала шприцевая игла диаметром 1,1 мм, содержащая внутри себя инъекционную иглу с мандреном, подводится под ультразвуковым контролем к узлу щитовидной железы, требующему морфологического исследования. Мандрен вытягивается на расстояние, превышающее диаметр узла, после чего в узел продвигается внутренняя игла диаметром 0,9 мм, имеющая специально выполненный вырез на боковой поверхности. Данная игла перемещается в узел путем поступательного и кругового движений, после чего извлекается через наружную иглу. При этом вырез захватывает ткань узла.

Данная процедура может выполняться многократно без извлечения наружной иглы, что позволяет из одного вкола брать ткани различных участков узла. Использование мандрена предотвращает попадание в иглу инородных тканей, он также впоследствии применяется для извлечения из иглы пунктата. Последний на предметном стекле подвергается цитологическому исследованию. При достаточной плотности ткани узла пунктат может быть подвергнут гистологическому исследованию. Такое исследование, названное нами двухигольным морфологическим (ДМИ), произведено у 32 больных.

### Результаты и обсуждение

Отдельно оценивалась диагностическая точность двухигольного морфологического исследования в сравнении с ТАБ. ДМИ проведено у 32 больных. Материал, полученный в 11 случаях, мы посчитали достаточным как для цитологического, так и для гистологического

исследований. Однако, гистологический диагноз был сформулирован лишь в 6 случаях. При гистологическом исследовании в 3 случаях был обнаружен папиллярный рак щитовидной железы, в 2 – фолликулярная аденома и в 1 случае – аутоиммунный тиреоидит. Больные с опухолевым поражением были оперированы, при гистологическом исследовании удаленного препарата диагноз был подтвержден во всех 5 случаях. Остальные 5 биоптатов оказались недостаточными. При их цитологическом исследовании во всех случаях были обнаружены признаки коллоидного зоба.

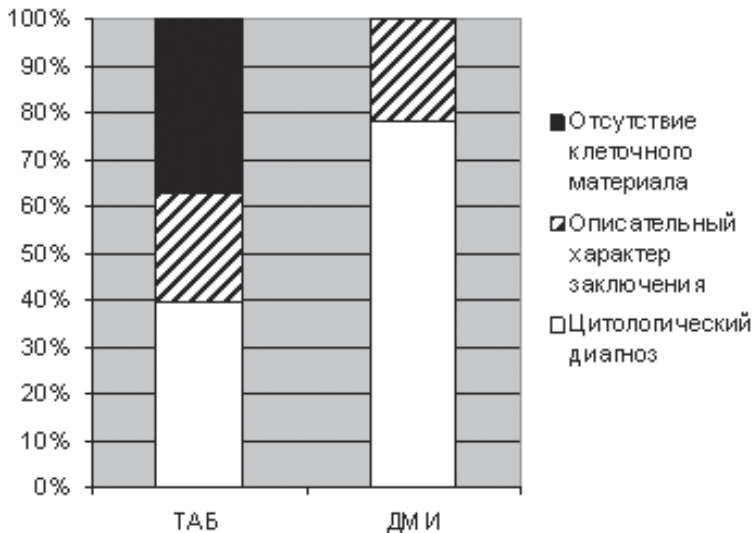


Рис. 2. Сравнительная характеристика ТАБ и ДМИ.

Из 25 больных, у которых после ДМИ получен цитологический диагноз, были оперированы 20. В остальных 5 случаях от оперативного лечения воздержались, в связи с обнаружением коллоидного зоба (3) и аутоиммунного тиреоидита (2) без показаний к операции.

Совпадение диагнозов получено в 19 из 20 (95%) случаев. Ошибка в одном из них связана с наличием микрокарциномы, занимающей 2 поля зрения микроскопа, ткань которой не попала в пунктат. При этом патологический процесс в остальной ткани органа (коллоидный зоб) был диагностирован правильно.

Итак, при использовании ДМИ число мазков, не содержащих клеточный материал, удалось свести к нулю. Наряду с этим, достигнуто достоверное ( $p < 0,01$ ) увеличение частоты полноценных цитологических описаний пунктатов, содержащих цитологический диагноз, с 39% до 78,1% (рис. 2). Данный факт особенно важен, поскольку именно такие заключения в настоящее время считаются информативными [1].

Таким образом, двухигольное морфологическое исследование (ДМИ) имеет диагностическое преимущество перед традиционной тонкоигольной биопсией. ДМИ позволяет получить достаточное количество материала для цитологического исследования в 10%, при этом его диагностическая точность – 95%. Количество функционального материала, достаточное для проведения гистологического исследования, получено в 18,8% случаев.

## THE METHOD OF PREOPERATIVE DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF THYROID NODULES

S.S. Slesarenko, V.L. Mescheryakov, E.V. Amirov  
(Saratov State Medical University)

The fine-needle aspiration biopsy frequently does not allow to reveal the differentiated thyroid cancer. The device developed by us for a puncture biopsy of a thyroid gland is intended for hystocytological researches. It is nontraumatic, allows to avoid nondiagnostic cytological smears and has diagnostic advantage before traditional fine-needle aspiration biopsy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ванушко В. Э. Комментарии к европейскому консенсусу по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 8-9.
2. Васютков В. Я., Назаров В. И., Васюткова Л. А. Изменение заболеваемости раком щитовидной железы населения тверской области // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Тез. VIII (X) Росс. симпозиум по хирургич. эндокринологии. – Казань, Москва, 1999. – С. 76-77.
3. Тарасов С. С. Эффективность цитологической диагностики злокачественных опухолей щитовидной железы // Вопросы онкологии. – 1988. – № 4. – С. 468-471.
4. Boyd L.A., Earnhardt R.C., Dunn J.T. et al. Preoperative evaluation and predictive value of fine-needle aspiration and frozen section of thyroid nodules // J. Am. Coll. Surg. – 1998. – Vol. 187, № 5. – P.494-502.
5. Carcangiu M., Zampi G., Pupi A. et al. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy // Cancer. – 1985. – Vol. 55, № 4. – P.805-828.
6. Neale M.L., Delbridge L., Reeve T.S., Poole A.G. The value of frozen section examination in planning surgery for follicular thyroid neoplasms // Aust. N.Z.J. Surg. – 1996. – Vol. 63, № 8. – P.610-613.
7. Oertel Y.C. Fine-needle aspiration and the diagnosis of thyroid cancer // Endocr. Metab. Clin. North Am. – 1996. – Vol. 25, № 1. – P.69-91.
8. Pathwardhan N.A., Cataldo T., Braverman L.E. Surgical management of the patient with papillary cancer // Surg. Clin. North Am. – 1995. – Vol. 75, № 3. – P.449-464.

# ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© СПАСОВА О.О., ДОРЖИЕВА З.В., МОЛОКОВ В.Д., ХАМНУЕВА Л.Ю. – 2007

## РОЛЬ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

О.О. Спасова, З.В. Доржиева, В.Д. Молоков, Л.Ю. Хамнуева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра терапевтической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.Д. Молоков, кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н. Л.Ю. Хамнуева)

**Резюме.** У 174 больных сахарным диабетом 2 типа проведено клиническое исследование тканей пародонта и структуры заболеваний в зависимости от гигиенического состояния полости рта. Проанализирована зависимость гигиенического состояния полости рта и патологии пародонта от уровня гигиенических навыков. Показано, что при неудовлетворительной гигиене полости рта у больных сахарным диабетом 2 типа увеличивается распространенность хронического пародонтита, характеризующаяся агрессивным течением.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, пародонт, гигиена полости рта.

Хронический генерализованный пародонтит встречается у 90-93% больных сахарным диабетом (СД) [1,2,3], который занимает ведущее место среди эндокринных заболеваний. По прогнозам экспертов ВОЗ количество больных СД неуклонно растет и к 2025 году число лиц, страдающих СД, составит около 300 млн. человек.

Доказано, что первопричиной воспаления слизистой десны является микрофлора зубных отложений. Быстрое образование зубных отложений у больных СД обусловлено понижением саливации, увеличением содержания глюкозы в слюне и тем самым созданием благоприятных условий для реализации патогенных свойств микрофлоры зубного налета на фоне снижения реактивности организма [5]. При длительном воздействии на пародонт флорогенных факторов происходят глубокие изменения, составляющие сущность развивающегося пародонтита: нарушается зубодесневое прикрепление, прогрессирует деструкция коллагеновой основы периодонта и кости альвеолярного отростка, что приводит к прогрессирующей потере зубов. По данным ВОЗ (1998), функциональные расстройства зубочелюстной системы, обусловленные потерей зубов вследствие заболеваний пародонта, развиваются в 5-6 раз чаще, чем при осложнениях кариеса.

В связи с этим целью настоящей работы явилось выявление зависимости воспалительного процесса в тканях пародонта от гигиенического состояния полости рта у больных СД 2 типа.

### Материалы и методы

Для изучения гигиены полости рта и состояния пародонта были обследованы больные СД 2 типа на базе эндокринологического отделения Иркутской государственной областной клинической больницы № 1: мужчин – 51 (23%), женщин – 173 (77%). Средний возраст обследуемой группы больных составил – 54,9±9,93 года.

Обследование полости рта проводили с использованием основных и дополнительных методов исследования. Гигиену полости рта у больных СД 2 типа оценивали по гигиеническому индексу (ИГ) Ю.А. Федорова и В.В. Володкиной (1970), для определения состояния пародонта применяли индекс РМА (I. Shour, M. Massler, 1947) в модификации С. Parma (1960), пародонтальный индекс (PI) Rassel (1956), индекс кровоточивости десны по Muhlemann в модификации Cowell (1975).

Обследуемые больные были разделены на две группы. В первую группу (n=93) были включены больные, у кото-

рых ИГ составил от 1,0 до 2,0 баллов, что соответствует хорошему и удовлетворительному уровню гигиены полости рта; вторую (n=81) – больные с ИГ от 2,1 до 5 баллов, что указывало на неудовлетворительный и плохой уровень гигиены.

Критерием для исключения из исследования 50 больных послужило наличие вторичной полной адентии или количество зубов менее 10 в зубном ряду.

Полученные результаты исследования подвергались математической обработке с использованием пакетов статистических программ “STATISTICA-6.0”. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Если распределение исследуемых показателей не подчинялось закону нормального распределения, то использовались непараметрические методы статистического анализа, и обсуждалась медиана вариационных рядов. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивались с помощью критерия  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У больных с СД установлена высокая распространенность заболеваний пародонта – 92,1%. В 1 группе распространенность заболеваний пародонта была ниже, чем во 2ой и составила соответственно 86% и 98,8%. Также в 1 группе отмечалось больше больных со здоровым пародонтом – 13 (14%) и меньше больных с тяжелой формой пародонтита – 7 (7,5%), тогда как во 2 группе напротив со здоровым пародонтом был 1 (1,2%) больной, а с пародонтитом тяжелой степени – 25 (30,9%) (табл. 1).

Анализ заболеваний пародонта показал, что во 2 группе больных интенсивность воспалительных процессов в тканях пародонта была более выражена, чем в 1 группе, что нашло соответствующее отражение в полученных нами данных. Так, медиана индекса кровоточивости составила в 1 и во 2 группе соответственно – 1,2 и 2,2 балла ( $p < 0,0001$ ); РМА – 31,11% и 58,82% ( $p < 0,0001$ ); PI – 1,88 и 3,5 балла ( $p < 0,0001$ ) (табл. 2).

На гигиеническом состоянии полости рта отражались продолжительность и кратность чистки зубов. Так, в 1 группе 38 (40,1%) больных чистят зубы регулярно два раза в день, 50 (53,8%) – регулярно один, иногда два раза в день, тогда как во 2 группе регулярно чистят зубы 2 раза в день 19 (23,5%), один или иногда два раза в день 48 (59,3%) больных. Медиана и среднее значение времени чистки зубов в 1 группе составило 1,0 и 1,6±0,8 мин., во 2 группе – 1,0 и 1,17±0,6 мин.



( $p=0,000098$ ). Не чистят зубы в 1 группе 4 (4,3%), а во 2 – 19 (22,4%) больных.

### Структура заболеваний пародонта в зависимости от уровня гигиены полости рта у больных СД

Группа, чел. (%)	Здоровый пародонт чел. (%)	Генерализованный гингивит чел. (%)	Хронический генерализованный пародонтит, чел. (%)		
			легкая степень	средняя степень	тяжелая степень
1 n=93 (53,5)	13 (14,0)	26 (28)	34 (36,6)	13 (13,9)	7 (7,5)
2 n=81 (46,5)	1 (1,2)	19 (23,5)	21 (25,9)	15 (18,5)	25 (30,9)
p	0,005	0,61	0,18	0,54	0,0001

Примечание: p – значимость различия показателей (критерий  $\chi^2$ ).

На следующем этапе анализа полученных данных проводилось исследование зависимости качества гигиены полости рта от уровня образования больных.

### Состояние пародонта в зависимости от уровня гигиены полости рта у больных СД

Группа, чел.	Время чистки, мин. Ме (Q25-Q75)	Индекс кровоточивости, баллы Ме (Q25-Q75)	PMA, % Ме (Q25-Q75)	PI, баллы Ме (Q25-Q75)
1 n=93	1,0 (1,0-2,0)	1,2 (0,66-2,0)	31,1 (15,94-41,98)	1,9 (0,86-2,89)
2 n=81	1,0 (1,0-1,0)	2,2 (1,7-2,8)	58,8 (38,6-66,67)	3,5 (2,0-4,5)
p	0,000098	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Примечание: p – значимость различия показателей (критерий Манна-Уитни); Ме – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля).

Были сформированы три группы в зависимости от уровня образования. Первую группу составили больные с высшим образованием (n=58), 2 – больные со средне-специальным (n=64), а 3 – больные со средним и неполным средним образованием (n=56).

Половина (50%) больных с высшим и 31% со средне-специальным образованием чистят зубы регулярно 2 раза в день, а 6,9% и 12,5% соответственно не чистят зубы или чистят их редко. Среди больных с более низким уровнем образова-

ния чистят зубы регулярно 2 раза в день лишь 14%, а 19,65% не чистят зубы или чистят их редко.

Выявлено статистически значимое различие в продолжительности чистки зубов у больных в 1 и 3 группах, медиана и среднее значение которых составило 1,0 и 1,6±0,8 мин., 1,0 и 1,2±0,7 мин соответственно ( $p=0,0125$ ), что по всей видимости отразилось на уровне гигиены и интенсивности воспаления тканей пародонта в этих группах. Так, ИГ в 1 и 3 группе составил

2,0 и 2,8 балла соответственно ( $p=0,0062$ ); индекс кровоточивости 1,2 и 2,0 ( $p=0,006$ ) балла. Индексы PMA

Таблица 1

(35,83% и 45,72%); PI (2,69 и 2,72 балла) были также больше в 3 группе, но различия не достигали статистической значимости ( $p=0,18$ ) и ( $p=0,54$ ).

Во 2 группе больных индекс кровоточивости был в 1,5 раза выше, чем в 1 и составил – 1,8 и 1,2 балла соответственно ( $p=0,0317$ ). Показатели времени чистки зубов, ИГ, PMA, PI достоверно не различались.

Значимое различие во времени чистки зубов выявлено между больными 2 и 3 групп ( $p=0,072$ ), что отразилось на показателях ИГ –

Таблица 2

2,0 и 2,8 балла соответственно ( $p=0,016$ ). Индексы PMA, кровоточивости и PI были ниже во 2 группе, чем в 3 группе, но их различия не достигали статистической значимости ( $p=0,29$ ,  $p=0,61$  и  $p=0,24$ ) (табл. 3).

Распространенность заболеваний пародонта была выше в 3 группе и составила 97,6%, а в 1 и 2 – 89,1% и 93,4% соответственно. Распростра-

ненность вторичной полной адентии и частичной адентии (наличие менее 10 зубов в зубном ряду) у больных 3 группы была также выше, чем в 1 и 2, составив 33,3% в 3

Таблица 3

### Состояние пародонта в зависимости от уровня образования у больных СД

Группа, чел.	Время чистки зубов, мин. Ме (Q25-Q75)	ИГ баллы Ме (Q25-Q75)	PMA % Ме (Q25-Q75)	PI баллы Ме (Q25-Q75)	Индекс кровоточивости, баллы Ме (Q25-Q75)
1 n=58	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,3-3,0)	35,83 (24,2-55,1)	2,69 (1,1-4,2)	1,2 (1,0-2,0)
2 n=64	1,0 (1,0-2,0)	2,0 (1,3-3,0)	39,09 (23,3-64,0)	2,25 (1,4-3,6)	1,8 (1,0-2,5)
3 n=56	1,0 (1,0-1,0)	2,8 (2,0-5,0)	45,72 (31,3-58,0)	2,72 (1,7-4,2)	2,0 (1,2-2,5)
P <sub>1-2</sub>	0,4	0,55	0,68	0,66	0,0317
P <sub>1-3</sub>	0,0125	0,0062	0,18	0,54	0,006
P <sub>2-3</sub>	0,072	0,016	0,29	0,24	0,61

Примечание: P – значимость различия показателей (критерий Манна-Уитни); Ме – медиана (в скобках приведены 25 и 75 процентиля).

группе, 15,8% – во 2 и 9,4% – в 1 группе больных. Также в 1 группе было больше больных со здоровым пародонтом – 7(10,9%), чем во 2 – 5(6,6%) и в 3 – 2(2,4%) (табл. 4).

Таким образом, приведенные результаты обследования в группах с различным гигиеническим состоянием полости рта свидетельствуют, что микробный фактор активно реализуется при неудовлетворительном уходе за полостью рта, который на наш взгляд зависит от регулярности, кратности и продолжительности чистки зубов.

Структура заболеваний пародонта в зависимости от уровня образования у больных СД

Группа чел. (%)	Здоровый пародонт чел. (%)	Генерализованный гингивит чел. (%)	Генерализованный пародонтит, чел. (%)			Вторичная адентия, <10 зубов чел. (%)
			легкая степень	средняя степень	тяжелая степень	
1 n=64 (28,6)	7 (10,9)	13 (20,3)	20 (31,3)	5 (7,8)	13 (20,3)	6 (9,4)
2 n=76 (33,9)	5 (6,6)	20 (26,3)	19 (25)	11 (14,4)	9 (11,9)	12 (15,8)
3 n=84 (37,5)	2 (2,4)	12 (14,3)	19 (22,6)	13 (15,5)	10 (11,9)	28 (33,3)
$P_{1-2}$	0,54	0,53	0,53	0,33	0,25	0,38
$P_{1-3}$	0,05	0,45	0,32	0,96	0,24	0,001
$P_{2-3}$	0,36	0,09	0,87	0,25	0,82	0,017

Примечание: p – значимость различия показателей (критерий  $\chi^2$ ).

Степень выполнения этих условий во многом зависит от уровня образованности больного. На фоне снижения реактивности организма у больных СД 2 типа неудовлетворительная гигиена полости рта является усугубляющим фактором более тяжелому течению заболеваний пародонта, ведущим к значительной потере зубов.

На основании вышеизложенного одним из основных моментов ведения больных СД является совместная работа врача-стоматолога и врача-эндокринолога, как в целях широкого и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, так и стоматологического просвещения с последующим обучением гигиене полости рта.

## THE ROLE OF ORAL HYGIENE PRACTICES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

O.O. Spasova, Z.V. Dorgieva, V.D. Molokov, L.Y. Khamnueva  
(Irkutsk State Medical University)

Clinical study was carried out in 174 patients with type 2 diabetes mellitus depending on the hygienic state of the oral cavity. The dependence of hygienic condition of the oral cavity and parodontal pathology on the level of oral hygiene practices was analyzed. It was shown that in a case of poor oral hygiene the distribution of chronic periodontitis characterised by an aggressive course increased in patients with type 2 diabetes mellitus.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Еловикова Т.М.* Лечение поражений пародонта и зубов у больных сахарным диабетом // *Стоматология*. – 1989. – Т. 69, № 4. – С.18-19.
2. *Иванов В.С.* Заболевания пародонта. 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 1998. – 296 с.
3. *Ледов И.И., Фадеев В.В.* Введение в диабетологию. – М.: Берг, 1998. – 220 с.
4. *Грудянов А.И.* Обследование лиц с заболеваниями пародонта // *Пародонтология*. – 1998. – № 3. – С.47.
5. *Орехова Л.Ю., Губаревская В.Л., Оганян Э.С.* Клинические проявления пародонтита у больных при различном состоянии компенсации сахарного диабета // *Ученые записки СПбГМУ*. – 2000. – № 2. – С.137-138.
6. *Wilson T.G.* Обследование пациентов с заболеваниями пародонта // *Квинтэссенция*. – 1994. – Т. 2. – С.47.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

© ЛОНИШАКОВА К.С., АБГАЛДАЕВА Е.А., АЖУНОВА Т.А., УБАШЕЕВ И.О., РАЗУВАЕВАЯ.Г., МОНДОДОЕВА.Г. – 2007

### НЕФРОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОЭКСТРАКТА «НЕФРОФИТ» ПРИ ВВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К.С. Лоншакова, Е.А. Абгалдаева, Т.А. Ажунова, И.О. Убашеев, Я.Г. Разуваева, А.Г. Мондодоев

(Институт Общей и Экспериментальной Биологии СО РАН, г. Улан-Удэ, директор – д.б.н. В.М. Корсунов, отдел биологически активных веществ, зав. – д.м.н., проф. С.М. Николаев)

**Резюме.** Проведено исследование нефрозащитного действия фитоэкстракта «Нефрофит» при токсическом поражении почек, связанном с комбинированным назначением противотуберкулезных препаратов: изониазида, рифампицина

и пипразинамида. Установлено, что «Нефрофит» значительно снижает нефротоксичность туберкулостатиков, обеспечивает выраженный антиоксидантный эффект.

**Ключевые слова:** фитозэкстракт «Нефрофит», нефропатия, нефрозащитное действие.

Актуальность проблемы, вызванной применением противотуберкулезных препаратов (ПТП), обоснована частым развитием осложнений химиотерапии у больных туберкулёзом в процессе их длительного применения [1, 13]. Наиболее часто при этом страдают почки [5]. Так, Р.Б. Черник и В.В. Моторина [14] считают, что поражения печени и почек токсического генеза возникают в 78% случаев у больных туберкулёзом с исходными заболеваниями почек, а в группе больных без патологии мочевыделительной системы – в 53%. Чаще всего развитие токсических реакций со стороны почек связано с комбинированным назначением препаратов: изониазида, рифампицина, пипразинамида [2]. Как известно, биотрансформация большинства лекарственных препаратов в организме сопровождается в ряде случаев образованием свободных радикалов, которые инициируют продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биомембранах [15], угнетением метаболизма лекарственных веществ, что также способствует повышению токсичности препаратов, используемых для лечения туберкулёза [4]. Молекулярнобиологический механизм активации свободнорадикального окисления липидов с дестабилизацией биологических мембран предопределил выбор перспективных растительных препаратов для оптимизации фармакотерапии больных туберкулёзом лёгких. В связи с вышеизложенным было изучено действие фитозэкстракта «Нефрофита», полученного из сбора растительного сырья, при комплексном введении ПТП.

#### Материалы и методы

Эксперименты проведены на крысах линии Вистар обоего пола массой 180–220 г. Туберкулостатическое повреждение почек вызывали внутрижелудочно с 2-х часовым интервалом введения изониазида (50 мг/кг), рифампицина (50 мг/кг) и пипразинамида (1,5 мг/кг) 1 раз в сутки в течение 14 дней [10].

В работе использовали сухой экстракт «Нефрофит», полученный в лаборатории медико-биологических исследований Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. В состав растительного экстракта «Нефрофит» входят следующие компоненты: толокнянка обыкновенная (*Arctostaphylos*

*uva ursi* L.), ортосифон тычиночный (*Orthosiphon stamineus* Benth.), горец птичий (*Polygonum aviculare* L.), десмодиум канадский (*Desmodium canadense* (L.) D.S.). Растительный экстракт «Нефрофит» лабораторные животные получали в дозе 150 мг/кг массы 1 раз в сутки, внутрижелудочно на фоне введения потенциально нефротоксичных лекарственных средств. Препаратом сравнения служил «Канефрон» [3]. Кроме того, в качестве препарата сравнения использовали: 10%

масляный раствор витамина Е ( $\alpha$ -ТФ), который вводили на фоне введения нефротоксичных лекарственных средств 1 раз в день внутрижелудочно в дозе 10 мг/кг в течение 2-х дней.

Контрольным животным вводили дистиллированную воду в эквивалентных количествах в аналогичных условиях.

Для определения функционального состояния почек при их повреждениях, фармакотерапевтической эффективности и механизма нефропротекторного действия «Нефрофита» через 3 и 15 суток от начала эксперимента оценивали депурационную функцию почек по содержанию мочевины и креатинина в сыворотке крови и моче с использованием диагностических наборов реактивов фирмы «Сотма»; содержание белка в моче по Меньшикову [7]; скорости клубочковой фильтрации по Капитаненко, Дочкину [6].

Определяли содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность ферментов антиоксидантной системы (АОЗ). Для оценки состояния (ПОЛ) были использованы хемиллюминиметрический метод и методики определения метаболитов радикальных реакций: диеновых конъюгатов (ДК) ненасыщенных жирных кислот [11] и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [12].

Для патоморфологических исследований почки опытных животных фиксировали в растворе нейтрального формалина и фиксаторе Буэна. Далее ткань почек заливали в целлоидин – парафин и готовили гистологические срезы. Окрашивали их по прописям классических морфологических методов (гематоксилин-эозин, по ван Гизону, Мас-сону, Футу, Шиффа [8]. Микроскопирование гистологических препаратов, проведение морфометрических исследований осуществляли на микроскопе «Motic-2000» со встроенной видеокамерой (Германия).

Полученные в ходе экспериментов цифровые данные статистически обработаны общепринятыми методами для малой выборки с определением средней величины (М) и средней арифметической величины (m). Для оценки достоверности различий между средними значениями выборки использовали t-критерии Стьюдента [9]. Достоверность коэффициентов корреляции и их различий принимали  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При комплексном введении ПТП у белых крыс контрольной группы на 3 сутки отмечалось незначительное повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови. Введение «Нефрофита» выравнивало показатели азотовыделительной функции почек до уровня таковых у интактных животных. В эти же сро-

Таблица 1

**Влияние «Нефрофита» на показатели азотистого обмена, ПОЛ и активность ферментов АОЗ в сыворотке крови и ткани почек белых крыс при введении туберкулостатиков (3 сутки)**

Показатели	Группы животных				
	Интактная	Контрольная (ПТП)	ПТП+ «Нефрофит»	ПТП+ $\alpha$ -ТФ	ПТП+ «Канефрон»
Креатинин, мкмоль/л	62,0±0,77	64,5±2,35	62,25±1,18	61,0±0,37	63,78±0,76
Мочевина, ммоль/л	5,37±0,46	5,62±0,41	5,39±0,59	5,38±0,57	5,45±0,76
ДК, усл.ед.	6,11±0,39	11,45±0,87	8,73±0,52*	8,04±0,89	10,63±1,09
МДА в сыворотке крови, мкмоль/мл мин	11,45±0,83	17,59±1,56	11,53±0,94*	11,14±0,83	15,74±1,26
МДА, в ткани почек нмоль/г	10,30±0,56	16,47±1,52	13,24±1,28	12,97±1,21	16,82±1,56
Каталаза, мккат/л	4,01±0,37	4,2±0,45	7,25±0,66*	4,19±0,39	4,72±0,36

ки исследований в контроле отмечалась выраженная индукция ПОЛ и компенсаторное увеличение каталитической активности (табл. 1). Так, концентрации ДК и МДА крови и ткани почек контрольных животных возрастали по сравнению с показателями у интактных крыс в сыворотке крови в 1,9; 1,5 и 1,6 раза соответственно.

«Нефрофит» оказывал антиоксидантное действие при нефропатии, вызванной введением ПТП, о чём свидетельствовало достоверное снижение уровня накопления ДК и МДА по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Одновременно повышался уровень каталазы.

Препарат сравнения «Канефрон» уступал по действию испытуемому фитоэкстракту. Оценивая антиоксидантную активность  $\alpha$ -ТФ на фоне введения ПТП и «Канефрона» практически не выявили каких-либо отклонений от уровней концентраций ДК и МДА в сыворотке крови и почках по сравнению с показателями у крыс, получавших «Нефрофит». Вместе с тем,  $\alpha$ -ТФ не влиял на активность ферментов АОЗ в сыворотке крови белых крыс, которым вводили ПТП.

Курсовое введение ПТП вызывало у лабораторных животных на 15 сутки исследования умеренное возрастание концентрации креатинина и мочевины в 1,2 и 1,3 раза; уровень протеинурии – на 50%; диурез увеличивался в 1,5 раза, а СКФ снижалась на 46% по сравнению с данными у интактных крыс (табл. 2).

Влияние «Нефрофита» на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной лекарственной нефропатии, вызванной комплексным введением противотуберкулёзных препаратов (ПТП) (15 суток)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контрольная (ПТП)	ПТП + «Нефрофит»	ПТП + «Канефрон»
Креатинин, мкмоль/л	52,1±4,16	63,02±4,98	54,42±3,02	53,83±5,11
Мочевина, ммоль/л	5,56±0,52	7,19±0,48	5,78±0,42	6,45±0,58
Белок в моче, г/л	0,70±0,05	1,05±0,07	0,65±0,04*	0,78±0,06
СКФ, мкл/мин	173,41±10,34	127,68±9,37	152,9±8,76	134,82±12,03
Объём мочи за 2 часа, мл/100 г	80,66±5,02	120,50±6,56	86,21±4,85*	89,36±7,93
Удельный вес мочи	1030, 21±65,47	1021,14±78,01	1029,45±71,31	1024, 01±91,22

Действие «Нефрофита» сопровождалось активацией функционального состояния почек. Снижался уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови животных опытных групп на 14 и 20% соответственно; протеинурия – на 38%; СКФ повышалась в 1,2 раза; диурез снижался на 28% по сравнению с контролем.

Введение ПТП сопровождалось выраженной индукцией процессов ПОЛ и снижением активности эндогенной антиокислительной системы организма. Так, на 15 сутки эксперимента отмечалось повышенное содержание ДК и МДА в сыворотке крови и почках крыс соответственно в 2,3; 1,4 и 1,5 раза; одновременно с этим происходило снижение активности каталазы на 45% по

сравнению с показателями у крыс интактной группы.

На 15 сутки исследований при введении «Нефрофита» концентрация ДК в сыворотке крови снижалась на 30%, концентрация МДА в крови и почках также снижалась на 27 и 26% соответственно по сравнению с показателями у крыс контрольной группы. Одновременно с этим «Нефрофит» повышал активность антиоксидантной защиты: активность каталазы в сыворотке крови возрастала в 1,4 раза по сравнению с показателями у контрольных крыс. Антиоксидантная активность препарата сравнения «Канефрона» уступала таковой у «Нефрофита».

При морфологическом исследовании выявлено, что сочетанное введение ПТП оказывало токсическое действие на каналы коркового слоя, в частности, на проксимальные каналы. Просветы у этих каналов представлялись расширенными, многие из которых были заполнены белковыми гиалиноподобными массами. Эпителий каналов подвержен разной степени дистрофии. Некоторые эпителиальные клетки были увеличены в объёме и представляли собой рыхлые образования с небольшими компактными ядрами; другие, наоборот, представлялись утолщенными и не содержали ядер или ядра имели бледную окраску. Также встречались каналы в состоянии деструкции с разрушенным эпителием и базальной мембраной. Нарушение целостности базальных мембран канальцев почки: различные утолщения,

выросты, прерывания подтверждали ШИК-реакцией и имперегнацией серебром по Футу.

Курсовое введение «Нефрофита» способствовало более быстрому восстановлению структуры канальцев. Для морфометрической оценки влияния изучаемого средства на динамику патоморфологических изменений в почках белых крыс при комплексном введении туберкуластатиков были определены площадь и периметр дилатирован-

ных канальцев.

Курсовое введение «Нефрофита» сопровождалось достоверным уменьшением площади и периметра канальцев на 57 и 45% соответственно по сравнению с показателями у крыс контрольной группы (табл. 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что «Нефрофит» значительно снижает нефротоксичность лекарственных средств, в частности, противотуберкулёзных препаратов таких, как изониазида, рифампицина и пиразинамида.

«Нефрофит» содержит биологически активные вещества, относящиеся к различным классам химических соединений: флавоноиды, фенолкарбосонины, органи-

Таблица 2

ческие кислоты, фенолгликозиды, витамины, микроэлементы и др. Основным действующим началом «Не-

Таблица 3

**Влияние «Нефрофита» на площадь и периметр канальцев при экспериментальной лекарственной нефропатии, вызванной комплексным введением противотуберкулёзных препаратов (ПТП) (15 суток)**

Показатели	Группы животных	
	Контрольная (ПТП)	Опытная ПТП + «Нефрофит»
Площадь канальцев, мкм <sup>2</sup>	959,81±38,79	412,57±12,53*
Периметр канальцев, мкм	150,31±7,54	83,04±4,72*

фрофита» является полифенольный комплекс. Комплекс растительных полифенолов, входящих в состав «Нефрофита», обеспечивает выраженный антиоксидантный эффект, подавляя образование продуктов свободнорадикального окисления липидов и стимулируя активность ферментов АОЗ организма. Способность «Нефрофита» ингибировать процессы ПОЛ, приводящие к нарушению структуры и функции почечных мембран, является важным фактором в реализации нефрозащитного действия используемого растительного средства. В дальнейшем необходимо проведение клинической апробации фитоэкстракта «Нефрофит».

## NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF PHYTOEXTRACT «NEPHROPHYT» OF A COMPLEX OF ANTITUBERCULOUS PREPARATIONS IN EXPERIMENT

K.S. Lonshakova, E.A. Abgaldaeva, T.A. Azhunova, I.O. Ubasheev, J.G. Razuvaeva, A.G. Mondodoev  
(Institute of General and Experimental Biology, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Ulan-Ude)

The research nephroprotective effect of the phytoextract «Nephrophyt» has been carried out in toxic lesion of kidneys, connected with the combined introduction of antituberculous preparations: isoniazide, rephampicine, and pirazinamide. It has established, that «Nephrophyt» considerably reduces nephrotoxicity of tuberculostatics, provide thes expressed antioxidative effect.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бальцева Л.Б. Устранение побочных реакций химиотерапии больных с туберкулёзом // Врачебное дело. — 1990. — № 4. — С.71-73.
2. Белорезов Е.С. Побочные эффекты лекарственной терапии. — Алма-Ата, 1981. — С.124-127.
3. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М., 2004. — 1488 с.
4. Дубровская А.С. Клинико-иммунологические проявления побочного действия рифампицина при лечении больных туберкулёзом лёгких: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — М., 1984. — 24 с.
5. Казаков К.С., Каланходжаев А.А., Козарец М.И. и др. Частота и характер побочного действия противотуберкулёзных препаратов // Проблемы туберкулёза. — 1991. — № 12. — С.28-31.
6. Капитаненко А.М., Дочкин А.М. Клинический анализ лабораторных исследований в практике военного врача. — М., 1985. — С.122-125.
7. Меньшиков В.В. Современные проблемы лабораторной диагностики. — М., 1987. — 73 с.
8. Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
9. Плохинский Н.А. Алгоритмы биометрии. — М., 1980. — 281 с.
10. Скакун Н.П., Табачук О.Е. Сравнительное действие изониазида, рифампицина и этамбутола на функциональное состояние печени // Экспер. и клин. фармакол. — 1992. — № 2. — С.45-47.
11. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные вопросы в биохимии. — М., 1977. — С.63-64.
12. Темирбулатов Р.А., Селезнёв Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С.209-211.
13. Хоменко А.Г. Основные направления развития фтизиатрии и противотуберкулёзной помощи населению // 11-й съезд врачей-фтизиатров. — СПб., 1993. — С.75.
14. Черник Р.Б., Моторина В.В. Определение ферментного спектра мочи для прогноза побочных реакций от противотуберкулёзных препаратов // Тез. докл. IV Всеросс. конф. «Побочное действие лекарственных средств. — М., 1982. — С.71-72.
15. Barnes P.F., Barrows S.A. Tuberculosis in the 1990 // An. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119, № 5. — P.400-410.

## СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© АНДРЕЕВ П.Ю., ВЯЗЬМИН А.Я., БЫЧЕНКОВ О.В. — 2007

### МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИСФУНКЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА, ИМЕЮЩИХ СОПУТСТВУЮЩИЙ ХРОНИЧЕСКИЙ ПАРОДОНТИТ

П.Ю. Андреев, А.Я. Вязьмин, О.В. Быченков

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра ортопедической стоматологии, зав. — д.м.н., проф. А.Я. Вязьмин)

**Резюме.** В статье рассматривается диагностика височно-нижнечелюстного сустава и микрососудистого русла пародонта с помощью методов магнитно-резонансной томографии и дуплексного ультразвукового сканирования. На основании этих данных проведено лечение синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом.

**Ключевые слова:** височно-нижнечелюстной сустав, синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, хронический пародонтит, магнитно-резонансная томография, дуплексное ультразвуковое сканирование.

В настоящее время заболевания височно-нижнечелюстного сустава занимают важное место среди стоматологической патологии. Это объясняется разнообразной и сложной клинической картиной, которая напоминает таковую при состояниях, входящих в компетенцию врачей разного профиля: оториноларингологов, невропатологов, психиатров и др. Диагностика и лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава представляет большие трудности.

Одним из самых распространенных патологических состояний зубочелюстной системы является синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава. Современная диагностика и комплексное лечение этого заболевания является актуальной проблемой стоматологии. Подход к лечению обязательно должен быть комплексным и включать в себя медикаментозные средства, физиотерапию, ортодонтические и ортопедические методы.

Вопросам диагностики и лечения дисфункции височно-нижнечелюстного сустава посвящены многочисленные как отечественные [1-4,7,9], так и зарубежные исследования [10-12]. Несмотря на это до сих пор не сложилось единого мнения по вопросам этиологии, патогенеза и тактики лечения внутрисуставных функциональных нарушений.

Этиологическими факторами являются: нарушение психоэмоционального состояния человека, травмы зубочелюстной области, самостоятельные заболевания мышц, зубочелюстные аномалии, дефекты зубных рядов, нерациональное или некачественно проведенное ортопедическое лечение, нарушение окклюзионных взаимоотношений зубных рядов вследствие заболеваний пародонта или нарушения процесса физиологической стираемости зубов, общего поражения суставов. Могут быть проявлением функциональных нарушений организма, обусловленных заболеваниями внутренних органов.

Некоторые больные отмечают, что симптомы могут спонтанно появляться на фоне полного здоровья и также неожиданно исчезать. Проведенное лечение позволяет на некоторое время устранить боль и неприятные ощущения в суставе, которые через некоторое время появляются снова.

Одним из симптомов заболевания является боль, при этом она может быть настолько значительной, что у больных происходит нарушение функции жевания, глотания и речи. Но она может быть и самостоятельным проявлением синдрома дисфункции или сочетаться со звуковыми явлениями в суставе и ограничением открывания рта. Одним из источников боли являются уплотнения мышечной ткани, которые в литературе получили название триггерных точек (ТТ) или «точек заклинивания». Триггерные точки в мышцах челюстно-лицевой области, шеи и плечевого пояса являются причиной «миофасциальной боли».

К числу самых тяжелых и распространенных заболеваний пародонта принадлежит хронический пародон-

тит. Он протекает годами, с периодами ремиссии и обострений, и часто приводит к значительному нарушению функций зубочелюстной системы из-за резорбции костной ткани, разрушения удерживающего связочного аппарата зубов, с последующей их потерей.

Целью настоящего исследования явилась разработка комплексного метода диагностики и лечения синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим генерализованным пародонтитом легкой и средней степени тяжести.

#### Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 38 больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, осложненного хроническим пародонтитом. Из них 23 (60%) — мужчины и 15 (40%) — женщины в возрасте от 30 до 49 лет (средний возраст  $39,5 \pm 1,2$  лет). Всем больным ранее была проведена обзорная рентгенография височно-нижнечелюстного сустава по методу Шуллера, которая у 17 (44,7%) больных не выявила патологии.

Для визуализации положения внутрисуставных элементов у 20 (52,6%) больных — первая группа, использовали метод рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). Данный метод исследования заключается в послыном просвечивании объекта изучения рентгеновскими лучами в разных плоскостях. При обычном рентгеновском исследовании излучаемый пучок, пройдя через объект, воспринимается пленкой и образует на ней только одно изображение, которое становится видимым после соответствующей обработки химикатами. Изображение, получаемое при РКТ, обусловлено первоначальной трансформацией рентгеновского излучения в набор электрических сигналов, которые обрабатываются компьютером. В этом случае получается несколько изображений, каждое из которых соответствует определенному срезу тканей. Врач имеет возможность выбрать наиболее информативный срез или несколько срезов, провести его реконструкцию в двух и трехмерном пространстве и провести его анализ, а также распечатку на рентгеновскую пленку [2,3,11].

Мы использовали рентгеновский компьютерный томограф четвертого поколения SOMATOM AR.C., напряжение 130 кВ, ток 70 мА, толщина среза 2 мм, время исследования до 8 мин., время изображения среза 3-5 сек. На основании анализа компьютерных томограмм оценивали соотношение размеров переднего, верхнего и заднего отделов суставной щели, состояние сочленованных поверхностей бугорка, ямки и головки нижней челюсти, а также симметричность расположения головок в суставной ямке.

Для определения границ суставных поверхностей и су-

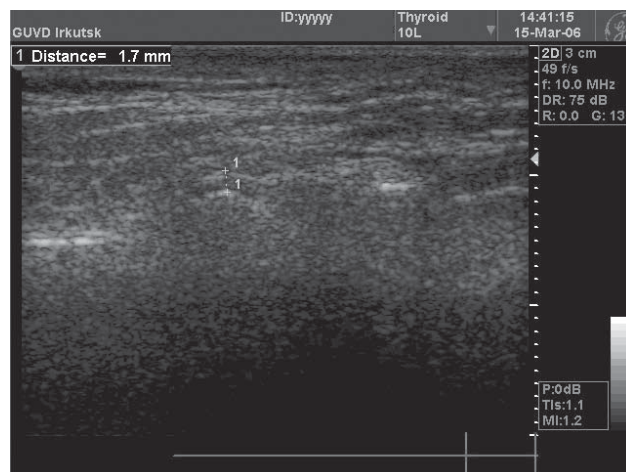


Рис. 1. Размеры верхней суставной щели (левый ВНЧС, положение с закрытым ртом, смещение нижней челюсти влево).

ставного диска у 18 (47,4%) больных – вторая группа, был применен метод дуплексного ультразвукового сканирования. При помощи этого метода удается определить с точностью до десятой доли миллиметра расстояние между внутрисуставными элементами височно-нижнечелюстного сустава (размер передней, верхней и задней суставной щели), толщину и ширину суставного диска, определить границы диска, обнаружить экзоструктуру в суставной щели (если таковая имеет место), а также установить повреждение диска. Данный метод позволяет проследить в динамике изменение этих параметров при открывании рта (рис. 1-5).

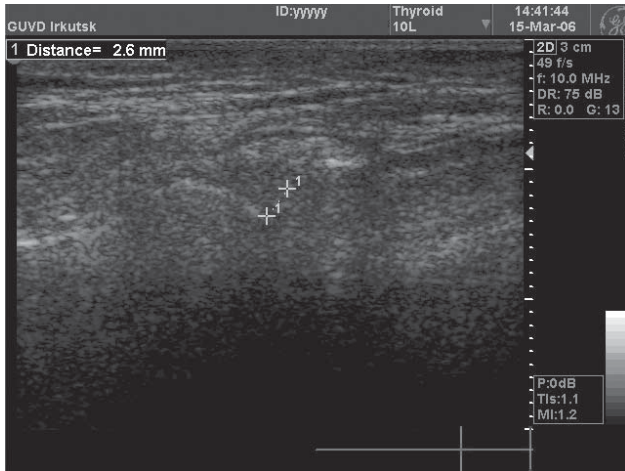


Рис. 2. Размеры задней суставной щели (левый ВНЧС, положение с закрытым ртом, смещение нижней челюсти влево).

Метод дуплексного ультразвукового сканирования также использовали для исследования микрососудистого русла пародонта.

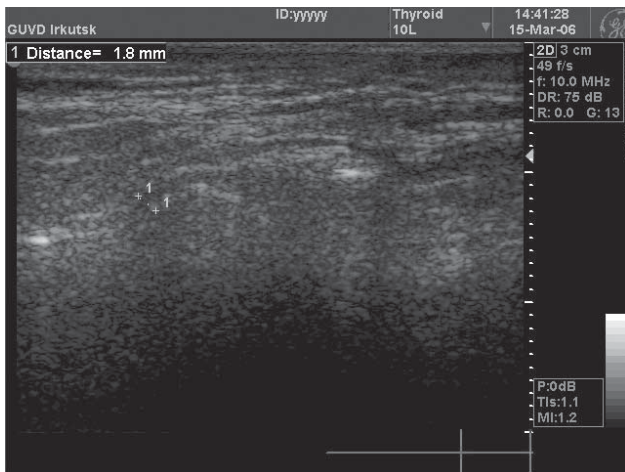


Рис. 3. Размеры передней суставной щели (левый ВНЧС, положение с закрытым ртом, смещение нижней челюсти влево).

Преимущества метода: компьютерная обработка получаемых данных уменьшает до минимума время от момента измерения до анализа результата; проводить исследование можно в любых труднодоступных для других методов участках полости рта; наличие металлических ортопедических конструкций в полости рта у больного не мешает проведению данного исследования; возможность проведения исследования сосудов пародонта на ограниченном участке десны; кроме того, исследование легко переносится больными. Результат полученных данных не зависит от силы соприкосновения датчика с тканями, отсутствует сдавливание микрососудов десны. Контакт обеспечивается через специальный гель [5,6].

При помощи данного метода удается определить состояние и скорость артериального и венозного кровотока сосудов ВНЧС, а также в разных участках челюсти в области десны. В реальном кровотоке кровяные частицы движутся с разными скоростями и в разных направлениях. Поэтому скорость кровотока не является величиной постоянной, и

в результате обработки доплерограмм мы получаем данные о линейной (максимальной систолической, минималь-

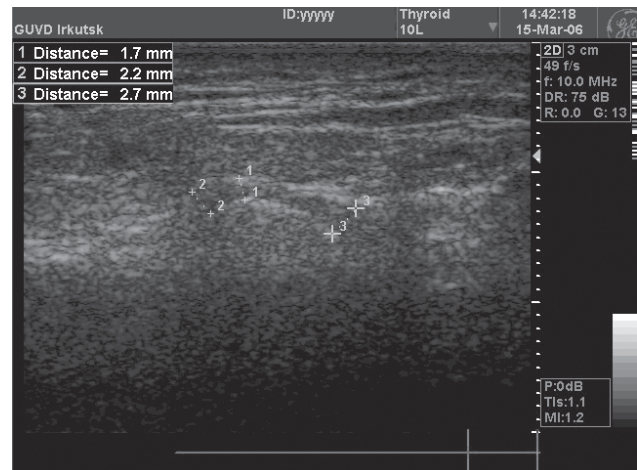


Рис. 4. Размеры передней, верхней и задней суставной щели (левый ВНЧС, положение максимально открытого рта, смещение нижней челюсти влево).

ной диастолической, конечной диастолической) и объемной скоростях кровотока в обследуемом участке микроциркуляторного русла. Анализ кривой скорости кровотока включает качественную и количественную оценки. Качественная характеристика кривой доплерограммы в норме меняется в зависимости от вида и калибра сосуда. Чем меньше сосуд, тем более пологий диастолический спуск и

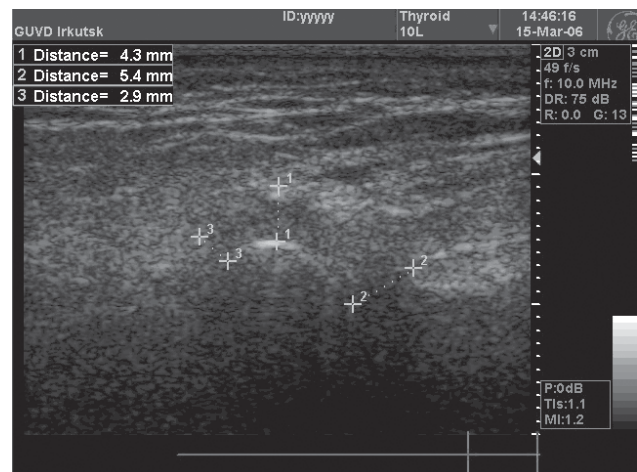


Рис. 5. Размеры передней, верхней и задней суставной щели (правый ВНЧС, положение с закрытым ртом, смещение нижней челюсти влево).

менее острую вершину максимума систолической скорости имеет доплерограмма. Дуплексное ультразвуковое сканирование проводилось на аппарате «SONOACE-Pico», трансдьюсер 5-10 МГц.

Комплексное лечение больных проводили с применением ортопедических стоматологических и физиотерапевтических методов.

Ортопедическое лечение больных заключалось в проведении избирательного пришлифовывания зубов, применении окклюзионных шин, шинирование подвижных зубов материалом «GlasSpan», при включённых дефектах зубных рядов изготавливали цельнолитые и металлокерамические мостовидные конструкции, при концевых – бюгельные протезы с фиксацией на аттачменах и пластиночные съемные протезы. При проведении комплексного ортопедического лечения ставилась цель восстановления функционального равновесия в системе: пародонт – зубы – жевательные мышцы – височно-нижнечелюстной сустав.

Из физиотерапевтических методов применяли электромиостимуляцию, магнитотерапию в сочетании с лазерным воздействием.

Комплексное лечение хронического пародонтита про-

водили индивидуально, с учетом данных общего и стоматологического статуса. Применяли методы местной и общей терапии.

Среди методов этиотропной терапии хронического пародонтита использовались: устранение микробного налета (бляшки); удаление над- и поддесневых зубных отложений с помощью специального аппарата – ультразвукового пьезоэлектрического скейлера (мы применяли аппарат «BOOSTER-P5» фирмы SATELEC); пломбирование кариозных полостей с восстановлением контактных пунктов для предупреждения образования бляшки.

Подавление пародонтопатогенной микрофлоры проводили с использованием антимикробной терапии, а именно: антисептики (0,05-2,0% хлоргексидина биглюконат, этакридина лактат, листерин, триклозан, калия перманганат, фурацилин), бактерицидные препараты растительного происхождения («Сальвин», «Ромазулан», «Мараславин», «Хлорофиллипт», настойка календулы, сок каланхоэ) в виде ротовых ванночек после чистки зубов на 2-3 мин. в течение 5-7 дней; сульфаниламиды («Инглизипт», «Триметазол»), препараты группы 5-нитроимидазола и антибиотики (линкомицин).

Введение антимикробных препаратов осуществлялось при помощи способа трансмембранного диализа. Согласно исследованиям Б.С. Гракова, О.И. Тирской (2003 г.), трансмембранный способ введения позволяет создать в очаге концентрацию антибиотика, превышающую таковую при обкалывании и при капельном орошении раны этим же препаратом [8]. С помощью данного способа возможно одновременно получать максимально эффективную концентрацию лекарственных веществ в очаге воспаления и удалять из него низко- и среднемолекулярные продукты распада тканей, конечные продукты метаболизма, сохраняя факторы регенерации и защиты организма от инфекции.

Полученные данные обработаны статистическими стандартными параметрическими методами с вычислением средней величины, средней ошибки, стандартного отклонения, *t*-критерия Стьюдента. Данные считались достоверно отличающимися при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

При анализе результатов исследования, в первой группе больных синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава был выявлен у 17 (85%), а у 3 (15%) больных был диагностирован хронический артрит. Во второй группе были получены следующие результаты: у 15 (83%) исследуемых было диагностировано смещение нижней челюсти в сторону, причем из них у 9 (50%) – влево, а у 6 (33%) – вправо; у 3 (17%) исследуемых диагностировано смещение нижней челюсти назад. У всех 18 больных второй группы были точно определены размеры суставной щели в переднем, верхнем и заднем отделах.

Анализ данных проведенного исследования показал, что болевые симптомы в области височно-нижнечелюстного сустава возникают не только при движении нижней челюсти во время разговора или жевания. В состоянии покоя человек не может найти для неё оптимальное положение, при котором он не испытывал бы боли или она была незначительной. Без проведения лечебных мероприятий или применения их в не полном объеме болевые симптомы могут уменьшиться по степени интенсивности и перейти в стадию хронической, скрытой боли, которая проявляется неожиданно при совершении неловкого движения нижней челюстью во время разговора или жевания.

При синдроме дисфункции сустава боль, возникающая при открывании рта и движениях нижней челюсти, является одной из причин, которая препятствует проведению ортопедического стоматологического лечения в полном объеме. Из 38 больных, боль, локали-

зованная только в латеральной крыловидной мышце, была у 24 (63%), в медиальной крыловидной мышце – у 14 (37%) больных.

Укорочение мышцы, вследствие образования ГТ, изменяет местоположение внутрисуставного диска, при этом возникает нарушение равновесия между верхним пучком латеральной крыловидной мышцы с одной стороны и двухслойной зоной с другой.

Нормализация функционального состояния латеральной крыловидной мышцы, без лечебных мероприятий, занимает длительный период и при этом не всегда приводит к восстановлению своего прежнего состояния. Это является источником постоянных болей, которые локализуются не только в челюстно-лицевой области, но могут иррадиировать в затылок, шею, плечо.

Проведённое лечение показало, что излучение гелий-неонового лазера, воздействие магнитного поля и электромиостимуляции оказывают положительный эффект на функциональное состояние жевательных мышц и устраняют болевые ощущения.

Электромиостимуляция не только нормализует функциональное состояние мышц, но и оказывает положительное влияние на психоэмоциональное состояние больных, что обусловлено высвобождением энкефалинов и эндорфинов. Одновременно с уменьшением болевых ощущений улучшалось и психоэмоциональное состояние больных, что оказывало благотворное влияние на процесс лечения. У больных не возникало чувства эмоционального напряжения и страха, подобных какие они испытывают перед введением анестетиков в жевательные мышцы, особенно в латеральную крыловидную.

Использование комплексного лечения хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести привело к восстановлению эпителия десны, в том числе в бороздках, уплотнению слизистой оболочки десны, уменьшению отека, прекращению кровоточивости десны и уменьшению глубины пародонтального кармана. Была отмечена положительная динамика индексных показателей (индекс гигиены, индекс РМА). Введение антибиотиков методом диализа обеспечивает максимальный противовоспалительный эффект, время течения заболевания уменьшается, быстро купируются острые проявления воспаления.

Дуплексное ультразвуковое сканирование, предложенное нами для использования, не имеет широкого применения во врачебной практике, потому что ультразвук не легко проникает в комплекс анатомических структур, окружающих ВНЧС. Это связано с плохой проницаемостью костной ткани к ультразвуку, которому требуется проникать в маленькие промежутки между суставной ямкой и суставной головкой ВНЧС.

Таким образом, отработав данную методику, удается получить точные размеры внутрисуставных элементов и образований ВНЧС, что важно для диагностики дисфункции ВНЧС, а также для принятия правильного решения при выборе метода ортопедического лечения. Высокое значение дуплексного ультразвукового сканирования следует отметить для определения состояния и скорости артериального и венозного кровотока ВНЧС и в разных участках челюсти в области десны.



## THE DIAGNOSTIC METHODS AND TREATMENT OF THE PATIENTS WITH THE SYNDROME OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION WHO HAVE ACCOMPANYING CHRONIC PARODONTITIS

*P.U. Andreev, A.Ya. Vazimin, O.V. Bychenkov*

(Irkutsk State Medical University)

The paper presents the diagnostics of the temporomandibular joints and microvessel channel of the parodontium by the MRI methods and duplex ultrasound scanning. On the base of these data the treatment of the syndrome of temporomandibular joints dysfunction, complicated by chronic parodontitis, was performed.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Банух В.Н., Постолаки И.И. Особенности планирования лечения при дисфункциях височно-нижнечелюстного сустава, связанных с частичной утратой боковых зубов // *Здравоохранение*. — Кишинев, 1984. — № 4. — С.28-30.
2. Баданин В.В. Диагностика дисфункции височно-нижнечелюстного сустава с применением компьютерной томографии: Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.
3. Вязьмин А.А. Комплексный подход к визуализации височно-нижнечелюстного сустава // *Современные вопросы стоматологии: Сб. науч. тр. к 70-летию В.Н. Копейкина*. — М., 1999. — С.9-21.
4. Каламкаргов Х.А., Петросов Ю.А. Клиника и принципы лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава // *Стоматология*. — 1982. — Т. 61, № 2. — С.66-71.
5. Козлов В.А. и др. Ультразвуковая доплерография сосудов макро- и микроциркуляторного русла тканей полости рта, лица и шеи // *Учебно-методич. пособие*. — СПб., 1999. — С.9-21.
6. Кречина Е.К., Рахимова Э.Н., Гирина М.Б. Применение метода ультразвуковой доплерографии для оценки тканевого кровотока при воспалительных заболеваниях пародонта: Пособие для врачей. — М., 2005. — С.15-19.
7. Писаревский Ю.Л. Комплексное лечение больных с болевой дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава // *Акт. проблемы стоматологии: Материалы Всерос. науч.-практ. конф.* — Чита, 1998. — С.82-83.
8. Турская О.И. Клинико-морфологическая оценка эффективности лечения пародонтита методом трансмембранного диализа антибиотика: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Иркутск, 2003. — 19 с.
9. Хватова В.А. Заболевания височно-нижнечелюстного сустава // *Важнейшие вопросы стоматологии*. — М.: Медицина, 1982. — С.46-51, 65-71.
10. Gelb H. An orthopedic approach to occlusal imbalance and temporomandibular joint dysfunction // *Dent. Clin. North. Am.* — 1979. — Vol.23, № 2. — P.181-197.
11. James V. Manzione Internal Derangements of the Temporomandibular Joint: Diagnosis by Direct Sagittal Computed Tomography // *Radiology*. — 1984. — Vol. 138. — P.111-115.
12. Katzberg R.W., Bessette R.W., Tallents R.H. Normal and Abnormal Temporomandibular Joint // *Radiology*. — 1986. — Vol. 158. — P.183-189.

© ОРЛОВА Л.С., МАЛОВ И.В., МАКАРОВА С.В. — 2007

## СЛУЧАЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА ПЕРВОГО ТИПА НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

*Л.С. Орлова, И.В. Малов, С.В. Макарова*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра инфекционных болезней, зав. — д.м.н., проф. И.В. Малов; Иркутская областная инфекционная клиническая больница, гл. врач — к.м.н. В.А. Хабудаев)

**Резюме.** В статье приведен случай развития сахарного диабета первого типа на фоне проводимой комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, интерферонотерапия.

Современным стандартом в лечении хронического вирусного гепатита С является интерферонотерапия в сочетании с препаратами рибавирина [1]. Эта терапия позволяет достигать стойкого вирусологического и биохимического ответа у 50-60% больных с 1 генотипом и у 80-90% больных со 2 и 3 генотипами [2].

Однако данная терапия ассоциирована с рядом нежелательных явлений, степень проявления которых может быть различна. К тяжелым побочным явлениям терапии относят: острый психоз, суицидальные попытки, ретинопатии, острую почечную недостаточность, судорожный синдром, а также ряд аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный гепатит, аутоиммунный тиреоидит, тромбоцитопеническая пурпура, интерстициальный пневмонит, инсулинозависимый диабет и т.д. [3].

Сахарный диабет первого типа относят к тяжелым редко встречающимся побочным явлениям противовирусной терапии. Первый тип диабета является результатом аутоиммунного процесса, характеризующегося

деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Различные патогенетические механизмы могут включаться в этот процесс в дополнении к интерферону, например, непосредственно вирус гепатита С способен индуцировать аутоиммунные механизмы.

По данным некоторых авторов инсулинозависимый диабет может стать манифестным у больных с генетической предрасположенностью как проявление побочного эффекта интерферонотерапии.

Приводим клинический пример.

Больной Р., 24 года. В 2001 году впервые отмечает появление общей слабости и повышенной утомляемости. При обследовании выявлены ant-HCV Ig G, а затем и RNA HCV методом ПЦР. Поставлен диагноз хронического вирусного гепатита С, фаза репликации, с минимальной биохимической активностью. Находился под наблюдением инфекциониста, получал патогенетическую, мембраностабилизирующую терапию. За время наблюдения состояние без выраженной динамики, сохраняется минимальная активность аминотран-

сфераз.

В июне 2005 года госпитализирован в гепатологическое отделение Иркутской областной инфекционной клинической больницы (ИОИКБ) для определения тактики лечения.

При поступлении жалоб не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Масса тела 70 кг, рост 180 см. Кожные покровы обычной окраски, краевая субиктеричность склер. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1-1,5 см ниже реберной дуги, край печени плотный. Селезенка не пальпируется.

Острым вирусным гепатитом не болел, желтухи не было. Хронических заболеваний нет. Травмы, операции, переливания крови отрицает. Сахарный диабет, аутоиммунные заболевания у себя и родственников отрицает. Употребление наркотиков отрицает.

При обследовании в общем анализе крови относительный лимфоцитоз, в общем анализе мочи большое количество уратов.

Биохимический анализ крови: общий билирубин 14,8 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 61, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 66, сывороточное железо 9,9 мкмоль/л, глюкоза крови 5,0 ммоль/л, общий белок 73,9 г/л, альбумины 55,3 г/л, глобулины 18,6 г/л, щелочная фосфатаза 202 Е/л, холестерин 4,2 ммоль/л, бета-липопротеиды 19 ед. Коагулограмма без отклонений от нормы. Тиреотропный гормон в пределах нормы.

При молекулярно-генетическом исследовании вирус гепатита С в сыворотке крови (HCV RNA) обнаружен, За генотип, вирусная нагрузка  $2 \cdot 10^6$  копий в мл.

Биопсия печени не выполнялась (больной отказался).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости КВП печени 14,5 см, структура не однородная, эхогенность умеренно повышена, желчные протоки не расширены. Холедох 0,3 см. V. portae 1,1 см. Очаговых изменений не выявлено. Площадь селезенки 63 см<sup>2</sup>. V. lienalis 0,6 см.

На основании клинико-лабораторных данных поставлен диагноз: Хронического вирусного гепатита С, фаза репликации, За генотип, высокая степень виремии, с минимальной ферментативной активностью.

Учитывая За генотип, сохранение ферментативной активности, молодой возраст больного, рекомендована противовирусная терапия препаратами интерферона и рибавирина.

30.06.05. начата противовирусная терапия интроном А (интерферон альфа2в, Shering Plough) по 3 млн. МЕ 3 раза в неделю и ребетолом (рибавирин, Shering Plough) 1000 мг/сутки.

После первых инъекций отмечал повышение температуры до 38,5°C, головную боль, озноб. В последующем явления гриппоподобного синдрома уменьшилась, сохранялась небольшая слабость, отмечал снижение веса.

По желанию больного с 01.09.06 (9 недель терапии) переведен на ПЕГ-интрон (ПЕГ-интерферон альфа2в, Shering Plough) 100 мкг в неделю. Через 12 недель от начала терапии HCV RNA отрицательная, АЛТ, АСТ в пределах нормы. Переносимость терапии удовлетворительная, выраженных побочных явлений не отмечает. Лечение продолжено до полного курса (24 недель).

В начале декабря (22 неделя терапии) отмечает ухудшение состояния. Появилась резкая слабость, исчез аппетит, появилась тошнота, сухость во рту.

15.12.05 больной госпитализирован в ИОИКБ для уточнения причин ухудшения состояния и коррекции терапии. При осмотре кожа слизистые обычной окраски. Тоны сердца ритмичные, ясные. В легких хрипы не выслушиваются. Язык обложен налетом, сухой. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул, диурез в норме.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови без патологии, в общем анализе мочи белок 0,099 г/л, эпителиальных клеток 3-4-5 в поле зрения, лейкоцитов 1-2-3 в поле зрения, эритроцитов 0-1, имеются гиалиновые цилиндры.

При биохимическом исследовании крови: общий билирубин 14,8 мкмоль/л, АЛТ 18 Е/л, АСТ 20 Е/л. Глюкоза сыворотки крови 20,0 ммоль/л в 14<sup>00</sup>.

Назначена терапия: дисоль 800 мл с 6 ЕД инсулина в/в капельно, инсулин (актрапид) 7 ЕД п/к. После проведенной терапии, в 18<sup>00</sup> глюкоза сыворотки крови 27 ммоль/л, ацетон в моче положительный ++ (до 7,5 ммоль/л).

С диагнозом: Сахарный диабет, впервые выявленный. Кетоацидоз. больной переведен в эндокринологическое отделение.

Вследствие тяжести состояния противовирусная терапия отменена.

С 16.12.06 по 01.01.06 больной находился в отделении эндокринологии. При обследовании в общем анализе крови явления легкой анемии  $Hb 3,5 \cdot 10^{12}$ /л,  $Hb 108$  г/л, в динамике  $Hb 3,0 \cdot 10^{12}$ /л,  $Hb 92$  г/л. Лейкопения ( $2,9 \cdot 10^9$ /л) с палочкоядерным сдвигом 15%, в динамике нормализация показателей белой крови.

Суточные колебания глюкозы крови при поступлении от 3,7 до 29,5 ммоль/л.

Мочевина при поступлении 10,1 ммоль/л, при выписке — 6,9 ммоль/л.

Электролиты: калий 5,8, в динамике 3,8, натрий 128 ммоль/л.

На ЭКГ умеренная тахикардия, ЧСС 92 в минуту. Признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Умеренные нарушения процесса деполяризации в миокарде левого желудочка.

Тиреотропный гормон 1,860 мкМЕ/мл (N=0,27-4,2 мкМЕ/мл), Т3=2,42 (N=1,30-3,10 нмоль/л), Т4=166,56 (N=66-181,0 нмоль/л), С-пептид <0,50 (норма 0,9-4,0). Антитела к инсулину 2,41 Ед/мл (норма <5,0 Ед/мл).

На основании клинико-лабораторных данных поставлен диагноз: Сахарный диабет I типа, впервые выявленный. Кетоацидоз.

Проведена терапия: инсулинотерапия в 7<sup>30</sup> протафан 14 ед, новорапид 8 ед, в 13<sup>00</sup> новорапид 8 ед, в 18<sup>00</sup> новорапид 8 ед, в 21<sup>00</sup> протафан 12 ед, а также инфузионная терапия, гепаринотерапия, антибиотикотерапия (цефазолин), симптоматическое лечение (метоклопрамид, никотиновая кислота).

На фоне проведенной терапии состояние с улучшением, уменьшилась слабость, купировалась тошнота, появился аппетит. Суточная сахарная кривая на фоне терапии 8,5-10,0-8,6-12,8-10,0-10,0 ммоль/л.

Больной по настоящее время получает инсулинотерапию без снижения доз препаратов под наблюдением эндокринолога. После отмены противовирусной терапии больной наблюдается в течение года. Через 6 месяцев от окончания терапии констатирован стойкий вирусологический и биохимический ответ (вирус гепати-

та С в сыворотке крови отрицательный, АЛТ, АСТ в пределах нормы).

Таким образом, больные, получающие противовирусную комбинированную терапию, требуют тщательного наблюдения в течение всего курса терапии. Для

оценки индивидуального риска развития сахарного диабета первого типа необходимо проанализировать данные анамнеза (наличие генетической предрасположенности) и лабораторные результаты (наличие аутоантител к островковым клеткам).

## THE CASE OF DIABETES MELLITUS ON BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY OF PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C

L.S. Orlova, I.V. Malov, S.V. Makarova  
(Irkutsk State Medical University)

The case of diabetes mellitus on the background of antiviral therapy of the patient with chronic hepatitis C has been described.

### ЛИТЕРАТУРА

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of hepatitis C // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P.2-20.
2. *Fried M.W., Shiffman M.L., Reddy K.R. et al.* Peginterferon

- Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 13. – P.975-982.
3. *Brooks C.L., Rosenberg W.M.* Assessment and management of chronic hepatitis C infection // *Clinical Medicine*. – 2002. – Vol.2, № 4. – P.302-306.

## ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. – 2007

## ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. МЕТОДЫ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ (СООБЩЕНИЕ 7)

А.Н. Калягин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев, МУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска», гл. врач – Л.А. Павлюк)

**Резюме.** В лекции рассматриваются вопросы современных подходов к немедикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, немедикаментозная терапия.

Терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) включает в себя четыре ключевых направления: 1) немедикаментозное, 2) медикаментозное, 3) хирургическое, 4) экспериментальное лечение. Все они в равной степени применяются в современной медицине, хотя последнее направление представляет собой перспективу будущего.

В соответствии с национальными и международными рекомендациями целями терапии ХСН являются: 1) устранение симптомов ХСН, 2) защита органов-мишеней от поражения, 3) снижение числа госпитализаций, 4) улучшение качества жизни, 5) улучшение прогноза [27].

Немедикаментозная терапия ХСН имеет целью: 1) устранение важнейших модифицируемых факторов риска прогрессирования ХСН, выделенных нами в одном из предыдущих сообщений [11], 2) расширение адаптационных возможностей функционирования физиологических систем, 3) повышение эффективности медикаментозной терапии. Ключевые рекомендации по

немедикаментозной терапии суммированы в таблице 1.

**Школы для больных.** В последнее время особое внимание уделяется организации школ для больных ХСН [9,10,13,14,15,17,21,23,27]. Обучение больного и его ближайших родственников представляет собой чрезвычайно важную проблему. Обусловлено это тем, что низкая приверженность больных к лечению регистрируется у 18-27% больных и достигает 50-90% у лиц пожилого возраста [5,9]. Целями школ являются [14]: информирование больного о симптомах заболевания, преодоление вредных привычек и формирование здорового образа жизни, организация физической активности и диеты больных, поощрение социальной активности больного, выработка адекватных стереотипов поведения в трудных ситуациях, аутотренинг и тренинг социальных навыков, реадaptация больного в семье и обществе, изменение установок и ценностных ориентаций больного для создания лучших перспектив. Занятия в школах могут проводиться врачом-специалистом (кардиологом или терапевтом) или подготовленной

медицинской сестрой в стационаре, поликлинике и даже на дому (очно с подготовленной медицинской сестрой или дистанционно – с помощью телефона или Интернет). Показано, что эффективность амбулаторных и домашних занятий выше, что связано с более стабильным состоянием больного, возможностью привыкнуть к получаемой медикаментозной терапии, оценить её достоинства и недостатки, а потому – более активно обсуждать её с врачом.

занятий, а также проводить мониторинг своих физиологических показателей (одышка, отёки, АД, ЧСС, масса тела, физические нагрузки, принимаемые препараты и т.д.). Стоит регулярно проводить блиц-опросы или короткие тесты с вопросами на повторение пройденного. Причём в случае обнаружения ошибок, сразу их поправлять. Эффективность школ для больных оцени-

вается по уменьшению смертности, случаев развития декомпенсации ХСН, частоте повторных госпитализаций. В среднем эффективность школ по разным оценкам по сравнению с группой контроля составляет от 4 до 9%.

*Регуляторное измерение массы тела.* Эта процедура должна осуществляться ежедневно или 2 раза в неделю. Считается, что необъяснимое увеличение массы тела больше чем на 2 кг за 3 дня служит основанием для повышения дозы диуретиков. Больные должны быть об этом предупреждены и знать алгоритм коррекции дозы диуретической терапии. Контроль массы тела является важным инструментом оценки нутритивной недостаточности [19], которые развиваются у некоторых больных и иногда приводят к формированию синдрома сердечной кахексии. Этот патологический симптомокомплекс отличается весьма

**Важнейшие направления немедикаментозной терапии ХСН**

- Обучение больного и его ближайших родственников;
- Регуляторное измерение веса тела (ежедневно или 2 раза в неделю; необъяснимое увеличение веса тела больше чем на 2 кг за 3 дня служит основанием для повышения дозы диуретиков);
- Ограничение потребление поваренной соли с пищей (до 5-6 г/сут. или до 2-3 г натрия в день);
- Ограничение потребление жидкости до 1-1,5 л в день;
- Увеличение потребление калия с пищей (в первую очередь потребление продуктов, богатых калием; большие количества калия в комбинации с ингибиторами АПФ могут привести к гиперкалиемии);
- Ограничение потребления спиртных напитков;
- Прекращение курения;
- Ежедневные физические упражнения, если они не вызывают усиления симптомов ХСН (для профилактики детренированности, кроме больных с клапанными стенозами); специальные программы физических тренировок у больных с ХСН II–III ФК;
- Вакцинация против вируса гриппа, пневмококка, вирусного гепатита В;
- Осторожность в применении (или отказ от него) некоторых лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, альфа1-адреноблокаторы, глицазоны, трициклические антидепрессанты, препараты лития, противогрибковые препараты, глюкокортикостероиды, некоторые антагонисты кальция и антиаритмики).

Таблица 1

По мнению А.В. Евзерихиной и соавт. (2005) занятия в школах должны базироваться на всех правилах психологии и педагогики, сопровождаться формированием мотивации больного, использования обратной

неблагоприятным жизненным прогнозом, существенно увеличивает страдания больных [11]. В работе С.А. Бойцова и соавт. (2004) показано, что у больных с ХСН

Таблица 2

**План занятий в школе ХСН для больных с ревматическими пороками сердца**

Занятие 1.	Общие представления о структуре и функциях сердечно-сосудистой системы.
Занятие 2.	Острая ревматическая лихорадка, как причина возникновения ревматических пороков сердца.
Занятие 3.	Что такое порок сердца?
Занятие 4.	Факторы риска прогрессирования ХСН и ревматических пороков сердца.
Занятие 5.	Немедикаментозная терапия ХСН.
Занятие 6.	Медикаментозная терапия ХСН.
Занятие 7.	Оперативное лечение ревматических пороков сердца.
Занятие 8.	Заключение. Вопросы и ответы.

связи, тренировки и повторения пройденного [9]. Необходимо обязательно использовать возможность решения ситуационных задач или разбора реальных проблем самих больных. В результате этого будет происходить их более активное вовлечение в диалог, а потому знания будут лучше закрепляться. В процессе обучения могут использоваться мультимедийные презентации для больных, аудио- и видеоматериалы, раздаточные печатные материалы. Обязательно предлагается разбор практических навыков, которые включают мониторинг артериального давления, составление ре-

жима дня или рациона питания, разучивание комплексов физических упражнений и т.д.

Количество занятий с больными может колебаться от 1 до 10, продолжительность не должна превышать 60 мин. Нами предлагается план занятий в школе для больных с ХСН при ревматических пороках сердца (табл. 2). Выделение отдельного плана школ для больных с различным генезом ХСН целесообразно с позиций более активного воздействия на факторы риска развития и прогрессирования ХСН.

Посетителям школы рекомендуется вести записи её

I–III ФК происходит последовательное достоверное увеличение массы тела с последующим её уменьшением у больных IV ФК. Увеличение массы автором было связано с отёками, а дальнейшее её уменьшение – с уменьшением мышечной и жировой составляющих массы тела [3].

*Ограничение потребление поваренной соли.* По современным представлениям больной с ХСН не должен получать с пищей более 5-6 г/сутки поваренной соли или до 2-3 г натрия. При появлении выпота в серозные полости, прежде всего асцита, необходимо стараться

ещё более существенно ограничить потребление соли до 1-1,5 г при минимальном или умеренном асците и до 0,5-1 г/сутки — при напряжённом. К сожалению, решение этого вопроса очень сложно, т.к. рацион питания современного человека чрезвычайно насыщен продуктами быстрого питания (колбаса, сыр, соленья, варенья, маринады и т.д.) (табл. 3).

Мы в нашей клинике широко внедрили и рекомендуем для постоянного использования бессолевую диету по Шерлоку и Дули. Пищу необходимо готовить *без соли* (абсолютно запрещается её использовать), на обеденном столе запрещается помещать солонку. Её основные составляющие:

#### Продукты особенно богатые поваренной солью

Виды продуктов	Конкретные продукты
Сыры	Твердые и плавленые сорта (особенно, Брынза)
Мясные продукты	Мясные копчености, колбасы (салами, сервелат и др.)
Рыбные продукты	Сельдь, другие виды солёной рыбы, консервы, икра
Соления	Все виды солений (огурцы, помидоры, перец, оливки и т.д.), маринадов
Продукты быстрого питания	Чипсы, солёное печенье, солёные семечки, солёный арахис, сухарики, воздушная кукуруза

- хлебобулочные изделия — используются хлебцы, которые выпечены без соли, бессолевое печенье и сладкие сухари. Полностью исключается из рациона обычный хлеб.

- масло — можно употреблять несолёное масло и маргарин без ограничений.

- пряности и приправы — можно широко использовать для улучшения вкусовых свойств пищи: лимонный сок, сок апельсина, лук, столовый уксус, чеснок, перец, горчицу, шалфей, тмин, петрушку, майоран, лавровый лист, гвоздику.

- выпечка — полностью запрещаются все пёченые кондитерские изделия с использованием пищевой соды, пекарного порошка (бисквитное печенье, пирожные, крекеры, торты и т.д.).

- закуски — ни в коем случае нельзя употреблять соленья, оливки, ветчину, бекон, солонину, языки, копчёную рыбу (особенно сельдь), рыбные и мясные консервы, рыбный и мясной паштет, колбасу, майонез, баночные соусы и все виды сыров.

- крупы — исключают все виды круп, кроме манной. Можно употреблять вареный рис без соли.

- десерт — запрещается употребление мороженого. Разрешаются все виды овощей и фруктов в свежем виде или в виде блюд. Свежие фрукты можно заменить консервированными (в виде компотов). Не ограничивают сахар. Употребление конфет, пастилы, молочного шоколада запрещено.

- мясо и птица — разрешается 100 г говядины или мяса домашней птицы, кролика, рыбы в день. Так же можно употреблять 1 яйцо в день (или можно заменить яйцо 50 г мяса).

- молочные продукты — использование молока не

более 1 стакана (250 мл) в день (при хорошей переносимости и отсутствии вздутия). Не ограничивается сметана (без добавления соды при приготовлении) или сливки.

Эффективность таких диетических рекомендаций, направленных на ограничение потребления соли по нашим данным достаточно высокая, если больной их целиком и полностью придерживается. Обучение им необходимо начинать со стационарного этапа, где врач и медицинская сестра могут помочь больному определить ассортимент продуктов, а также своевременно указать на пользу такого подхода. На амбулаторном этапе

Таблица 3

отследить соблюдение диеты довольно сложно.

*Ограничение потребления жидкости* до 1-1,5 л в день целесообразно только для больных, которые не соблюдают рекомендации по уменьшению приёма соли. На фоне низконатриевой диеты задержка жидкости просто невозможна, потому её не стоит использовать.

*Увеличение потребления калия с пищей.* Осуществляется в первую

очередь за счёт потребления продуктов, богатых калием. Перечень таких продуктов представлен в таблице 4. Стоит обязательно предупредить больных, что большие количества калия в комбинации с ингибиторами АПФ могут привести к гиперкалиемии.

*Ограничение потребления спиртных напитков.* В целой серии крупных экспериментальных и клинических исследований, посвящённых проблеме употребления алкоголя среди кардиологических больных, продемонстрирована высокая значимость чрезмерного приёма

Таблица 4

#### Продукты, богатые калием

Название	Измерение	Содержание калия, мг
Картофель (запеченный, тушеный)	1 шт. средних размеров	500
Морковь (тушеная)	2 шт. небольших размеров	340
Помидор	1 шт. небольших размеров	240
Кабачок, тыква (запеченные)	5 шт. средних размеров	750
Грибы	4 шт. больших размеров	410
Арбуз	1 кусок шириной 15 см	600
Апельсин	1 шт. средних размеров	310
Банан	1 шт. средних размеров	560
Чернослив (засушенный)	8 шт. больших размеров	940

спиртных напитков для прогрессирования ХСН [26]. В то же время в исследовании «Cardiovascular Health Study» продемонстрировано уменьшение риска развития ХСН у пожилых больных (от 65 лет и старше) на фоне употребление умеренных доз алкоголя. Отношение опасности развития декомпенсации ХСН среди умеренно пьющих больных составило 0,82 в сравнении с больными, не употребляющими алкоголь совсем [25]. Чрезвычайно важным является вопрос о дозе алкоголя, наиболее безопасной для развития ХСН. В работе на 2235 пожилых жителей Нью-Хевена (США) без симптомов ХСН было выделено 3 группы, в первую входили не принимающие спиртные напитки, во вторую — принимаю-

щие 1-20 унций в день (1 унция=28,3 г), в третью – 21-70 унций. Группы были тщательно сопоставлены друг другу по полу, возрасту, статусу курения, расе, уровню образования, наличию сахарного диабета или гипертонии. В результате выяснено, что относительный риск развития ХСН в первой группе 1,0, во второй – 0,79, в третьей – 0,53. В результате было установлено, что чем больше человек употребляет алкоголя в рамках умеренности (не более 70 унций), тем меньше вероятность развития ХСН [6,7].

**Прекращение курения.** Francesco Barone-Adesi и соавт. на основании изучения базы данных клинических центров в Пидмонте на Севере Италии с населением 4 млн. жителей показали, что после принятия нового закона о запрете курения в общественных местах, существенно сократилось количество госпитализаций, связанных с инфарктом миокарда. Авторы проанализировали частоту госпитализаций по поводу инфаркта миокарда до принятия закона о запрете курения в общественных местах (октябрь-декабрь 2004) и после его принятия (февраль-июнь 2005). Оказалось, что среди лиц в возрасте до 60 лет количество госпитализаций сократилось с 922 до 832 (с поправкой на пол и возраст, снижение количества госпитализаций составило 11%, 95% ДИ: 2-19%). В группе лиц старше 60 лет достоверных изменений не отмечалось. Анализ показал, что среди активных курильщиков частота госпитализаций в связи с инфарктом миокарда снизилась лишь на 0,7%, в то время как среди пассивных курильщиков – на 11%. Уменьшение частоты инфарктов миокарда благоприятно сказалось и на частоте декомпенсации ХСН.

**Ежедневные физические упражнения.** Ежедневные физические нагрузки, если они не вызывают усиления симптомов ХСН показаны всем категориям больных с ХСН, кроме больных с клапанными пороками сердца, особенно со стенозами клапанов. Проведение физических тренировок должно осуществляться только при стабильном состоянии больного, что, по мнению Д.М. Аронова и соавт. (2004), определяется следующими критериями: 1) применение адекватной медикаментозной терапии ХСН, 2) уровень АД не менее 90/60 и не более 160/100 мм рт.ст., 3) применение диуретиков в постоянной дозе не менее 2 недель, 4) частота дыхания в покое не более 26/мин, 5) сохранная функция почек (уровень креатинина не более двух норм), 6) нормальный уровень электролитов, 7) отсутствие необходимости применения внутривенных инотропных и диуретиков, 8) отсутствие острог тромбофлебитов ног, 9) отсутствие нестабильной стенокардии в течение 1 месяца, 10) отсутствие перенесённого нарушения мозгового кровообращения в течение 2 месяцев, 11) отсутствие астмы физического усилия, 12) отсутствие любого сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации, 13) отсутствие острых воспалительных заболеваний в течение предшествующего месяца, 14) отсутствие нарушений функции опорно-двигательного аппарата, 15) отсутствие гемодинамически значимых стенозов клапанов. Программа тренировок должна включать дыхательные упражнения, упражнения для мелких и крупных мышечных групп, для различных мышечных групп с утяжелением (гантели, палка), ходьбу, бег, упражнения на тредмиле, велоэргометре или спиروهелоэргометре, плавание. Не менее 10 тренировок должно осуществляться

под наблюдением врача лечебной физической культуры. Критериями прерывания выполнения физических упражнений являются: появление одышки, боли в икроножных мышцах, приступа стенокардии, головных болей, головокружения или пошатывания, нарушений ритма сердца, слабости и бледности кожи, кашля, акроцианоза, холодного пота или других признаков усугубления левожелудочковой недостаточности, резкий сдвиг АД (чаще его повышение более 180/100 мм рт.ст. По современным оценкам использование физических тренировок в течение 3 месяцев позволяет достигнуть увеличения толерантности к физическим нагрузкам и максимальное потребление кислорода до 33%. При этом регистрируется улучшение мышечной массы, реакции на проводимую терапию [1,12,16,18,22].

**Вакцинация против вируса гриппа, пневмококка, гепатита В.** Проведение вакцинации одобрено многими научными обществами специалистов, в частности Американской ассоциацией сердца, Американской коллегией кардиологов, Обществом специалистов по сердечной недостаточности и т.д. В частности, как показали результаты крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований, ежегодная вакцинация от гриппа позволяет снизить риск осложнений и смертность среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Осторожность в применении некоторых лекарственных препаратов.** К числу таковых относятся, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые существенно повышают риски появления симптомов ХСН у больных с кардиологической патологией (рис. 1). Что показано в многочисленных крупных клинических исследованиях. В литературе описаны случаи, когда результаты многодневной диуретической терапии больного ХСН были сорваны только благодаря одному приёму НПВП в связи с суставными болями. Для больных с симптомами ХСН, вынужденных принимать НПВП, нами обязательно рекомендуется их ежедневный мониторинг с использованием шкалы В.Ю. Мареева (2000).

Наряду с этим, не желательны к использованию аль-

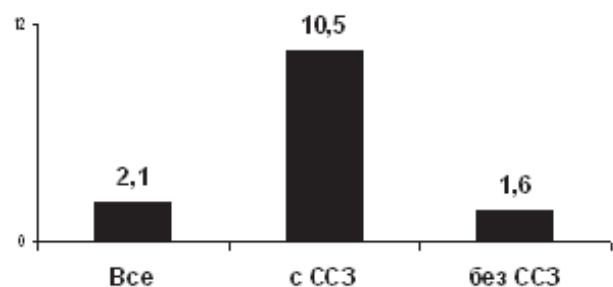


Рис. 1. Относительные риски возникновения симптомов ХСН у больных в зависимости от наличия предшествующего сердечно-сосудистого заболевания и приёма НПВП [28].

фа1-адреноблокаторы, глитазоны, трициклические антидепрессанты, препараты лития, противогрибковые препараты, глюкокортикостероиды, некоторые антагонисты кальция и антиаритмики.

Таким образом, немедикаментозная терапия является важной составной частью терапии ХСН, её аспекты многогранны и знание их очень важно для больного и врача.

## CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. METHODS NONPHARMACOLOGICAL THERAPY (THE MESSAGE 7)

A.N. Kalyagin  
(Irkutsk State Medical University)

The modern methods of therapy of chronic heart failure are presented in the lecture.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Бубнова М.Г. и др. Проект национальных рекомендаций по проведению физических тренировок у больных с ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 5. — С.231-239.
2. Арутюнов Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как формировать стандарт на завтра // Сердце. — 2005. — Т.4, № 4. — С.176-186.
3. Бойцов С.А., Кириченко П.Ю., Кузнецов А.Е. и др. Исследование массы тела у больных с хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 1. — С.12-16.
4. Гендлин Г.Е., Сторожак Г.И., Ускова О.В. и др. Режим физических нагрузок в отдаленном периоде после протезирования клапанов сердца // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 5. — С.236-240.
5. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Серёдкина Е.М. Самоконтроль и самолечение больных с хронической сердечной недостаточностью: границы эффективности и безопасности // Журнал сердечная недостаточность. — 2002. — Т.3, № 2. — С.69-70.
6. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность: Руководство для врачей. — М.: МИА, 2005. — 280 с.
7. Жиров И.В. Алкоголь и сердечная недостаточность. Часть I. Алкоголь как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 5. — С.252-255.
8. Дзизинский А.А., Фукс А.Р. Хроническая сердечная недостаточность. — Иркутск, 1995. — 202 с.
9. Евзрихина А.В., Торон П.В., Дианкина М.С. Методические основы обучения в школе больных хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, № 5. — С.213-216.
10. Егорова Л.А., Рябчикова Т.В., Лапотников В.А., Данилов А.В. Роль медицинских сестёр в работе школ для больных сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 5. — С.230-231.
11. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение 5) // Сибирский мед. журнал. — 2006. — №8. — С.84-88.
12. Лопатин Ю.М., Пром А.К., Иваненко В.В., Рязанцева Н.В. Выбор оптимального темпа тренировочной ходьбы у больных с хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т.4, № 5. — С.232-234.
13. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
14. Мартыненко А.В. Медико-социальная работа в комплексе ведения лиц с хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. — 2006. — Т.7, № 3. — С.130-131.
15. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: успехи, неудачи, причины // Кардиология. — 1999. — Т.39, № 2. — С.4-8.
16. Осипова И.В., Сазанова И.Ю., Березенко Е.А., Ефремушкина С.А. Влияние физических тренировок на структурно-геометрические и функциональные показатели ЛЖ пожилых больных с ХСН II-IV ФК (годовое исследование) // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, № 5. — С.191-195.
17. Реабилитация кардиологических больных / Под ред. К.В. Лядова, В.Н. Преображенского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 288 с.
18. Рылова А.К. Физическая реабилитация больных с ХСН. Анализ результатов клинических исследований // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, № 5. — С.199-203.
19. Рылова А.К., Костюкевич О.И. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и сниженной массой тела // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 5. — С.256-259.
20. Сивкова Е.Б. К вопросу о методологии физических тренировок у больных ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, № 5. — С.196-198.
21. Ситникова М.Ю., Нестерова И.В., Иванов С.Г. и др. Роль специализированной клиники хронической сердечной недостаточности в реализации рекомендаций по лечению больных с ХСН // Журнал сердечная недостаточность. — 2005. — Т.6, № 3. — С.105-109.
22. Чернявская Т.К., Волгина О.Н. Изучение эффективности и безопасности длительного применения дозированных физических тренировок в комплексной терапии пациентов с ХСН III-IV ФК // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 5. — С.244-248.
23. Якушин С.С., Никулина Н.Н., Зайцева Н.В. и др. Эффективность терапевтического обучения и амбулаторного наблюдения больных с ХСН III-IV ФК: клинические и инструментальные доказательства // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т.5, № 5. — С.240-243.
24. Abramson J., Williams S., Krumholz H. et al. // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P.1971-1977.
25. Bryson C.L., Mukamal K.J., Mittleman M.A. et al. The association of alcohol consumption and incident heart failure: the Cardiovascular Health Study // Journal of the American College of Cardiology. — 2006. — Vol. 48, № 2. — P.305-311.
26. Che-Ping Cheng. // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P.226-236.
27. ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) // Eur. Heart J. — 2005. — 45 p.
28. Page J. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol.27. — P.777-784.

© КУЛИНСКИЙ В.И. — 2007

## БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОСПАЛЕНИЯ

В.И. Кулинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биохимии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

**Резюме.** Лекция посвящена биохимическим аспектам патогенеза воспаления, его диагностики и лечения.  
**Ключевые слова:** воспаление, патогенез, диагностика, терапия; ферменты, цитокины, гормоны, иммунный ответ.

Воспаление — это защитная реакция организма на внедрение инфекционного агента, поступление антигена или физическое повреждение клеток. Это один из наиболее важных биологических процессов и, наверное, самая частая причина заболеваний. От пневмонии умерли Л. Толстой и П. Сезанн. Наиболее крупные от-

крытия, удостоенные Нобелевских премий, это роль клеточных (И. Мечников) и гуморальных механизмов (1908), терапия глюкокортикоидами (1950) и обнаружение эйкозаноидов (1982). В медицинских вузах подробно разбирают морфологию и патофизиологию воспаления, но биохимические аспекты отстают из-за недо-

статочного внимания к регуляторным и ферментативным механизмам. Однако биомедицинская химия преобразила науку о воспалении и продолжает вносить огромный вклад в ее развитие. Цель этой лекции – обзор биохимических механизмов воспаления на современном уровне.

1. Биохимические аспекты патогенеза

Воспаление – это основная реакция естественного (врожденного) иммунитета. Еще во время проникновения микробов в организм они могут погибнуть на слизистых оболочках от антибиотиков млекопитающих – дефензинов (ранее их относили к катионным белкам), образуемых эпителием и нейтрофилами. Основные участники воспаления – клетки крови, стенки сосудов (эндотелий) и соединительной ткани (тучные клетки, фибробласты). Воспаление часто вызывается продуктами распада бактерий (липopeптиды, липополисахариды, пептидогликаны, формил-метионил-пептиды, флагеллин), грибов (зимозаны), вирусов (двуспиральная РНК), а при воздействии агрессивных факторов – и собственных клеток. Продукты распада инвазивных агентов выявляются группой специфических толл-рецепторов (toll – застава, колокольный звон), родственных рецепторов интерлейкинов-1 и -18 (ИЛ-1, -18). Некоторые толл-рецепторы реагируют и на повреждение тканей, и шапероны. Толл-рецепторы обнаружены у насекомых и растений, – очевидно, возникновение многоклеточных было бы невозможно без механизмов защиты от инвазии. Толл-рецепторы запускают систему нерецепторных протеинкиназ, а затем протеинкиназ из комплекса митоген-активируемых (p38 MAPK и

JNK). Они фосфорилируют и активируют белковые факторы транскрипции (AP-1, STAT и особенно немедленный ранний воспалительный фактор NF-κB), которые передают к генам воспаления сигналы, индуцирующие синтез РНК и затем белков. Таким образом, на смену неидентифицированным «продуктам распада» с неизвестным механизмом действия пришло раскрытие специфических процессов. На этом примере важно понять роль специфичности реакций, реализуемых конкретными молекулами.

Особенно важны регуляторные белки/пептиды и ферменты. Из первых особенную роль в инициации и стимуляции воспаления играют тканевые белковые гормоны цитокины – факторы роста воспалительных и иммунных клеток, их пролиферации и дифференцировки (их уже обнаружено более 60). Интересная особенность цитокинов – они, как и глюкокортикоиды, не накапливаются впрок, но синтезируются быстро. Часто говорят о сети цитокинов, так как их функции перекрываются: разные цитокины могут давать один и тот же или противоположный эффект и каждый из цитокинов плейотропен (это не уникальная особенность цитокинов, плейотропно большинство, если не все гормоны). Основные функции и группы цитокинов приведены в таблице 1. В отличие

от биохимиков, патологи включают в цитокины многие факторы роста клеток, а некоторые – даже известные циркулирующие гормоны (СТГ, пролактин, лептин, ангиотензин II). Как всякие гормоны (и шире – регуляторы), цитокины действуют через рецепторы, в данном случае их рецепторы сопряжены с нерецепторными (внутриклеточными) тирозинкиназами (по этому же механизму действуют антигены). Отдельная группа – хемокины (хемоаттрактанты-цитокины), «приманивающие» клетки в очаг воспаления и их активирующие. Хемокины отличаются от других цитокинов своим действием через самый распространенный тип рецепторов – G-белок сопряженные рецепторы. Первым открытым хемокином был ИЛ-8, теперь их много (40-50) и они относительно специфичны, что обеспечивает

Таблица 1

Основные группы цитокинов

1.	Цитокины воспаления и естественного иммунитета: ТНФ-α, ИЛ-1, -6, интерфероны-α и β, хемокины
2.	Регуляторы деления, дифференцировки и активности лимфоцитов ИЛ-2, -4, трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β)
3.	Регуляторы иммунного воспаления: интерферон-γ, ИЛ-2, -4, -5, -10, -12, ТФР-β
4.	Хемокины – регуляторы созревания, активации и хемотаксиса лейкоцитов: ИЛ-8, белок, активирующий нейтрофилы (NAP), белок хемотаксиса моноцитов (MCP), воспалительный белок макрофагов (MIP), эотаксин (ECP, белок хемотаксиса эозинофилов)
5.	Колонистимулирующие факторы (КСФ, гематопоэтические факторы роста клеток/цитокины): гранулоцитов и макрофагов (Г-КСФ, М-КСФ и ГМ-КСФ), эритропоэтин, ИЛ-3, -7, -9, -11, фактор стволовых клеток (С-kit-лиганд)

хемотаксис всех видов клеток. Цитокины стимулируют и индуцируют ряд других белков (ферменты, молекулы клеточной адгезии, белки плазмы) и пептидов (табл. 2). Молекулы клеточной адгезии через свои ре-

Таблица 2

Индукция воспалением белков и пептидов

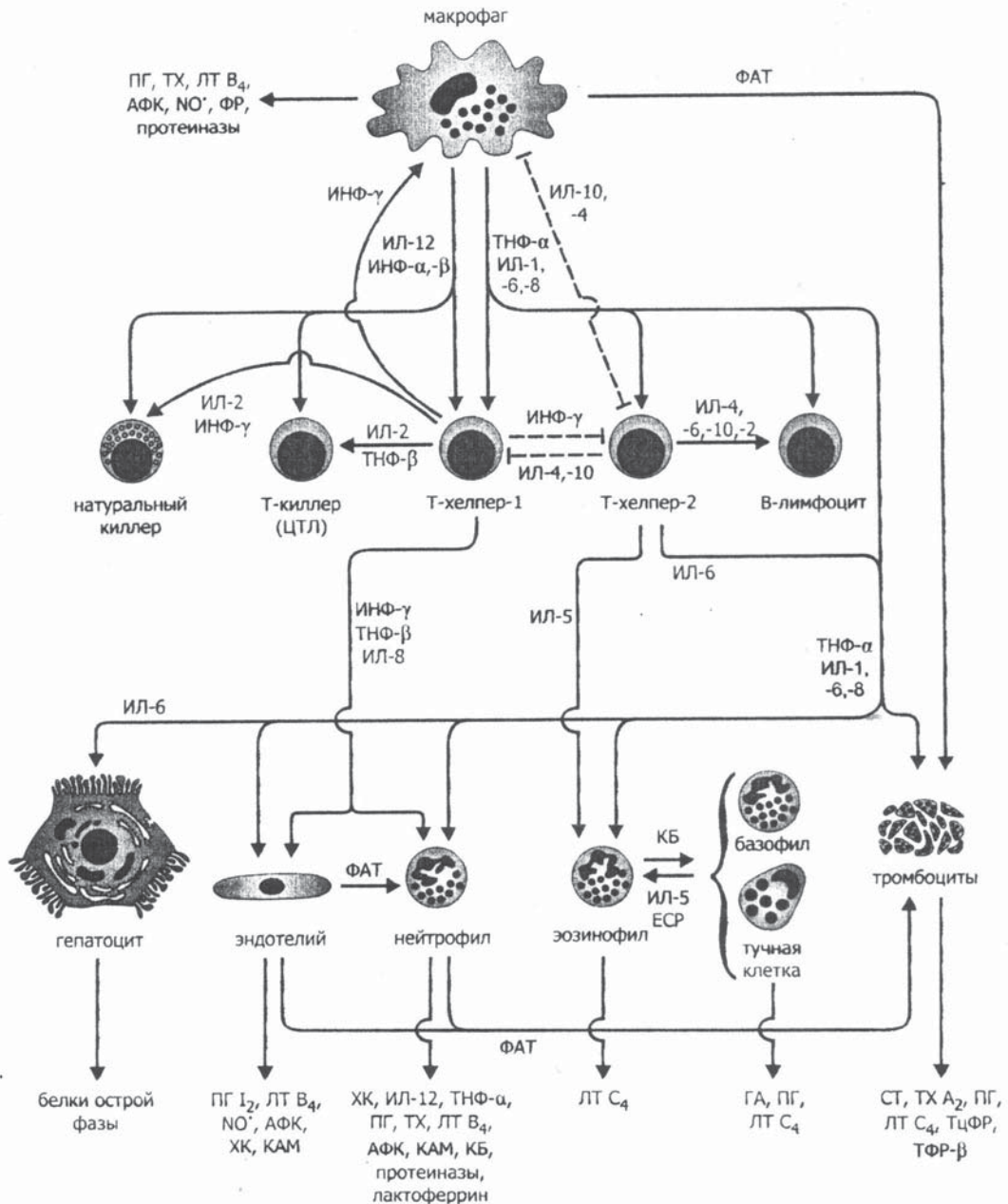
1.	Цитокины
2.	Хемокины
3.	Ферменты: фосфолипаза А2 (→ПНЖК), циклооксигеназы-1 и -2 (→ простаноиды), 5-липоксигеназа (→ лейкотриены), синтаза фактора активации тромбоцитов (→ ФАТ), индуцибельная NO·-синтаза (→ NO·), матриксные металлопротеиназы (→ протеолиз матрикса соединительной ткани), НАДФН-оксидазы фагоцитов и эндотелия, ксантиноксидаза (активные формы O <sub>2</sub> ), миелопероксидаза (→ НОСl), гидролазы (протеолиз, липолиз), протеинкиназы (фосфорилирование белков по серину и треонину), тирозинкиназы (фосфорилирование белков по тирозину) и др.
4.	Молекулы адгезии лейкоцитов и эндотелия (интегрины, селектины, адресины)
5.	Плазменные системы комплемента, кининов, свертывания крови и фибринолиза
6.	Белки острой фазы: С-реактивный белок, сывороточный амилоидный А-белок α, α <sub>1</sub> -антипептидаза, α <sub>2</sub> -макроглобулин, фибриноген, гаптоглобин и др.

цепторы (селектины, интегрин, адресины) на клетках крови и эндотелия вызывают вначале прилипание клеток крови к последнему, а затем обеспечивают проник-



новение через стенку сосуда и эмиграцию в очаг воспаления. Цитокины тумор-некротизирующий фактор- $\alpha$  (ТНФ, фактор некроза опухоли) и ИЛ-1 активируют клетки крови (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, тромбоциты), соединительной ткани (тучные клетки) и эндотелий, а ИЛ-6 – гепатоциты. Интерферон- $\gamma$  стимулирует макрофаги и натуральные киллеры (рис. 1).

плементы и кининов. Фосфолипаза  $A_2$  отщепляет от фосфолипидов полиненасыщенные жирные кислоты, которые превращаются в эйкозаноиды: в простаноиды – циклооксигеназами (ЦОГ-2 и -1), а в лейкотриены – липоксигеназой (5-ЛОГ). Простагландины (ПГ  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$ ) вызывают воспаление, боль и гипертермию, лейкотриены – воспаление и гиперчувствительность (невоспа-



Обозначения: АФК – активные формы кислорода, ГА – гистамин, ИЛ – интерлейкины, ИНФ – интерфероны, КАМ – клеточные адгезивные молекулы, КБ – катионные белки, ЛТ – лейкотриены, ПГ – простагландины, СТ – серотонин, ТНФ – туморнекротизирующие факторы, ТФР – трансформирующие факторы роста, ТцФР – тромбоцитарный фактор роста, ФАТ – фактор активации тромбоцитов, ФР – факторы роста, ХК – хемокины, ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты; ЕСР – эотаксин,  $NO^*$  – нитроксид, ТХ – тромбоксаны.

Рис. 1. Взаимодействия цитокинов и тканевых гормонов в регуляции воспаления.

Ферменты образуют гормоны и другие регуляторы воспаления: липиды (эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов, глюкокортикоиды), амины (гистамин, серотонин, катехоламины), белки и пептиды (цитокины, хемокины, кинины, опиоиды, ангиотензин II, лептин), аденозин,  $NO^*$ , специфические белки плазмы крови. Мы не разбираем общеизвестные системы ком-

плексы (гормоны не рассматриваются). Указанные транскрипционные факторы, гормоны, плазменные белки и даже ферменты часто называют медиаторами воспаления. В целом гормоны регулируют все фазы воспаления. Для сосудистых реакций на воспаление это общеизвестно. Гормоны, включая нейротрансмиттеры головного мозга, определяют и общие

реакции организма на воспаление: боль, лейкоцитоз, накопление белков острой фазы в плазме крови, лихорадка, снижение активности мозга и аппетита. Так ИЛ-1 $\beta$ , проникая в мозг, увеличивает выделение ПГ E<sub>2</sub>, что вызывает боль и лихорадку. В сумме гормоны регулируют не менее 15 реакций в развитии воспаления и 9 реакций его торможения и разрешения.

Ферменты выполняют и другие важные функции: алтерация реализуется активными формами как O<sub>2</sub> (свободные радикалы супероксид O<sub>2</sub><sup>-</sup> и гидроксил HO<sup>•</sup>, а также H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), так и азота (NO<sup>•</sup>-синтазой макрофагов). Первые образуются НАДФН-оксидазами фагоцитов (оксидазой дыхательного взрыва), НАДФН-оксидазой эндотелия, ксантинооксидазой и миелопероксидазой нейтрофилов (НОС1). Активную роль в гибели клеток играют также цитолитические белки перфорины натуральных киллеров и ферменты гранзимы, повреждающие мембрану клеток, дефензины, литические ферменты (протеазы, липазы), система комплемента (мембрано-атакующий комплекс C5b-C9), лизоцим. При наследственном отсутствии НАДФН-оксидазы фагоцитированные бактерии остаются живыми, что приводит к хроническому грануломатозу с возвратными инфекциями. С-реактивный белок выполняет двойственные функции: активирует фагоцитоз, освобождение цитокинов, систему комплемента и обладает противовоспалительным действием. В межклеточном матриксе важную роль в воспалении (и не только) играют матриксные металлопротеиназы, разрушающие белки соединительной ткани и облегчающие миграцию клеток и заживление раны. При выраженности воспаления избыток ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-1 повреждает ткани (кость, хрящ, при демиелинизации, амилоидозе).

Однако врожденная защитная реакция часто оказывается недостаточной. Тогда организм включает вторую линию защиты – иммунное воспаление. Мы его излагаем кратко и упрощенно. Образованные макрофагами цитокины воспаления и естественного иммунитета, в основном циркулирующие в кровотоке ТНФ- $\alpha$  и ИЛ-1, активируют все воспалительные клетки. Среди них особенно важны Т- и В-лимфоциты, первые обеспечивают клеточный (прямое повреждение чужеродных и поврежденных клеток), вторые – гуморальный иммунитет, то есть синтез хемокинов и образование иммуноглобулинов (Иг, антител). Только лимфоциты способны к молекулярному распознаванию антигена специальными рецепторами – Т- и В-клеточными. Т-клетки – это, прежде всего, регуляторные Т-хелперы (помощники) Th1 и Th2. Первые в основном обеспечивают иммунный ответ на малые дозы антигена, вторые – на большие. Основной функцией первых является регуляция клеточного иммунитета (в основном защита от вирусов и раковых клеток), вторых – гуморального иммунитета (защита от бактерий).

Далее лимфоциты включают эффекторное звено: Th1 лимфоциты через интерферон- $\gamma$  увеличивают активность макрофагов (положительная обратная связь); через ИЛ-2 и ТНФ- $\beta$  (лимфотоксин) стимулируют цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры), а через ИЛ-2 и интерферон- $\gamma$  – натуральные киллеры. Последние через ИЛ-12 стимулируются и макрофагами. Оба типа киллеров убивают микроорганизмы в результате их повреждения перфорины, а также путем апоптоза. Th2

лимфоциты, в основном через ИЛ-10, -4, и -5 активируют В-лимфоциты, стимулируют деление, ИЛ-6 индуцирует их дифференциацию в плазматические клетки с началом образования Иг М. Последующее образование остальных изоформ Иг (Иг G1, G2, G3, А и Е) индуцируется различными цитокинами: ИЛ-4, -5, -12, -13, интерфероном- $\gamma$ , ТФР- $\beta$ . Все изоформы Иг обезвреживают различные антигены. В целом воспаление стимулируется ИЛ-1, -2, -6, -8, -12, -18, ТНФ- $\alpha$ , интерфероном- $\gamma$ , хемокинами, эйкозаноидами, фактором активации тромбоцитов, ангиотензином II и гистамином. Это ярчайший пример множественной регуляции. Кроме положительных обратных связей – взаимноактивации друг друга макрофагами и Th1 или Th2 лимфоцитами, существуют и более распространенные отрицательные связи: Th1 ингибируют через интерферон- $\gamma$  Th2 лимфоциты, а последние ингибируют Th1 через ИЛ-10 и -4. Клетка выбирает, какой вид иммунитета более целесообразен.

Оба типа обратных связей в равной мере необходимы как для иммунной, так и для гормональной системы: без них регуляция невозможна. Подчеркнем, что все виды лимфоцитов функционируют при посредстве цитокинов. Иммунная система эволюционно молода и великолепно вооружена как регуляторными и эффекторными лимфоцитами, так и иммуноглобулинами, – и те, и другие обезвреживают антигены и убивают клетки, чужеродные для организма. Иммунное воспаление – это более мощный индивидуально приобретенный адаптационный механизм. В большинстве случаев он приводит к гибели или элиминации вредного инвазивного агента.

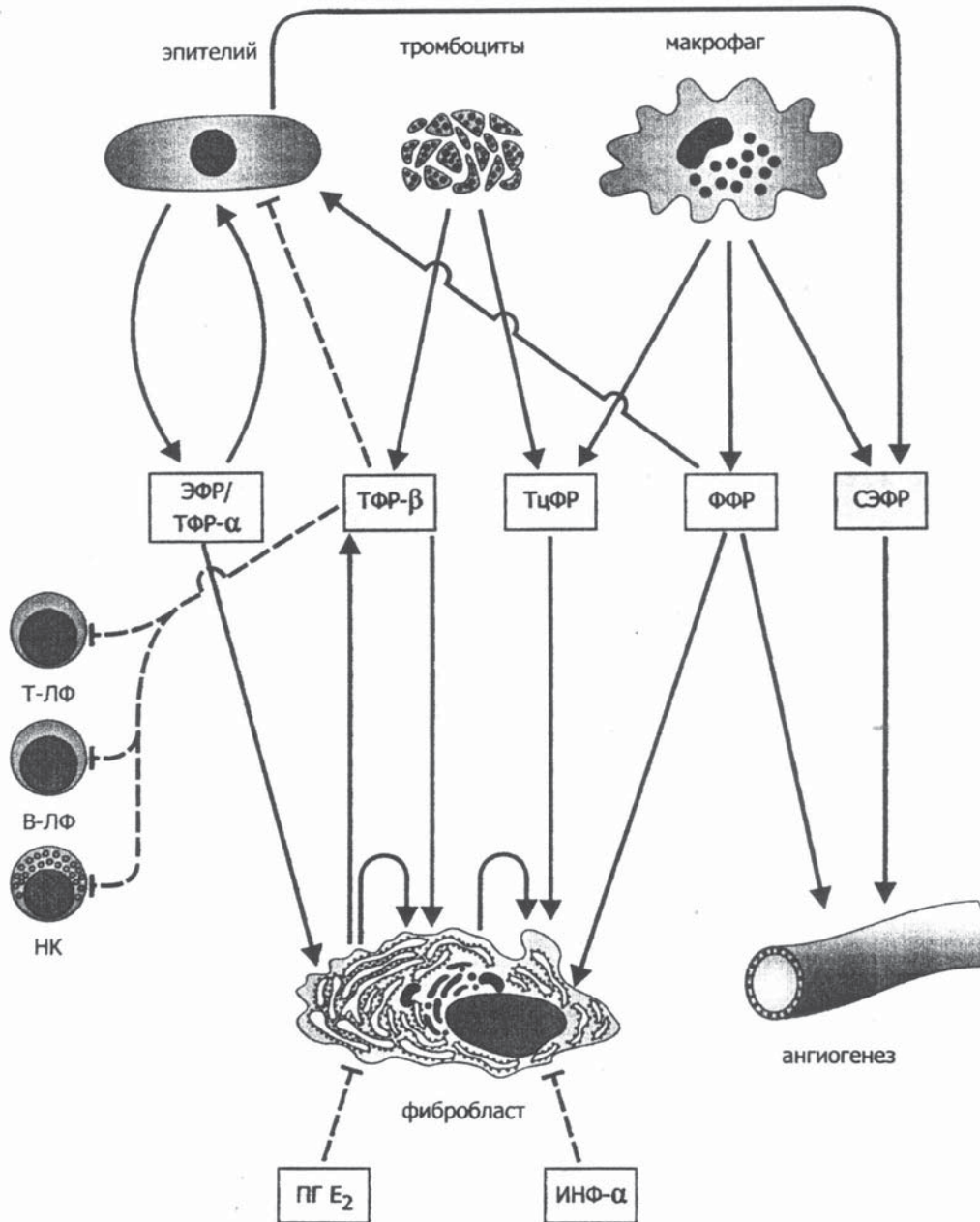
Общая картина основных клеточных и цитокиновых/гормональных механизмов представлена на рис. 1. В ней можно выделить 3 уровня: 1) макрофаги, дающие начальный цитокиновый стимул как для врожденного, так и иммунного воспаления; 2) регуляторные и эффекторные лимфоциты, специфически определяющие совокупность иммунных реакций; 3) эффекторные клетки крови, межклеточного матрикса и гепатоциты, трансформирующие сигналы макрофагов и лимфоцитов в многообразии воспалительных гормонов и других «медиаторов воспаления».

Поэтому очень важно затормозить и затем прекратить воспаление, чтобы не пострадали здоровые клетки. Эту задачу решает следующая фаза. Ее обычно называют разрешением воспаления. Активно тормозит воспаление и стимулирует развитие соединительной ткани трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), который называют противовоспалительным цитокином (рис. 2). Подобными эффектами обладают тромбоцитарный и фибробластный факторы роста. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста – главный индуктор ангиогенеза. Сильным ингибирующим эффектом на воспаление обладает эндогенный глюкокортикоид кортизол – гормон пучковой зоны коры надпочечников, действующий через ядерные рецепторы. При недостаточности и тем более отсутствии кортизола воспаление становится длительным и тяжелым. Через ядерные рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), действует их эндогенный агонист 15-деоксидельта (12,14) – ПГ I<sub>2</sub>. Он и синтетические агонисты тиазолидиндионы (глитазоны) обладают противовоспа-

лительным эффектом. Это – один из фактов, свидетельствующих, что в патогенезе сахарного диабета 2 участвует воспалительный компонент. Новым достижением явилось открытие третьего типа эйкозаноидов – липоксинов. Они включаются уже в ранней стадии воспаления, но максимально активны на его исходе, обеспечивая ингибирование и разрешение воспаления.

Очевидная опасность для организма избыточной активности воспалительных цитокинов в большинстве случаев уравновешивается механизмами противорегу-

цепторов: функционального типа 1 и физиологического антагониста ИЛ-1га, и большим количеством растворимых и поэтому циркулирующих и неактивных рецепторов-ловушек. Таковые есть и у других цитокинов. Антивоспалительная активность обнаружена у аденозина, глицина, ИЛ-10, -4, -13, интерферона-α. Катехоламины и глюкокортикоиды ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ТНФ-α, интерферона-γ) и стимулируют антивоспалительные (ИЛ-10, -4 и ТФР-β). Половые гормоны снижают действие ци-



Обозначения: ИНФ-α – интерферон-α, ЛФ – лимфоциты, НК – натуральные киллеры, ПГ E<sub>2</sub> – простагландин E<sub>2</sub>, СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, ТФР – трансформирующий факторы роста, ТцФР – тромбоцитарный фактор роста, ФФР – фибробластический фактор роста, ЭФР – эпидермальный фактор роста.

Рис. 2. Ингибирование воспаления и регуляция фиброза и ангиогенеза.

ляции. Отрицательную обратную связь поддерживают супрессоры цитокиновой системы, уменьшающие образование и блокирующие активность цитокинов. При дефиците этих супрессоров воспаление становится очень тяжелым, а при их отсутствии – смертельным. Эффекты ИЛ-1 снижаются конкуренцией двух его ре-

цепторов: эстрадиол – Th-1-, а тестостерон – Th-2-зависимых. Совокупность всех этих регуляторов поддерживает баланс про- и антивоспалительных факторов, предупреждает не только прогрессирование и утяжеление воспаления, но и переход острого процесса в хроническое воспаление. Последний защитный рубеж –

апоптоз (программированная смерть клеток), устраняющий скопление агрессивных воспалительных клеток или клеток, пораженным вирусом. Это позволяет спасти организм. Апоптоз индуцируется семейством ТНФ- $\alpha$  (внешний путь) или повреждением мембран митохондрий с выходом их белков в гиалоплазму и активацией там протеолитических ферментов каспаз и катаболизирующих ДНК нуклеаз (внутренний путь).

Заживление зоны воспаления осуществляет эпителизация (первичное натяжение), стимулируемая эпидермальным фактором роста- $\alpha$ , который ингибирует рост и активность различных видов лимфоцитов и натуральных киллеров. При недостаточности эпителизации ТФР- $\beta$  активирует фибробласты и фиброз (вторичное натяжение), что в свою очередь ингибируется эпидермальным фактором роста- $\alpha$ , интерфероном- $\alpha$  и ПГ  $E_2$ . Если разрешение не состоялось, воспаление переходит в хроническую форму (артриты, гепатиты, болезнь Крона, воспалительная болезнь толстой кишки, пневмония с пневмосклерозом, хроническая обструктивная болезнь легких), при которой возможно только временное облегчение. Избыточный фиброз может развиваться в различных формах и в разных органах (рубцевание, пневмосклероз, цирроз), он — важный компонент структурно-функциональных изменений (ремоделирования) сердца и сосудов, вызываемых избыточным действием катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина, альдостерона. Ведутся исследования по снижению фиброза блокаторами рецепторов ТФР- $\beta$  и ингибиторами синтеза коллагена. Следует помнить, что очень большие дозы витамина С могут способствовать развитию фиброза из-за активации гидроксирования пролина и лизина, участвующих в переходе молекулы проколлагена в зрелый коллаген. Отметим, что распространенный термин коллагенозы с биохимической точки зрения неверен: эти заболевания — патология соединительной ткани в целом, а не специально коллагена.

## 2. Биохимическая диагностика воспаления

При остром воспалении в плазме обычно снижаются альбумины и увеличиваются  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ -глобулины, а при хроническом воспалении к этому добавляется повышение g-глобулинов, но эти тесты не специфичны. Учитывая важную роль цитокинов в патогенезе воспаления, их определение (особенно ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1 и -6) в биологических жидкостях стало полезным диагностическим тестом. Однако цитокинов так много и их эффекты так часто взаимостимулируются и ингибируются, что определения отдельных цитокинов обычно недостаточно для общей картины. Другая трудность — дороговизна. На данном этапе надеяться на поточное использование этого метода не приходится. Давно известно, что С-реактивный белок очень чувствителен к воспалительным процессам, так как его концентрация в плазме крови повышается очень резко (в десятки раз). Недавно установлено, что он освобождает цитокины, а его уровень в крови коррелирует с их концентрацией. Правда, для этого нужен не применяемый в России полуколичественный метод, а точный количественный высокочувствительный метод (hsCRP). Информативно и определение неоптерина. На Западе эти 3 теста уже широко применяют, так они позволяют оценить интенсивность воспаления. Их повышение при атеросклерозе, хронической сердечной недостаточности и другой сердечно-

сосудистой патологии показало наличие воспалительного компонента при этих заболеваниях. Так же сейчас относятся к патогенезу болезней Альцхаймера и Паркинсона. В последние годы разработан ряд новых интегральных тестов воспаления.

## 3. Биохимические аспекты лечения воспаления

В лечении воспалительных заболеваний достигнут большой прогресс. Далеко позади остались времена, когда говорили, что нелеченная крупозная пневмония продолжается 21 день, а при хорошем лечении — 3 недели. Лучшими по широте применения и эффективности лекарствами по-прежнему остаются синтетические глюкокортикоиды. В 80-ые годы это объясняли репрессией липокортина-1 (ныне аннексин-1) с ингибированием фосфолипазы  $A_2$  и в результате снижением синтеза эйкозаноидов. Но теперь ясно, что биохимический механизм действия глюкокортикоидов намного сложнее и многообразнее: репрессия синтеза эйкозаноидов, цитокинов,  $NO^*$ , провоспалительных транскрипционных факторов, молекул клеточной адгезии, матриксных металлопротеиназ, снижение освобождения гистамина и кининов, ингибирование иммунитета и аллергии, апоптоз лимфоцитов и макрофагов, ингибирование деления клеток. Считают, что глюкокортикоиды более эффективны при клеточном, чем при гуморальном механизме воспаления, так как они снижают уровень Th1 и увеличивают Th2 цитокины. Ввиду серьезных побочных эффектов (снижение иммунитета, пролиферации и др.) глюкокортикоиды все больше применяют локально. Яркий пример — бронхиальная астма. В последние годы оптимальным считают сочетание ингаляционных кортикостероидов (флутиказон) и длительно расширяющих бронхи  $\beta_2$ -агонистов (салметорол), они усиливают и дополняют эффекты друг друга. Так как  $\beta_2$ -агонисты активируют образование цАМФ, были синтезированы селективные ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (сипомиласт и пикламиласт), тоже увеличивающие уровень цАМФ. Они оказались полезными при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких и ревматоидном артрите. Селективные ингибиторы рецепторов лейкотриенов  $C_4$  и  $D_4$  (монтелукаст и зафирлукаст) — признанные бронходилататоры.

НПВС ингибируют ЦОГ-1 и в меньшей степени ЦОГ-2 (табл. 3), в результате они снижают воспаление, боль и гипертермию, но при обычном длительном лечении повреждают слизистую ЖКТ и почки из-за снижения цитопротекторного эффекта простагландина  $E_2$ . Селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб столь же активен, но меньше повреждает клетки. В последнее время было выявлено, что другой ингибитор ЦОГ-2 рофекоксиб (в России не применялся) увеличивает риск сердечных заболеваний — и он был снят с производства. К целекоксибу это не относится. Исследуются комбинированные ингибиторы ЦОГ-2 и 5-липоксигеназы (ликофелон и др.). Обнадеживает сообщение, что сочетание как НПВС, так и ингибиторов ЦОГ-2 с ингибиторами  $H^+$ ,  $K^+$ -АТФазы снижает желудочно-кишечные симптомы и пептическое изъязвление. У некоторых НПВС (флурбипрофен и др.) и антагонистов NMDA-рецепторов глутамата (мемантин) обнаружено положительное действие при болезни Альцхаймера.

При переходе неиммунного воспаления в тяжелое иммунное воспаление, особенно хроническое, приме-

няют супрессоры ЦК. Блокаторы рецептора ТНФ- $\alpha$  (хумира), моноклональные антитела против него (инфликсимаб, адалимаб) и растворимые (неактивные) рецепторы ТНФ (этанерсепт) показаны при ревматоидном артрите, болезни Крона, множественном склерозе, псориазе, системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите, аутоиммунной недостаточности. Эти 3

тибиотических свойств противовоспалительным действием и уже применяются при артритах и пародонтозе. При кожных и костных заболеваниях применяют синтетические аналоги кальцитриола (кальцитриол и ОКТ при псориазе). Высокий антисклеротический эффект статинов связан не только с ингибированием синтеза холестерина и изопреноидов, но и со снижением в

Таблица 3

Две циклооксигеназы (ЦОГ)

Показатель	ЦОГ-1 и -2	ЦОГ-2
1. Синтез	Все клетки	Воспалительные клетки
2. Функции	Физиологические: дезагрегация тромбоцитов, цитопротекция	Участие в воспалении, боли, лихорадке
3. Индукция при воспалении	Слабая ( $\approx 2$ раза)	Очень сильная (десятки раз)
4. Ингибиторы	Аспирин (слабый), пироксикам, ибупрофен, напроксен	Преимущественный ингибитор ЦОГ-2 нимесулид, селективный - целекоксиб
5. Эффекты и осложнения при терапии	$\downarrow$ воспаления. Повреждение слизистой желудка, нефропатия	$\downarrow$ воспаления. Меньшие повреждения. $\downarrow$ прогрессирования некоторых раков

группы лекарств, оправдавшие себя в лечении злокачественных процессов, перспективны и при тяжелых хронических воспалительных заболеваниях. Для них же предложены ингибитор цитокинов и митоген-активируемой протеинкиназы семапимод, блокатор ИЛ-1 диациреин, ИЛ-1ra и рекомбинантный ИЛ-10. Современные блокаторы гистаминовых  $H_1$ -рецепторов (цетиризин, лоратадин) эффективно снижают аллергический компонент воспаления.

Повреждение кости при выраженном воспалении уменьшается бисфосфонатами (золендроновая кислота), которые ингибируют ТНФ- и ИЛ-1, уменьшают количество и активность остеокластов. Первые ингибиторы матричных металлопротеиназ доксициклин и особенно миноциклин обладают независимым от ан-

стенке сосудов экспрессии воспалительных цитокинов, молекул адгезии, реакций окисления и протеолиза.

Таким образом, в полном соответствии с ведущей ролью белков в патогенезе воспаления, большинство новых лекарств действует на белки, это лиганды рецепторов и ферментов. Белки обеспечивают специфичность как патологических, так и защитных реакций, значение которой при изучении воспаления долго недооценивалось. Оптимальное лечение выраженного воспаления, как и других заболеваний, основано на биохимической фармакологии – дисциплине о молекулярных механизмах действия лекарств. Это было признано видным фармакологом: «Фармакология ещё не является биохимией, но все больше становится ею».

## BIOCHEMICAL ASPECTS OF INFLAMMATION

V.I. Kulinsky

(Irkutsk State Medical University)

A lecture is dedicated to the biochemical aspects of an inflammation pathogenesis, diagnostics and therapy.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Каталог ЗАО Биохиммак. – М., 2005. – 260 с.
2. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Молекулярные механизмы действия гормонов // Биохимия. – 2004. – Т. 70, № 1. – С.33-50; № 4. – С.476-492.
3. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология: определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: Изд-во Иркутского гос. ун-та, 2005. – 142 с.
4. Кулинский В.И. Лекционные таблицы по биохимии. – Вып. 5 и 6. – Изд. 9-е. – Иркутск: ИГМУ, 2006. – с.
5. Кирдей Е.Г. Иммунология. – Иркутск: ИГМУ, 2000. – 231 с.
6. Майборода А.А., Кирдей Е.Г., Семинский И.Ж., Цибель Б.Н. Учебное пособие по общей патологии (иммунный ответ, воспаление). – Иркутск: ИГМУ. – 82 с.
7. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 // Русский мед. журн. – 2005. – Т. 33, № 7. – С.383-391.

# СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ШЕВЧЕНКО Е.В., ЗЕМЛЯКОВА С.А., КОРЖУЕВ А.В. – 2007

## ИЗОТОПНЫЙ МЕТОД В МЕДИЦИНЕ И ФИЗИОЛОГИИ НА ЗАРЕ РАЗВИТИЯ РАДИАЦИОННОЙ ХИМИИ И ФИЗИКИ

*Е.В. Шевченко, С.А. Землякова, А.В. Коржуев*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра медицинской и биологической физики ИГМУ, зав. – д.м.н., проф. Е.В. Шевченко)

**Резюме.** В статье обсуждается использование изотопного (индикаторного) метода в медицине и физиологии в 30-50-е годы XX века.

**Ключевые слова:** радиоизотопы, медицина, физиология, применение.

В современных медико-биологических исследованиях, а также при диагностике и лечении целого ряда заболеваний широко применяются методы масс-спектрометрии и радиометрии, основанные на использовании изотопных индикаторов, так называемых меченых атомов – радиоактивных, реже – стабильных нуклидов. Меченые соединения, содержащие один или несколько элементов с изотопным составом, отличающимся от природного, получают химическим синтезом или изотопным обменом путем захвата ядрами атомов нейтронов, освобождающихся при делении ядер урана в ядерных реакторах.

Естественную радиоактивность (термин, введенный П. Кюри) – самопроизвольное превращение неустойчивых атомных ядер в ядро других элементов, сопровождающееся испусканием разных видов излучения, открыл Антуан Анри Беккерель в 1896 году при исследовании руд урана и тория. За это открытие и работы по изучению радиоактивности Анри Беккерель совместно с Пьером и Марией Кюри был удостоен Нобелевской премии в 1903 году. Уже в первые годы после открытия важнейшего радиоактивного вещества радия он начал применяться в медицине для лечения злокачественных опухолей.

В 1934 году известные французские ученые Фредерик и Ирэн Жолио-Кюри открыли возможность получения искусственных радиоактивных изотопов. С тех пор было изучено много ядерных реакций, ведущих к появлению новых, не встречающихся в природе изотопов.

Открытие искусственной радиоактивности сразу же было по достоинству оценено биологами и медиками. В использовании искусственных радиоактивных изотопов они увидели большие возможности для изучения различных процессов, происходящих в организме человека и в живой природе, а также возможность воздействия на живой организм с тем, чтобы вернуть ему здоровье. Появилась возможность метить составные части воды, пищи, лекарств с тем, чтобы изучить последовательность их превращений в процессе метаболизма.

Чтобы составить представление о том, как идут превращения различных веществ в организме, обуславливающие обмен веществ, поглощение основных частей пищи, воды, кислорода из воздуха, усвоение их орга-

низмом для построения своих тканей и органов, производства работы, выделение из организма продуктов обмена, исследователи были вынуждены ограничиваться изучением этих процессов не на целом организме, а в вытяжках из отдельных тканей и органов животных, в тонких срезах тканей или кашице из них. Такого рода эксперименты часто проводились в 30-50-е годы XX века из-за отсутствия других способов изучения данных процессов.

С появлением радиоактивных изотопов дело коренным образом изменилось, появилась возможность осуществить на практике идею о «метке» веществ, вводимых внутрь организма.

Использование радиоактивных изотопов в качестве меченых атомов основывалось на том, что их химические свойства не отличаются от химических свойств природных изотопов того же элемента. Например, введенный в организм в составе поваренной соли радиоактивный натрий также всасывается в кровь, разносится по всему телу, так же выделяется из организма, как и обыкновенный натрий. Единственное, что отличает радиоактивный изотоп натрия от устойчивого – это наличие излучения, которое регистрируется счетчиком радиоактивного излучения. Достаточно ввести в организм человека одну стотысячную долю миллиграмма радиоактивного натрия для того, чтобы зафиксировать излучение и проследить путь ионов натрия в процессах жизнедеятельности организма. Такой метод, в котором изотоп используется в качестве меченого атома, получил название изотопного или индикаторного метода.

Как всякий научный метод, он имел свои пределы применения. Ограничения в применении изотопов на живых организмах возникли потому, что радиоактивное излучение даже в относительно небольших дозах может изменить нормальный ход обмена веществ. Поэтому радиоактивные изотопы использовались только как меченые атомы и вводились в минимальных количествах.

В 30-50-х годах XX века этот метод значительно ускорил изучение многообразных биохимических процессов, протекающих в животных и растительных организмах, позволил познать процессы образования и распада сложных химических соединений, взаимного превра-

щения их друг в друга, дал возможность определить скорости различных химических процессов. Это обусловило бурное развитие биохимии — науки, которая обогатилась новыми фактами и сведениями о сущности процессов катаболизма и анаболизма, что способствовало лучшему пониманию причин развития некоторых патологий и привело к важным практическим результатам в лечении и диагностике целого ряда заболеваний.

Приведем некоторые примеры индикаторного (изотопного) метода, использованного при изучении разных видов обмена веществ.

Примерно до середины XX века считалось, что в организме животных углекислота является конечным продуктом обмена веществ, что раз образовавшись, углекислота выделяется из организма главным образом с выдыхаемым воздухом. Установить, что это не вполне соответствует действительности, удалось лишь с помощью исследований, проведенных изотопным методом. После введения в организм животного двууглекислого натрия, содержащего радиоактивный изотоп углерода, обнаружили, что гликоген (животный крахмал), выделенный из печени животного, радиоактивен. Это означало, что в образовании гликогена участвовала углекислота, причем 12% атомов углерода гликогена в этом случае произошли из углерода углекислоты. Подобные эксперименты показали, что в организме высших животных углекислота может быть утилизирована при образовании сложных химических соединений. Кроме того, эти факты послужили толчком для постановки многих исследований, в ходе которых были детально изучены этапы превращения углеводов в процессе обмена веществ, протекающих в печени.

Использование глюкозы, содержащей меченые атомы, позволило установить последовательность этапов и превращений, которые происходят с углеводами, поступающими в организм, выявить, что только небольшая часть энергии от окисления сахара и других углеводов превращается в тепло, а большая часть — в энергию химических реакций и мышечную работу.

Расстройство углеводного обмена в организме сопровождается появлением тяжелого заболевания человека — сахарного диабета. Долгое время у ученых не было единого мнения о механизме нарушения углеводного обмена, который влечет за собой нарушение и других обменных процессов в организме. Одни считали, что ткани теряют способность расщеплять глюкозу до более простых продуктов, другие полагали, что глюкоза в избыточном количестве образуется в печени и поэтому в повышенном количестве поступает в кровь.

В опытах с использованием радиоактивной глюкозы было установлено, что в печени больных диабетом животных снижено потребление глюкозы и резко повышено ее образование. Кроме того, было выяснено, какие промежуточные реакции расщепления глюкозы нарушаются при диабете, и установлено, разрыв каких звеньев в цепи реакций углеводного обмена устраняется введением инсулина.

Для изучения механизма действия гормона инсулина его в свою очередь метили радиоактивными изотопами йода и серы, вводили меченый гормон в организм и с помощью счетчика прослеживали, как инсулин распределяется в организме и как долго в нем остается.

Изотопным методом доказано, что при диабете на-

рушается также обмен жира в организме и выявлено, в чем это нарушение состоит.

Известно, что из животных и растительных жиров, поступающих с пищей, человеческий организм синтезирует собственный жир с характерными для него физическими и химическими свойствами. Изотопный метод был использован при изучении всасывания и переработки жира, обмена жира, окисления входящих в него жирных кислот до углекислоты и воды, перехода одной жирной кислоты в другую, объяснения механизма расстройств жирового обмена.

Первые опыты по исследованию жирового обмена проводили с тяжелой водой, в качестве подопытных животных использовались мыши. Эксперименты с жирными кислотами, мечеными тяжелым водородом, показали, что жир в жировом «депо» не накапливается и не расходуется, но жирные кислоты в нем меняются, обновляются, и процесс этот идет непрерывно.

Другие опыты с тяжелой водой показали, что жирные кислоты из жиров пищи, жирные кислоты, освобождающиеся из молекул жира жировых «депо» и из других источников, смешиваются друг с другом, и из этой смеси черпаются жирные кислоты для обновления молекул жира, а также для окисления до конечных продуктов при переходе в другие соединения. Изотопный метод показал, что все эти реакции замещения, превращения и обмена жирных кислот так уравновешены в организме, что общее количество и строение жира в жировом «депо», крови и органах остается постоянным, но это постоянство сопряжено, вместе с тем, с непрерывной изменчивостью состава жира.

На основании изотопных опытов был пересмотрен вопрос о всасывании жира. Было доказано, что не обязательно, как считали ранее, жир всасывается только после расщепления до жирных кислот и глицерина — может всасываться и нерасщепленный жир.

Опыты, проведенные на собаках, с использованием гидрофосфата натрия, содержащего в качестве метки радиоактивный изотоп фосфора, показали, что в кишечнике не происходит расщепления фосфолипидов желчи на фосфорную кислоту, жирные кислоты, глицерин, азотистое основание — составные части фосфолипидов, а они всасываются из кишечника в кровь без расщепления. Обнаружить этот факт стало возможным только с появлением индикаторного метода, основанного на использовании меченых атомов.

С помощью меченых атомов проводились также исследования белкового обмена, изучался состав белков и типы связей аминокислот в молекуле белка, изучались пути и способы образования белка в живой клетке, последовательность этапов расщепления белков в желудочно-кишечном тракте и всасывания в кишечнике, определялись превращения составных частей белка в органах и тканях организма. Результаты уже первых изотопных опытов заставили пересмотреть некоторые прочно укоренившиеся в науке взгляды, касающиеся белкового обмена в животном организме.

Опыты проводились с введением меченых аминокислот: так, глицин метили тяжелым азотом, радиоактивным углеродом, тяжелым водородом или одновременно двумя из перечисленных изотопов. Много разнообразных опытов в СССР проводилось с аминокислотой метионином, которую метили радиоактивной

серой.

Типичный эксперимент с мечеными аминокислотами состоял в том, что соответствующую аминокислоту вводили животным, затем через разные сроки их умертвляли, выделяли из тканей белки и исследовали их на радиоактивность. Такого рода опыты показали, что меченые аминокислоты входят в белки всех органов и тканей, кроме того, составные части белков в организме постоянно и непрерывно меняются, происходит непрерывное обновление белковой молекулы.

В Советском Союзе было проведено много работ по определению скорости обновления белков различных органов у животных разного возраста, находящихся в разных условиях питания, при недостатке витаминов в пище, при экспериментально вызванных заболеваниях и т.д. Изотопный метод позволил выявить индивидуальные превращения каждой аминокислоты в организме, а также проследить за перемещениями каждого атома, занимающего определенное место в молекуле аминокислоты.

Знание во всех деталях индивидуального обмена каждой аминокислоты стало важнейшим условием в объяснении расстройств белкового обмена и тесно связанных с ним других видов обмена. Изотопный метод позволил вскрыть эти связи между отдельными видами обмена веществ, обнаружить общие для белков, жиров и углеводов продукты их превращений в процессе обмена веществ.

До появления индикаторного метода очень мало было известно о том, как происходит обмен минерального и органического вещества костей, как идут отложение и перемещение солей в кости при ее росте, почему нарушается отложение солей в костях при рахите, как образуется и рассасывается костная мозоль при переломах. В первых же опытах с искусственно полученным радиоактивным фосфором удалось установить, что минеральное вещество костей и зубов непрерывно обменивается. Атомы фосфора, приносимые кровью к поверхности кристалликов минерального вещества, захватываются этой поверхностью, при этом она отдает свои старые атомы в кровь.

Когда был получен искусственный радиоактивный кальций, с его помощью удалось установить, что каль-

ций костей и зубов также непрерывно обменивается, даже во взрослом организме, когда рост костей прекращается.

Кроме того, исследования с использованием меченых соединений, содержащих радиоактивные фосфор и кальций, показали, что помимо замены атомов кальция и фосфора, расположенных на поверхности кристалликов, идет перестройка самих кристалликов минеральной составляющей костей. В составе растущей кости накапливается особенно много введенных в организм радиоактивных изотопов кальция и фосфора, а при рахите — наоборот, радиоактивность костей была меньше, это говорит о том, что при недостатке витамина Д уменьшается обмен кальция и фосфора.

С помощью радиоактивных изотопов изучался также обмен микроэлементов в организме. Интересна история установления этим методом роли и значения витамина  $B_{12}$  — вещества, недостаток которого вызывает развитие злокачественного малокровия. Врачи знали из опыта, что эту болезнь можно лечить, давая больным есть сырую печень, в которой содержалось неизвестное тогда вещество. В 1948 году это вещество было выделено из печени животных в виде кристаллов, а спустя семь лет удалось выяснить строение этого вещества и установить, что оно содержит кобальт. В состав меченого витамина  $B_{12}$  вводили радиоактивный кобальт, а затем исследовали, как он всасывается, как выделяется из организма, как поступает в кровь. Было установлено, что при злокачественном малокровии всасывание витамина  $B_{12}$  резко нарушается, и для нормализации всасывания необходимо принимать витамин вместе с желудочным соком, в котором содержится вещество белкового характера, необходимое для связывания  $B_{12}$ .

Детальные исследования с витамином  $B_{12}$  помогли разобраться в происхождении злокачественных и некоторых других видов малокровия, возникающих из-за недостатка витамина  $B_{12}$ . Практическим следствием этого было открытие новых способов лечения заболеваний крови.

Таковы некоторые исторические свидетельства, связанные с использованием в медицине и физиологии явления радиоактивности в первой половине XX века. Этот метод в последующие годы получил дальнейшее практическое развитие.

## **THE ISOTOPIC METHOD IN MEDICINE AND PHYSIOLOGY AT THE EARLY AGE OF ITS DEVELOPMENT IN RADIATION PHYSICS AND CHEMISTRY**

E.V. Shevchenko, S.A. Zemljakova, A.V. Korzuev  
(Irkutsk State Medical University)

The usage of a method of isotopic indication in medicine and physiology in the first half of XX-th century is discussed in the article.



# АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ВОРОПАЕВ А.В., ИСАЕВ Ю.С., ВОРОПАЕВА И.В., ПРОТАСЕВИЧ А.А. – 2007

## ОБЗОР СУДЕБНОЙ ПРАКТИКИ ПО ПРИВЛЕЧЕНИЮ К УГОЛОВНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ЗА ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПРАВОНАРУШЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БУРЯТИЯ

*А.В. Воропаев, Ю.С. Исаев, И.В. Воропаева, А.А. Протасевич*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев; Байкальский государственный университет экономики и права, ректор – д.э.н., проф. М.А. Винокуров, кафедра уголовного процесса и криминалистики, зав. – д.юр.н., проф. А.А. Протасевич)

**Резюме.** Проведен анализ судебной практики по привлечению к уголовной ответственности медицинских работников за профессиональные правонарушения в Республике Бурятия.

**Ключевые слова:** уголовная ответственность, медицинский работник.

В рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» Правительство РФ уделяет все большее внимание соблюдению конституционного права граждан на охрану здоровья и бесплатную медицинскую помощь. Следствием этого являются проверки, проводимые прокуратурой на предмет выявления преступлений, связанных с нарушением прав граждан на бесплатную медицинскую помощь, ненадлежащим оказанием медицинской помощи (ненадлежащим исполнением медицинскими работниками профессиональных обязанностей при оказании помощи конкретному пациенту, повлекшем причинение вреда здоровью больного либо его смерть по неосторожности) (ч.2 ст. 109, ч.2 ст. 118, ч.4 ст. 122, ч.3 ст. 123, ст. 235 УК РФ), а также незаконным использованием бюджетных средств, в том числе выделенных в рамках реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

В связи с чем, анализ прокурорско-следственной практики по уголовным делам о преступлениях указанных выше категорий и состояния прокурорского надзора за своевременным выявлением и расследованием таких преступлений введены отдельными предметами надзора и закреплены за прокурорами отдела по надзору за процессуальной деятельностью органов прокуратуры, внутренних дел и юстиции.

В целях оперативного и эффективного надзора за процессуальной деятельностью правоохранительных органов в данном направлении всем районным и межрайонным прокурорам, руководителям имеющих на территории областей соответствующих ведомств (УВД, УВДТ, РУ ФСБ) направлены указания о незамедлительном уведомлении прокуратуры области о каждом факте регистрации таких преступлений.

В рамках научной деятельности Медико-правового центра ИГМУ и судебно-следственного факультета БГУЭП, нами были проанализированы данные по материалам уголовных дел о привлечении медицинских работников к ответственности, связанных с недобросовестным исполнением врачами и средним медицинским персоналом профессиональных обязанностей.

За период с 1999 по 2005 гг. правоохранительными органами республики Бурятия к уголовной ответственности привлекалось 35 работников учреждений Минз-

драва России в ходе расследования 32 уголовных дел. Из них 29 уголовных дел были связаны с профессиональными правонарушениями медперсонала. Всего 22 уголовных дела в отношении 24 лиц были направлены в суд с обвинительными заключениями.

Осуждено 19 медицинских работников, уголовные дела в отношении четырех лиц прекращены судом по нереабилитирующим основаниям, одно уголовное дело по обвинению двух лиц находится на стадии судебного рассмотрения. Предварительное следствие по одному уголовному делу приостановлено в связи с тем, что обвиняемая скрылась от следствия.

Специальности медицинских работников, понесших уголовное наказание, распределились следующим образом:

- 5 анестезиологов;
- 4 акушера-гинеколога;
- 1 хирург;
- 1 инфекционист;
- 1 оториноларинголог;
- 1 невропатолог;
- 2 главных врача;
- 2 медицинских сестры.

Составы профессиональных преступлений медицинских работников включали в себя:

1. Причинение смерти по неосторожности (ч. 2 ст. 109 УК РФ) – 8 случаев.

Так, врач анестезиолог-реаниматолог вследствие ненадлежащего исполнения своих профессиональных обязанностей неверно оценил состояние больной, неадекватно провел ей инфузионную терапию путем введения в организм чрезмерного количества жидкости, что повлекло прогрессивный отек легких, головного мозга, острую легочно-сердечную недостаточность и привело к смерти пациентки. Осужден к 2 годам лишения свободы условно.

В другом случае, врач-гинеколог допустила преступную небрежность при оказании медицинской помощи пациентке, в результате чего последняя скончалась от полного левостороннего разрыва нижнего сегмента матки и ее шейки во время родов, который привел к

острой обильной кровопотере и развитию тяжелого геморрагического шока. Уголовное дело прекращено органами следствия в связи с применением акта амнистии.

2. Причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности (ч. 2 ст. 118 УК РФ) – 4 случая.

В качестве примера приведем случай, когда врач-анестезиолог ненадлежащим образом исполнил свои профессиональные обязанности при удалении подключичного катетера у ребенка 6 лет, в результате здоровью последнего причинен тяжкий вред. Уголовное дело в отношении врача прекращено вследствие акта амнистии.

3. Халатность (ст. 293 УК РФ) – 2 случая.

По факту смерти пациентки привлекались к ответственности два медицинских работника. В неврологическое отделение поступила больная Т. с предварительным диагнозом: состояние после черепно-мозговой травмы, эпилепсия, апоплексия яичника. Дежурным врачом акушером-гинекологом Ц., в результате преступной небрежности выставлен ошибочный диагноз, принято решение о проведении операции, и в то же время, не принято мер к укомплектованию дежурным персоналом отделения больницы. В результате диагностических, лечебных и организационных ошибок дежурного врача Ц. и заместителя главного врача по лечебной работе Д. во время проведения операции больная Т. скончалась. Приговором районного суда Ц. и Д. осуждены по ч. 2 ст. 293 УК РФ к 3 годам лишения свободы условно с испытательным сроком в 2 года. На основании п. 6 Постановления ГД ФС «Об объявлении амнистии в связи с 55-летием Победы в ВОВ 1941-1945 гг.» от 26.05.2000 г. от назначенного наказания освобождены.

4. Незаконное производство аборта (ст. 123 УК РФ) – 1 случай.

За совершение незаконного аборта, не повлекшего последствий для здоровья пациентки, привлекалась медицинская сестра, которая в туберкулезном диспансере произвела незаконный аборт гражданке Ш. Она была осуждена к исправительным работам сроком в 2 года с удержанием 15% из заработной платы в доход государства.

5. Нарушение правил оборота наркотических средств или психотропных веществ (ст. 228 УК РФ) – 1 случай.

В данном случае, главный врач допустил хранение 40 ампул промедола, являющегося наркотическим веществом, в кабинете у медсестры, не имеющей разрешения на работу с наркотическими средствами. Уголовное дело прекращено органами следствия по ст. 6 УПК РСФСР в 2001 г.

7. Взятка (ст. 290 УК РФ) – 1 случай.

Так, заведующая неврологическим отделением, получила взятку в размере 1000 рублей за выдачу фиктивного листка временной нетрудоспособности. Осуждена по ч. 2 ст. 290 УК РФ к трем годам лишения свободы с испытательным сроком 2 года.

8. Статья 292. Служебный подлог – 1 случай.

В данном случае, главному врачу И. и медсестре Г. противотуберкулезного диспансера, были предъявлены обвинения по ст. 292 УК РФ. Медсестра Г. с целью смягчения наказания ее сыну, привлеченному к уголовной ответственности за совершение разбойного нападения, используя доверие И., путем просьб и уговора склонил

главного врача И. к тому, чтобы последняя дала указание подчиненным работникам сфальсифицировать медицинскую документацию и выдать медицинскую справку о том, что ее (т.е. Г.) сын состоит на учете в противотуберкулезном диспансере с диагнозом очаговый туберкулез верхней доли правого легкого. И. указанную просьбу выполнила, в результате чего была сфальсифицирована указанная медицинская документация. Приговором суда медсестра Г. осуждена по ст. 292 УК РФ к наказанию в виде штрафа в размере 1500 рублей, главному врачу И. по ст. 292 УК РФ наказание определено в виде штрафа в размере 2000 рублей.

Таким образом, приведенные данные указывают, что в Республике Бурятия, как и в других регионах России, совершаются случаи виновного неоказания или ненадлежащего оказания медицинской помощи, вследствие которых причиняется вред жизни или здоровью пациента. Данные случаи получают юридическую оценку, и виновные медицинские работники несут уголовное наказание.

Необходимо отметить, что по нашим данным, примерно в половине случаев уголовное преследование прекращается из-за отсутствия состава преступления в действиях медицинских работников. Такие уголовные дела очень сложные и требуют компетентных в медицинском праве адвокатов, которых сегодня как пациентам, так и врачам, представляется крайне трудным найти просто из-за их отсутствия. Это удлиняет как время расследования, так и судебного разбирательства.

Тенденции настоящего времени заключаются в том, что общественность и средства массовой информации становятся на сторону пациента, и, даже в случае невиновности врача, последний претерпевает огромный моральный вред от такого разбирательства. Следствием этого может быть даже принятие решения прекратить медицинскую практику (например, необоснованно обвиненный в смерти ребенка анестезиолог, после следствия и пиара в средствах массовой информации, не смог больше вернуться в медицину из-за перенесенных нравственных переживаний). Это становится трагедией, как для самого врача, его семьи, так и коллег.

В заключение, хочется заострить внимание на том, что изменить ситуацию в сторону соблюдения прав пациента, а врачам, обезопасить свою профессиональную деятельность, можно только путем повышения грамотности медицинских работников в вопросах медицинского права. Данным вопросом на центральном уровне занимается Национальная ассоциация медицинского права. На региональных уровнях, как правило, Ассоциации врачей (по специальностям) привлекают в рамках получения категорий специалистов по медицинскому праву для чтения лекций по правам пациента и обязанностям медицинских работников.

Наше глубокое убеждение и миссия Медико-правового центра ИГМУ заключается в том, что только созданием собственной мотивации по соблюдению прав пациента у конкретного медицинского работника, можно нормализовать ситуацию с постоянно возрастающим числом конфликтов пациентов с врачами и ЛПУ, добиться массового соблюдения прав пациента и спокойной профессиональной деятельности медицинских работников.

THE REVIEW OF JUDICIARY PRACTICE ON INSTITUTE CRIMINAL  
PROCEEDINGS OF HEALTH CARE WORKERS FOR PROFESSIONAL OFFENCES IN  
REPUBLIC OF BURYATIYA

A.V. Voropaev, J.S. Isaev, I.V. Voropaeva, A.A. Protacevich  
(Irkutsk State Medical University, Baikal State University of Economy and Law)

The analysis of judicial practice on institute criminal proceedings of health care workers for professional offences in Republic of Buryatiya has been made.

## ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© ЗОБНИН Ю.В. – 2007

### «URGENCES TOXICOLOGIQUES – НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ В ТОКСИКОЛОГИИ». 44-Й НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ФРАНЦУЗСКОГО СООБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Ю.В. Зобнин

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – доц. С.К. Седов)

*Резюме.* Информационное сообщение об итогах 44-го Национального конгресса Сообщества клинической токсикологии, состоявшегося 23-24 ноября 2007 г. в г. Анже (Франция).

22-23 ноября 2006 г. в г. Анже (Франция) состоялся 44-й Национальный конгресс Сообщества Клинической Токсикологии. Программа конгресса предусматривала рассмотрение трех основных проблем: «Антидоты в процессе развития», «Тяжелые отравления кардиотоксическими веществами», «Химическое оружие: современные аспекты», а также проведение Генеральной Ассамблеи Сообщества.

В первом блоке обсуждаемых проблем был представлен доклад «Инсулин-глюкоза при отравлениях кардиотропными ядами» Р. Nantson (Брюссель). Экспериментальными исследованиями на животных продемонстрирован положительный эффект применения глюкозоинсулин-калиевой смеси при отравлении ингибиторами кальциевых каналов и бета-блокаторами вследствие не только нормализации гликемии, но и в результате инотропного действия инсулина, улучшения сократимости миокарда и коррекции вазоплегии (повышение тонуса гладкой мускулатуры). Клинический опыт применения данной смеси ограничивается отдельными наблюдениями или небольшими сериями и пока отсутствуют стандарты (протоколы) применяемых доз инсулина и длительности инфузии.

Аналитический обзор экспериментальных данных и клинических наблюдений в неконтролируемых сериях о применении силибинина, входящего в состав силимарина – экстракта из плодов *Silybum marianum*, и распространяемого под названием Legalon Sil®, свидетельствующих об эффективности использования данного средства при отравлении бледной поганкой, был представлен в докладе Р. Saviuc (Гренобль).

Теоретические предпосылки и результаты ретрос-

пективного анализа отдельных клинических наблюдений применения октреотида – синтетического аналога соматостатина, подтверждающие эффективность применения этого препарата в качестве антидота при отравлении пероральными антидиабетическими средствами, производными сульфонилмочевины, обсуждались в докладе Р. Lhereux (Брюссель). Рекомендуемая доза октреотида – 50 мкг (1 мкг/кг) подкожно через 12 часов. Препарат обычно хорошо переносится. Побочные эффекты проявляются болью в месте инъекции и гастроинтестинальными нарушениями (спазмы, тошнота, вздутие, метеоризм, диарея). Автор указывает на необходимость проведения рандомизированных и контролируемых исследований, подтверждающих целесообразность использования препарата при данных отравлениях, а также разработки показаний и режима его применения.

Результатам создания протокола применения эзерина (Anticholinum®) при отравлении алкалоидами, содержащимися в растении *Datura Stramonium* (атропин, скополамин, гиосциамин), посвящен доклад L. Lagarce и соавт. (Анже). Препарат рекомендован при отравлении средней и тяжелой степени тяжести в дозе от 1 до 2 мг у взрослых и 0,5 мг у детей, внутривенно, медленно. Противопоказаниями для применения названы: аллергия, астма, брадикардия, нарушения проводимости, кишечная непроходимость, лечение бета-блокаторами или отравление трициклическими антидепрессантами.

Опыт использования иммунотерапии антителами F(ab')<sub>2</sub> Viperafav® при укусах змей семейства гадюковых на примере двух серий исследований (39 и 204 больных) представлен в докладе Р. Harry, L. Gamelin (Анже). После

однократного введения одной дозы (4,0) препарата, в крови пациентов не обнаруживался яд гадюки, концентрация которого до введения препарата составляла: при стадии Па –  $3,8 \pm 6$  нг/мл, Пб –  $32 \pm 40$  нг/мл, Пв –  $102 \pm 79$  нг/мл. Эта доза значимо влияла на клинические и биологические проявления отравления. Отмечена выраженная регрессия клинических симптомов и достоверное уменьшение продолжительности госпитализации. Указывается, что применение фраксипарина и глюкокортикоидов не влияло на выраженность клинических симптомов и длительность лечения.

Проблеме циркуляторной поддержки при отравлении кардиотропными ядами (медикаментами, фосфорорганическими веществами, цианидами, окисью углерода, трихлорэтиленом и др.) посвящен доклад В. Megarbane, F. Vaud (Париж). Обсуждается эффективность использования периферического центрифужного насоса и бедренного артериально-венозного шунта, установленного хирургическим путем. Указывается, что в ближайшем будущем, с разработкой точных показаний, усовершенствованием материалов и техники проведения эта процедура станет более доступной и легко осуществимой.

Использование медикаментозных средств при отравлении кардиотоксическими ядами (кроме сердечных гликозидов) анализируется в докладе P. Sauder (Страсбург). Отравления ядами этой группы опасны быстрым развитием тяжелых осложнений и высокой летальностью. Потенциальная опасность подобных отравлений связана с узким диапазоном терапевтического действия, механизмами действия (наиболее опасны стабилизаторы мембран и ингибиторы кальциевых каналов), быстрой абсорбцией (пик плазматической концентрации менее двух часов), существованием пролонгированных лекарственных форм, частым наличием тяжелой предшествующей патологии. При подобных отравлениях доминирует синдромальный подход. Важно неотложное очищение желудочно-кишечного тракта, длительная сердечно-легочная реанимация (при остановке сердца). При нарушениях проводимости показаны стимуляторы бета-адренорецепторов: изопротеренол, адреналин (при отравлении бета-блокаторами, ингибиторами кальциевых каналов), гипертонические растворы натрия (при отравлении стабилизаторами мембран). При тяжелых нарушениях ритма: дефибрилляция, антиаритмические средства. При коллапсе и состоянии шока: титрованное введение норадреналина (при вазоплегии); катехоламины, добутамин, изопротеренол (при кардиогенном шоке). Глюкагон и ингибиторы фосфодиэстеразы могут быть рекомендованы в качестве антидотов при отравлении бета-блокаторами и ингибиторами кальциевых каналов. Использование высоких доз инсулина и глюкозы показало эффективность в эксперименте.

J. Arditti и соавт. (Марсель) представили результаты клинических наблюдений и результатов токсикометрии у 124 пациентов, госпитализированных в Токсикологический центр Марселя в течение первого квартала 2006 г., в связи с суицидальным отравлением мепробаматом (7,8% в структуре суицидальных отравлений). В большинстве случаев выявлена значимая корреляция между тяжестью клинических проявлений и предполагаемой принятой дозой препарата. С. Sargentini и соавт.

(Анже) обсуждают использование циркуляторной поддержки при шоке и тяжелой гипотермии, обусловленных тяжелым отравлением мепробаматом.

Результаты мультицентрового исследования клинической картины отравления буфломедилом представлены в докладе С. Pulse и соавт. (Лион) Анализ 233 случаев острого отравления показал, что тяжелые отравления развивались при приеме от 3 до 6 г препарата, тяжелые отравления составляли 45%. Основными осложнениями были судороги (35%), нарушения ритма сердца (28%), остановка сердца (11%). Летальность 12%.

Ретроспективный анализ отравлений индорамином (Vidoral®) – гипотензивным и антимигренозным средством по данным Парижского токсикологического центра за период с 1998 по 2006 г. приведен в докладе А. Villa et al. (Париж). За этот период с установленным отравлением препаратом госпитализировано 39 взрослых и 13 детей. У всех детей не выявлялось никаких симптомов отравления, вследствие низких реально принятых доз, длительность госпитализации составляла  $20 \pm 7$  часов. У взрослых все отравления закончились благополучно; выявлены: сомнолентность, артериальная гипотония, брадикардия, удлинение QT, судороги. Лечение симптоматическое. Длительность госпитализации  $33 \pm 17$  часов. Госпитализация и контроль ЭКГ необходимы при предполагаемой принятой дозе около 250 мг.

Отравления ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента до настоящего времени мало изучены. Ретроспективный анализ клинической картины острых отравлений этими препаратами за 6 лет дан в докладе С. Paupen и соавт. (Лион). За указанный период в Лионский токсикологический центр госпитализировано 84 пациента в возрасте от 12 до 93 лет. Основной проблемой являлся трудно предсказуемый риск тяжелой артериальной гипотензии. Эти отравления являются относительно благоприятными и требуют обычного симптоматического лечения.

Актуальные вопросы отравления фосфорорганическими веществами обсуждались в докладах А. Vazige и G. Lallement (Ла Тронш). Несмотря на Конвенцию о запрещении химического оружия, до настоящего времени существует опасность его применения в военных целях или в террористических актах, кроме того, сохраняется широкое использование пестицидов. С 1993 г. Французская Служба Здравоохранения Армии в качестве антидота ФОВ располагает ауто-инъектором Multipen®, включающим атропина сульфат (2 мг), пралидоксина сульфат (350 мг) и диазепам (7,5 мг). В настоящее время разработан двухкомпонентный инъектор для внутримышечного введения Ineugore®. Один из компонентов содержит лиофилизат атропина, пралидоксина и авизафон – аналог диазепама. Второй компонент содержит воду для приготовления инъекционного раствора. В данной форме препарат может храниться в течение 4 лет при  $+5^\circ\text{C}$  или 1 года при  $+25^\circ\text{C}$ . Указанные препараты могут использоваться на поле боя или подразделениями Медицины Катастроф.

Проблемы неотложной помощи (выведение из зараженной атмосферы, смена одежды, промывание кожи, глаз, волос, симптоматическая терапия) при поражении «полицейскими» ядами и средствами самозащиты (CS и перечный газ), представлены в сообщении J.M. Sapori (Париж).

В докладе F.J. Vaude и соавт. (Париж) проанализировано 149 случаев отравления цианидами (цианистой кислотой и ее солями, нитропруссидом натрия, ядрами косточек плодов и др.) по данным Группы госпиталей Ларибуазьер - Фернан Видал с 1950 г. Признаки отравления развивались через 1-1140 мин. с момента контакта с ядом. У больных наблюдались нарушения сознания (82%), вплоть до комы (66%), мидриаз (78%), нарушения дыхания (93%), судороги (26%), желудочковые экстрасистолы (16%), частота сердечных сокращений — от 0 до 176 в мин, систолическое артериальное давление — от 0 до 168 мм рт.ст., рН артериальной крови — от 6,40 до 7,60; лактациемия — от 2,4 до 53 ммоль/л. Летальность 28%. Концентрация цианидов в крови, в среднем, 4,2 мг/мл.

Организация мер по предотвращению распространения эпидемии интоксикаций, связанных с использованием нового аэрозольного средства «Magic Nano», разработанного по нанотехнологии, предназначенного для покрытия поверхностей стеклянной пленкой и содержащего этанол, антикоррозийный агент, газ и кремниевые соединения, подробно описана в сообщении A. Scharer и соавт. (Гёттингем, Страсбург). 23 марта 2006 г. в сети супермаркетов «Penny» появился новый продукт «Magic Nano». На следующий день в Центре по лечению острых отравлений Гёттингема было зарегистрировано 5 обращений в связи с появлением затруднения дыхания после использования данного средства. Запрос по телефону всех токсикологических центров Германии, а также Страсбурга, Анже, Вены и Цюриха выявил еще десятки подобных обращений. Немедленно были поставлены в известность министерство и административные органы. Гёттингемский центр разослал электронные сообщения всем Токсикологическим центрам, а также компаниям, связанным с производством и распространением данного продукта, средствам массовой информации. Два министерства здравоохранения опубликовали соответствующие предупреждения. Через 31 час с момента первого обращения все продукты «Magic Nano» были изъяты из продажи. В Германии было зарегистрировано 120 пострадавших. Пациенты предъявляли жалобы на затруднение дыхания (98%), общее недомогание (63%), нарушения пищеварения (50%), развившиеся через промежуток от нескольких секунд до 4 часов после использования данного средства. У большей части пострадавших выявлены признаки отравления средней и тяжелой степени, сохранявшиеся до 6 недель.

Результаты мультицентрового исследования проведения респираторной поддержки при острых отравлениях на догоспитальном этапе и в отделениях реанимации по данным службы скорой помощи и центров лечения острых отравлений Франции, Бельгии и франкоязычной части Швейцарии представлены в докладе R. Bedry и соавт. (Бордо). Вопросник был разослан в 104

учреждения скорой помощи и в 153 отделения реанимации. Анализируемый период — 1 месяц (июнь 2005). В исследовании приняли участие 48 госпитальных и 36 догоспитальных служб неотложной помощи. На догоспитальном этапе респираторная поддержка проводилась в 1836 из 16752 случаев отравлений (11%), среди которых в 5,5% случаев пациенты были интубированы и переведены на искусственную вентиляцию легких. В отделениях реанимации респираторная поддержка проведена в 275 случаях из 2394 госпитализированных больных (11,5%), в том числе в виде искусственной вентиляции легких в 51,3% случаев. Основными жизненными показаниями для проведения ИВЛ на догоспитальном этапе были неврологические нарушения в гипотонической коме с оценкой по шкале Glasgow около 6 баллов. Премедикация проводилась введением снотворных и курареподобных средств. На госпитальном этапе основным способом вентиляционной поддержки была ИВЛ продолжительностью до 24 часов.

Критерии риска при отравлении клобутинолом обсуждались в докладе J. Martin и соавт. (Анже), результаты использования L-карнитина при тяжелом отравлении препаратами вальпроевой кислоты представлены в докладе R. Bedry (Песса). На значительное увеличение (110%) числа отравлений кардиотропными препаратами, по сравнению с таковым психотропными средствами (37%) за минувшее десятилетие указывают F. Lapostolle и соавт. (Бобиньи). Результаты клинико-аналитических исследований 257 случаев отравлений трамadolом представлены в докладе L. Gamelin и соавт. (Анже). Описание двух случаев отравления бензодиазепинами у новорожденного и ребенка 32 месяцев с результатами токсикокинетических исследований при проведении энтеродиализом на фоне терапии флумазенилом дано в докладе P. Nagu и соавт. (Анже). Кроме того, на конгрессе было представлено 26 стендовых докладов.

Генеральная Ассамблея заслушала доклад президента В. Данеля. Перспективными направлениями деятельности Сообщества, наряду с проведением ежегодных конгрессов, участием в издании Европейского журнала скорой помощи («JEUR»), выпуска ежеквартального бюллетеня «INFOTOX», постоянного сайта Сообщества в сети Интернет, создания электронного журнала «Toxicologie» и другими делами, признано продолжение практики проведения мультицентровых исследований в области клинической токсикологии, а также совершенствование подготовки специалистов и созданной системы выдачи межуниверситетского диплома по токсикологии.

В сообщество приняты 6 новых членов, избран новый состав бюро. Президентом Сообщества избрана М. Матьё. Доктору В. Данелю, возглавлявшему Сообщество с 1998 г., выражена горячая благодарность за активную плодотворную работу и пожелание успехов в новой деятельности.

#### «URGENCES TOXICOLOGIQUES – EMERGENCY ASSISTANCE TOXICOLOGY». 44-TH NATIONAL CONGRESS OF THE FRENCH SOCIETY OF THE CLINICAL TOXICOLOGY

Yu.V. Zobnin  
(Irkutsk State Medical University)

A report about results of 44-th National congress of Society of the Clinical Toxicology holding on November, 23-24, 2007 in Angers (France).

## ИТОГИ I-ГО СЪЕЗДА ОРГАНИЗАТОРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

*Г.М. Гайдаров, А.А. Ленский*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Гайдаров)

Общероссийская общественная организация «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья», учрежденная 16 декабря 2003 года на Учредительном Съезде, создана для выражения и защиты общих интересов и прав объединившихся граждан и юридических лиц – общественных объединений в области организации здравоохранения и общественного здоровья, а также прав граждан на охрану здоровья.

Организация осуществляет свою деятельность на территории более половины субъектов Российской Федерации и имеет общероссийский статус. Постоянно действующий руководящий орган Организации – Правление, находится в г. Москве. Председателем Правления является О.П. Щепин – директор ГУ ННИИ общественного здоровья РАМН, академик РАМН В состав Правления входят: В.И. Стародубов, В.Б. Филатов, Рутковский О.В. Андреева О.А., Федотов В.А., Царик Г.Н., Гайдаров Г.М. и др.

Структуру Организации составляют региональные отделения, филиалы и представительства. Сегодня Общество в своей деятельности опирается на более 70 региональных отделений – Амурское, Архангельское, Башкортостанское, Брянское, Бурятское, Вологодское, Воронежское, Дагестанское, Ингушское, Иркутское, Кабардино-Балкарское, Калмыкское, Карачаево-Черкесское, Карельское, Кемеровское, Краснодарское, Красноярское, Ленинградское областное, Липецкое, Московское, Московское областное, Мурманское, Новгородское, Новосибирское, Омское, Оренбургское, Пензенское, Пермское, Псковское, Ростовское, Самарское, Санкт-Петербургское, Саратовское, Свердловское, Северо-Осетинское, Ставропольское, Таймырское, Татарстанское, Тверское, Тульское, Тюменское, Хабаровское, Хакаское, Ханты-Мансийское, Чувашское, Ямало-Ненецкое и др.

В Иркутской области, в соответствии с действующим законодательством, 10 мая 2006 года в зарегистрировано Иркутское региональное отделение Общероссийской общественной организации «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья». Председателем Правления является Г.М. Гайдаров – д.м.н., профессор, главный врач Клиник, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ГОУ ВПО ИГМУ Росздрава, депутат Законодательного Собрания Иркутской области. Заместителями Председателя Правления являются: Н.Н. Абашин, Б.Г. Басманов, Г.И. Губин. В состав Правления вошли: К.А. Аитов, Т.И. Алексеевская, Е.Л. Выговский, Г.В. Гвак, И.И. Губанова, В.В. Дворниченко, Н.А. Долженицина, П.Е. Дудин, Ж.В. Есева, Н.Ю. Ильченко, П.К. Кауров, Н.Г. Корнилов, М.Е. Кошечев, Н.П. Ледаева, Т.И. Литвинова, Г.Т. Матула, И.В. Малов, Н.В.

Протопопова, Д.В. Пивень, В.С. Рукавишников, В.М. Селиверстов, Е.А. Семенишева, В.Б. Сукосян, Ю.А. Сюсин, Ю.Н. Тулугоев, И.В. Ушаков, Н.А. Холмогоров, С.В. Шойко, В.В. Шпрах, А.В. Щербатых, А.Г. Щуко.

В соответствии с предложениями большинства региональных отделений, согласно приказу Минздравсоцразвития России № 579 от 27 июля 2006 г. в Москве, в ГУ ННИИ общественного здоровья РАМН, 6-7 декабря 2006 г. состоялся внеочередной Съезд общероссийской общественной организации «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья».

Министром Минздравсоцразвития России М.Ю. Зурабовым рекомендовано руководителям органов управления здравоохранением субъектов РФ, руководителям учреждений здравоохранения, ректорам высших медицинских образовательных учреждений и учреждений дополнительного профессионального образования принять участие в работе съезда и решить вопрос о командировании специалистов. В состав делегации на Съезд Общества от Иркутского регионального отделения вошли: Г.М. Гайдаров, А.С. Купцевич, Б.Г. Басманов, Ю.К. Булсунаев, П.Е. Дудин, В.С. Рукавишников, Д.В. Пивень.

В целях дальнейшего развития профессионального самоуправления медицинского сообщества, усиления роли общественной экспертизы в деятельности органов и учреждений здравоохранения, развития законодательной базы здравоохранения, согласно приказу Главного управления здравоохранения Иркутской области № 1183 от 20.11.2006 г., 21 декабря 2006 года в стенах Иркутского Государственного медицинского университета состоялся Съезд Иркутского регионального отделения общероссийской общественной организации «Российское общество по организации здравоохранения и общественного здоровья».

В Съезде приняло участие более 300 членов Общества от Иркутской области и Усть-Ордынского Бурятского автономного округа, а именно: руководители муниципальных образований и их заместители, руководители органов управления здравоохранением регионального и муниципального уровней; руководители государственных и муниципальных учреждений здравоохранения и медицинских организаций и их заместители; руководители и работники ТФ ОМС и страховых медицинских организаций; руководители региональных медицинских ассоциаций и обществ по клиническим специальностям; ректоры и проректоры, заведующие клиническими кафедрами, профессорско-преподавательский состав, клинические ординаторы и аспиранты кафедр общественного здоровья и здравоохранения ИГМУ и ИГИУВ.

Программа Съезда включала обсуждение следующих

ключевых вопросов: об основных направлениях развития здравоохранения Иркутской области на долгосрочную перспективу (до 2015 года); о роли профессионального сообщества в развитии здравоохранения Иркутской области; организационные моменты деятельности регионального отделения.

С вступительным словом о роли профессиональных медицинских организаций выступили: депутат Государственной Думы РФ, заместитель Председателя комитета по науке и образованию, академик РАМН – И.В. Шпаков; главный федеральный инспектор полномочного представителя Президента РФ в Сибирском Федеральном округе, секретарь регионального политсовета всероссийской партии «Единая Россия» – К.Б. Зайцев; первый заместитель Губернатора Иркутской области – Ю.В. Параничев; заместитель председателя Законодательного Собрания Иркутской области – Л.М. Берлина.

Председатель Правления Иркутского отделения Общества – Г.М. Гайдаров представил доклад на тему: «О задачах и основных направлениях деятельности Иркутского регионального отделения Общества по укреплению здоровья населения и развитию здравоохране-

ния Иркутской области». В докладе были сформулированы первоочередные цели, задачи и перспективные направления развития Иркутского отделения Общества, многочисленные сложные проблемы эффективного функционирования служб оказания медицинской помощи и методы научно обоснованной глубокой модернизации регионального здравоохранения.

В ходе Съезда участниками активно обсуждались актуальные проблемы здоровья населения и здравоохранения региона, и возможные пути их решения с участием общественной организации.

В завершении состоялось принятие итоговых документов Съезда – «Резолюция I-го Съезда организаторов здравоохранения Иркутской области» и «О задачах и основных направлениях деятельности Иркутского регионального отделения Российского общества организаторов здравоохранения по укреплению здоровья населения и развитию здравоохранения иркутской области».

В целом, прошедший Съезд обсудил важнейшие проблемы здравоохранения Иркутского региона, установил приоритетные этапы и направления реализации мер по укреплению здоровья населения Иркутской области.

## THE TOTALS OF THE FIRST CONGRESS ORGANIZERS OF HEALTH CARE IN IRKUTSK REGION

G.M. Gaidarov, A.A. Lenskiy  
(Irkutsk State Medical University)

## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

### КУЛИНСКИЙ ВЛАДИМИР ИЛЬИЧ (к 75-летию со дня рождения)



Известный биохимик Владимир Ильич Кулинский родился 15 февраля 1932 г. в городе Харькове, в семье служащих. Его отец – Илья Наумович с головой был погружен в работу, зато матери – Евгении Алексеевне чаще удавалось беседовать с сыном и дочерью, всячески поддерживая в них живой интерес к знаниям. Еще учась в школе, Владимир Ильич много читал, нередко поражая одноклассников точным изложением прочитанного, за что даже получил от них уважительное прозвище «профессор». Тогда-то и зародилась неумная тяга к познанию живого. В 1949 г. поступил на лечебный факультет Харьковского медицинского института, после окончания которого, стал аспирантом, ассистентом, а затем доцентом кафедры рентгенологии и радиологии Украинского института усовершенствования врачей, проработав в нем с 1955 по 1971 год. Под руководством члена-корреспондента АН Украины А.М. Утевского в 1961 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Изменения обмена катехоламинов при острой лучевой болезни в эксперименте». Это было в самом начале изучения механизмов радиационного поражения живого организма. Результаты продолженных в избранном на-

правления исследований легли в основу докторской диссертации на тему: «Обмен биогенных аминов у облученных животных и механизмы радиозащитного эффекта», которую успешно защитил в 1971 г. в Ученом Совете Отделения медико-биологических наук АМН СССР. В 1972 г. В.И. Кулинскому присвоено ученое звание профессора. С 1971 по 1989 год он руководил кафедрой биохимии Красноярского государственного медицинского института, а с 1989 года — заведует кафедрой биохимии Иркутского государственного медицинского университета.

В.И. Кулинский — яркая, неординарная личность, человек самобытного характера, в котором слились воедино большое трудолюбие и природная одаренность. Исключительная порядочность, доброжелательность, нетерпимость к зазнайству, лени, показухе и лживости — главные составные части ядра его личности.

Умный педагог, блестящий лектор профессор В.И. Кулинский читает курсы общей и клинической биохимии для студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов, а также курс медицинской статистики для соискателей учёных степеней. Совместно с кафедрой иностранных языков он проводит студенческие конференции по биохимии на английском языке. На этих конференциях студентами сделаны десятки научных сообщений.

Профессор В.И. Кулинский — автор 547 научных публикаций, из них 250 — в центральных и зарубежных журналах и 2 монографий; докладчик на 15 международных форумах. Работы В.И. Кулинского получили признание в мировой литературе, вошли в базу данных PubMed (158 статей с 1966 г.) и цитируются в Science Citation Index (более 170 ссылок с 1980 г.), он создатель ежегодно обновляющегося оригинального учебного пособия «Лекционные таблицы по биохимии», а также 15 учебно-методических разработок по проблемам биохимии.

В.И. Кулинским создано новое научное направление, посвящённое выяснению биологической роли катехоламинов, их регуляторной функции, выявлению рецепторных механизмов защиты от облучения, охлаждения, гипоксии, ишемии головного мозга, обнаружению сдвигов глутатиона при ряде заболеваний. Им выдвинуты и разработаны концепции о рецепторных протекторах, обязательности регуляции биологических процессов гормонами и сигнал-трансдукторными системами, толерантной стратегии млекопитающих.

Среди его учеников — 4 доктора и 41 кандидат наук. Уникальным является факт представления к защите кандидатской диссертации студенткой последнего курса лечебного факультета до сдачи выпускных экзаменов (успешная защита состоялась сразу после получения соискательницей диплома о высшем медицинском образовании).

Профессор отмечен дипломами Минздрава РФ в конкурсе за 2 и 3 места по медико-биологическим наукам, знаками «Отличник высшей школы» и «Изобре-

татель СССР», медалью «За заслуги перед высшей школой». Получал ряд отечественных и зарубежных грантов. Действительный член АН Высшей школы и New York Academy Science, Соросовский профессор, государственный научный стипендиат. Член специализированного Ученого Совета ИГМУ, общезузовский руководитель аспирантуры, председатель проблемной комиссии по биохимии, биофизике и фармакологии.

Биография В.И. Кулинского опубликована в ряде специальных справочников: «Who is who in the World» (USA, 1999-2001); «2000 Outstanding Scientists of the 20th Century» (Cambridge, 1999); «Известные русские» (Москва, 1999); «Кулинский В.И. Биобиблиографический указатель» (Иркутск, 2002); «Учёные России» (Москва, 2007). Кембриджским биографическим центром В.И. Кулинский назван «Международным научным человеком года» (2000-2001), «Человек года г. Иркутска» (2002).

Профессор В.И. Кулинский — человек, находящийся в постоянном научном поиске. Благодаря его новаторским качествам, самые современные научные достижения активно внедряются в научную и педагогическую деятельность коллектива кафедры.

За время работы в Иркутском государственном медицинском университете Владимир Ильич всесторонне способствовал значительному повышению престижа и значимости кафедры биохимии (совершенствование учебного процесса, выполнение научных исследований как в комплексе с другими коллективами университета, так и непосредственно сотрудниками кафедры). По уровню выполняемых научных работ и организации педагогического процесса кафедра биохимии ИГМУ входит в число ведущих аналогичных коллективов страны. В 2006 году при активном участии В.И. Кулинского в Иркутском государственном медицинском университете была начата подготовка студентов по специальности «врач-биохимик».

Юбиляр — подлинный интеллигент, человек высокой культуры, блестящий знаток и ценитель художественной литературы, в том числе и новейшей. Отлично ориентируется в живописи и поэзии.

Кроме всего прочего, Владимир Ильич — прекрасный шахматист, не раз выполнивший норму кандидата в мастера спорта, обладающий собственным нестандартным стилем игры. В каждой партии — будь то любительский блиц или турнирная встреча — он играет в полную силу, с максимальным напряжением и самоотдачей. Он возглавляет команду шахматистов ИГМУ на межвузовских соревнованиях.

*Редакционная коллегия «Сибирского медицинского журнала», ректорат, сотрудники и студенты, коллектив кафедры биохимии Иркутского государственного медицинского университета сердечно поздравляют глубоко уважаемого профессора, доктора медицинских наук Владимира Ильича Кулинского со знаменательной датой — 75-летием со дня рождения и желают ему здоровья, счастья и многих лет плодотворной творческой работы.*

**KULINSKY VLADIMIR ILJICH**  
(TO THE 75-ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)