

ISSN: 1815-7572

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

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8

ноябрь

2006

ТОМ 66

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. секретари: **Л.П. Ковалева**
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 Красноярский 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 илн 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 Минздрава России 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

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» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (2001-2006)».

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

Подписной индекс 73686 в каталоге «Почта России»

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

| | |
|---|----|
| <i>Бочкарёв А.А., Щербатых А.В.</i> Выбор метода лечения больных с паховыми грыжами..... | 5 |
| <i>Симонова К.К.</i> Биохимические аспекты патогенеза и профилактики кариеса зубов..... | 8 |
| <i>Васильева Л.С., Филиппова Т.П.</i> Клинические формы туберкулёза лёгких с малосимптомным течением..... | 12 |

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|---|----|
| <i>Есимова И.Е., Новицкий В.В., Уразова О.И., Стрелис А.К., Воронкова О.В., Хасанова Р.Р.</i> Микровязкость и липидный спектр мембраны мононуклеарных лейкоцитов крови у больных туберкулёзом лёгких..... | 15 |
| <i>Садыкова В.С., Громовых Т.И., Навицкий И.А., Ковалева Г.К., Чижмотри Н.</i> Антимикробная активность грибов рода <i>Trichoderma</i> и <i>Trametes</i> в отношении условно-патогенных микроорганизмов рода <i>Staphylococcus</i> | 18 |
| <i>Дыдыкин В.Ф., Ковшов В.В.</i> Лечение тяжёлой гнойной инфекции челюстно-лицевой области и шеи..... | 21 |
| <i>Секунда Ю.И., Шпрах В.В.</i> Клинические предикторы эффективности монотерапии эсциталопрамом панического расстройства..... | 24 |
| <i>Суханов А.В., Пикерский И.Э., Игнатов А.В., Серебренникова Е.Н., Меньшикова Л.В.</i> Информативность дыхательного уреазного Хелик®-теста в определении степени обсеменённости <i>Helicobacter pylori</i> и патологических изменений слизистой оболочки желудка: Сравнение со степенью активности гастрита (сообщение 5)..... | 26 |
| <i>Ооржак У.С., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б., Панфилова В.Н., Михуткина С.В.</i> Место апоптоза адипоцитов в патогенезе прогрессирующих форм ожирения у детей..... | 31 |
| <i>Балабина Н.М., Ботвинкин А.Д., Жигалова О.В., Прокочук Т.С., Токарева И.Л., Зимина П.П., Левченко Н.Б., Коняева Л.А., Сониева А.Н.</i> Клинико-эпидемиологическая характеристика пневмоний и острых респираторных вирусных инфекций в межэпидемический период по гриппу (по материалам поликлиник г. Иркутска)..... | 34 |
| <i>Балданова Б.Д., Самчук П.М.</i> Иммунный статус новорожденных, родившихся от матерей с высоким инфекционным индексом..... | 36 |
| <i>Адайкин В.А., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В., Еськов В.М., Лазарев В.В.</i> Использование методов теории хаоса и синергетики в современной клинической кибернетике..... | 38 |
| <i>Секунда А.А., Игнатъева Л.П., Николаева Л.А., Гузовская Е.В.</i> Биохимические и морфологические изменения в сердце животных при воздействии металлов, поступающих с питьевой водой..... | 41 |
| <i>Геллер Л.Н., Охремчук Л.В., Топоркова Д.А.</i> Фармакоэкономические аспекты использования лекарственных средств для лечения ОРВИ у детей..... | 44 |
| <i>Филиппова Т.П., Васильева Л.С.</i> Оценка эффективности использования преднизолона в лечении больных с малосимптомным течением туберкулёза лёгких..... | 47 |
| <i>Москвитина В.В., Новиков О.М., Поликарпов Л.С.</i> Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у работников угольной промышленности..... | 51 |
| <i>Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Тюрюмина Е.Э., Галлеев Ю.М., Попов М.В.</i> Сравнительная характеристика функциональных изменений гепатобилиарной системы у больных с заболеваниями желчевыводящих путей по данным ультрасонографии и гепатобилисцинтиграфии..... | 55 |
| <i>Кузнецов С.Р.</i> Влияние комбинированного применения укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок на физическую работоспособность и аритмию больных сочетанной патологией стабильной стенокардии и гипертонической болезнью..... | 59 |
| <i>Голубев С.С., Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Раевская Л.Ю., Нестеров Н.Г.</i> Уровень экспрессии циклооксигеназы-2 и выраженность воспаления в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом..... | 62 |

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

| | |
|--|----|
| <i>Капорская Т.С., Киселев И.В., Силин А.П., Сендерова О.М., Романова Е.В., Капорская Д.В.</i> Анализ заболеваемости множественной миеломой в Иркутской области..... | 65 |
|--|----|

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

| | |
|---|----|
| <i>Мартынович Н.Н., Прокопьева О.В.</i> Место заболеваний органов мочевой системы в структуре инвалидности детей..... | 67 |
|---|----|

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

- Чхенкели В.А., Огарков Б.Н., Чхенкели Г.Д., Огарков Г.Р., Самусёнок Л.В.* Состав и биологическая активность внеклеточных полисахаридов ксилотрофных базидиомицетов..... 70

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Зобнин Ю.В., Провадо И.П., Пешков Д.М., Тетерина И.П., Лелюх Т.Д.* К вопросу о массовом отравлении содержащими алкоголь жидкостями, осложненном токсическим поражением печени..... 73
- Козлов Д.Л., Газинский В.В., Вязьмин А.Я., Андреев П.Ю.* Методы визуализации височно-нижнечелюстного сустава..... 76

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Якубович А.И., Кузнецова Н.П.* Кафедре дерматовенерологии Иркутского государственного медицинского университета – 85 лет! 80

ЛЕКЦИИ

- Калягин А.Н.* Хроническая сердечная недостаточность: современное понимание проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение б)..... 84

ПЕДАГОГИКА

- Пешня И.С.* Инновационные подходы к обучению в современном образовательном процессе..... 88
- Винокурова М.И.* Условия развития позитивной составляющей педагогического потенциала интерактивных технологий..... 90
- Соболева Е.А., Глобенко Г.М.* К вопросу о психической дезадаптации личности в профессии врача: факторы риска и направления психопрофилактики..... 93

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

- Задарновский А.Л., Диллис А.Д., Воропаев А.В., Исаев Ю.С., Пискарева Т.В., Шуко В.А., Воропаева И.В., Протасевич А.А.* Анализ комиссионных судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел в отношении медицинских работников Иркутской области за 2004-2005 гг..... 96

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

- Неделько Н.Ф.* Конец «святого старца» (судебно-медицинские аспекты)..... 99

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

- Бельская Г.Н., Калягин А.Н., Родиков М.В.* «Further analyses of COX-2 therapies – содействие исследованию терапии ингибиторами циклооксигеназы-2», Франкфурт, Германия, 26-28 октября 2006 г..... 107
- Пинский С.Б.* Первый Украинско-Российский симпозиум по эндокринной хирургии..... 108

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- Кузнецова Нина Петровна* (к 80-летию со дня рождения)..... 112

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© БОЧКАРЕВ А.А., ЩЕРБАТЫХ А.В. – 2006

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАХОВЫМИ ГРЫЖАМИ

А.А. Бочкарев, А.В. Щербатых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской хирургии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Щербатых)

Резюме. В обзоре представлен анализ современных данных по проблеме хирургического лечения больных с паховыми грыжами. Обсуждаются достоинства и недостатки различных методик пластики пахового канала. Показаны преимущества видов герниопластики, не сопровождающиеся натяжением тканей перед традиционными методиками. **Ключевые слова.** Паховая грыжа, герниопластика, полипропиленовая сеть.

Частота паховых грыж составляет 4,9% от всех хирургических заболеваний, они встречаются преимущественно у лиц мужского пола, а грыжесечение является наиболее частой операцией в плановой хирургии и составляет 10-15% от их общего количества. Ежегодно у 3% взрослого населения России выполняют операции по поводу паховых грыж [15,16].

В истории оперативной хирургии нет столько аналогов по количеству способов операций и их модификаций, как при хирургическом лечении паховых грыж [17]. Однако, не смотря на большое количество методик, частота рецидивов остается высокой – от 5% при простых (косых, прямых) паховых грыжах до 30% и более при сложных (скользящих, больших, рецидивных) без существенной тенденции к снижению [12].

К причинам возникновения паховых грыж приводят предрасполагающие и производящие факторы. Из предрасполагающих факторов нужно выделить неблагоприятные индивидуальные особенности формы живота, в частности разной величины высота подчревя. В.В. Жебровский (1995), К.Д. Тоскин (1995), Ю.А. Нестеренко (1998) утверждают, что наиболее неблагоприятный вариант брюшной стенки, в плане возникновения паховых грыж, у лиц с мужской формой живота [6]. Определённое значение имеет и пониженная прочность тканей, участвующих в образовании паховых областей как врожденного, так и приобретённого характера. В последнее время всё чаще обсуждается значение поперечной фасции и её фактическая роль в данной патологии [15]. Также причиной грыж является атрофия тканей передней брюшной стенки, связанная с возрастными изменениями [15,21,22]. Из производящих факторов, очевидно, наибольшее значение в возникновении паховых грыж имеет повышение внутрибрюшного давления [23].

Эволюция лечения паховых грыж претерпевала существенные изменения в разные периоды становления хирургии, как науки. Из истории герниологии мы знаем, что вначале все способы герниопластики сводились к укреплению передней стенки пахового канала, в основном используя дубликатуру апоневроза наружной косой мышцы живота [21]. Однако революцию в лечении паховых грыж произвел Э. Бассини (1844-1924), выпускник Падуанского университета. Э. Бассини убедительно доказал, что залогом успешного лечения паховой грыжи является укрепление задней стенки пахового канала. Способ Э. Бассини модифицировал Н.И.

Кукуджанов (1949). Значительный вклад в исследование паховой области в плане развития герниологии внесли А.Ю. Созон-Ярошевич (1954), С.В. Mc Vay (1941), В.Л. Ансон (1983), которые разработали различные способы местной пластики пахового канала с обязательным участием поперечной фасции живота [17].

Широкое распространение в зарубежных клиниках получил способ Е.Е. Shouldice (1945), заключающийся в рассечении поперечной фасции и послойном ушивании ее листков. Операция Е.Е. Shouldice, благодаря низкому уровню рецидивов (около 1%) в современной герниологии признана «золотым стандартом» пластики паховых грыж с натяжением тканей. Однако низкий процент рецидивов в специализированных клиниках (0,7%) при методике грыжесечения по Е.Е. Shouldice редко достигается в клиниках общехирургического профиля [9,12,15]. На основании многолетнего опыта выполнения таких операций у большого количества больных выделяются следующие причины рецидивирования паховых грыж: несостоятельность швов и неправильный выбор способа оперативного лечения, ошибки оперативной техники, факторы, обуславливающие раневые осложнения и вызывающие внезапное или систематическое длительное повышение внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде [12,26,32].

Для повышения эффективности герниопластик предлагается применение различного рода трансплантационных и имплантационных материалов, таких как аутодерма, замороженная аллофасция, аллогенная твердая мозговая оболочка, аллоплант, ксенобрюшина, ксенофасция и др., что не оправдало надежд клиницистов. В случаях их использования наблюдается дисгармоничное взаимодействие пластического материала с тканями реципиентной зоны, ведущее к отторжению трансплантата или имплантата, нагноению ран, а впоследствии, как правило, возникновению рецидивов [1,5,8,14].

Во второй половине прошлого столетия Th. Billrot осознал необходимость укрепления задней стенки пахового канала с помощью эндопротеза, считая, что «если бы удалось создать материал, обладающий плотностью и упругостью фасции или сухожилия, секрет радикального излечения грыжи был бы раскрыт».

R.E. Condon (1998) считает, что использование для пластики паховой грыжи поперечной фасции, особенно при наличии натяжения, недопустимо, в то время как полное укрепление дна с помощью эндопротеза без

натяжения тканей можно считать более эффективным методом [30].

Одним из первых эндопротезов была танталовая сетка [8]. Тантал совершенно резистентен к кислотам и щелочам, обладает высокой прочностью, эластичностью, податливостью, позволяющей вытягивать его в тонкую нить и плести сеть. Недостатки состояли в ломкости материала. Больные на поздних сроках жаловались на дискомфорт в области сетки, неровность контуров брюшной стенки и даже возникновение рецидивов в области разрушенной сетки [2,7,9]. Имплантаты из никелид-титановых сплавов, благодаря биохимической и биомеханической совместимости с тканями организма, прорастают собственными тканями и формируют в ране единый с имплантационным материалом, соединительнотканый регенерат. Основными недостатками этих методик следует считать необходимость проведения пластики грыжевых дефектов местными тканями, в связи с чем происходит более или менее выраженное натяжение тканей, что часто приводит к несостоятельности швов. Что касается паховой области, то применение пластинчатых пористых никелид-титановых имплантатов с успехом возможно лишь у лиц с малыми размерами грыж из-за недостаточной эластичности этих протезов [16,18,25].

Впоследствии на смену металлическим эндопротезам пришли неметаллические [16,18]. В герниохирургии стали использоваться дакрон, нейлон, стекловолокно, майлар (искусственная плёнка для магнитофонов), орлон, полиэтилен, поливиниловую губку, полиэтилен, винион [20,24]. Начало применения синтетических имплантационных материалов в хирургии передней брюшной стенки при грыжах относится к 1969 году, когда французский хирург R.E. Stoppa применил для замещения грыжевых дефектов дакрон [30,32]. Разработкой технологий грыжесечения с использованием капрона, нейлона, лавсана, полипропилена, дакрона, напряженного политетра-флуорэтилена, полиглактерна, мерсилена, углеродистого эксплантата «Карбо-никс-И», тканевого клея МК-7М, аллопланта занимались многие отечественные и зарубежные хирурги [22,23,26].

В 1958-1959 гг. стала применяться полипропиленовая пластиковая сетка, названная Марлекс-50, в серии экспериментальных и ранних клинических исследований. Марлекс-50 прочный и эластичный, непроницаемый для воды и устойчивый к различным химическим реагентам. Кроме того, в материал хорошо прорастает соединительная ткань [1,8,9].

А.А. Адамян (2001) сказал: «Новая, биологически обоснованная концепция для лечения паховых грыж, приобретенных во взрослой жизни, состоит в применении полипропиленовых заплат, без натяжения, под местной анестезией, чтобы результат можно было протестировать интраоперационно» [2].

В начале 70-х годов I. Lichtenstein была предложена концепция грыжесечения для всех паховых грыж без натяжения тканей за счет имплантации полипропиленового сетчатого эндопротеза и без соединения «мышца – сухожилие» [27]. Благодаря отказу от закрепления краев фасции и мышц на паховой связке получается так называемая «свободная от натяжения» адаптация [25,28]. Именно поэтому пластика по I. Lichtenstein ме-

нее болезненна после операции, а главное, более физиологична, поскольку не наносит ущерба нормальной подвижности и механизму закрытия фасции, мышцы и апоневроза [29,31]. Авторы делают заключение, что методика по I. Lichtenstein имеет преимущества перед всеми другими методами операций при паховых грыжах ввиду ее малой болезненности, безопасности и простоты выполнения под местной анестезией [31,38,42].

Главным преимуществом пластики пахового канала без натяжения тканей с использованием сетчатого эндопротеза, по мнению зарубежных авторов (P.K. Amid (1996), A.G. Shulman (1996)), является простота, по сравнению с методом Shouldice, значительная экономия средств и очень низкий уровень рецидивов, развития инфекции и других осложнений [28]. Исследования нескольких хирургических центров, специализирующихся в хирургии грыж, показали частоту рецидивов от 0 до 0,77% и частоту инфекции менее 0,5% [3,5,29]. Отторжения эндопротезов не наблюдали. Немаловажное значение имеет качество сетчатого эндопротеза. В идеале сетчатые эндопротезы должны обладать следующими свойствами: инертностью, резистентностью к инфекциям, драпируемостью, прозрачностью, механической прочностью и биосовместимостью. Наиболее подходящим ко всем вышеперечисленным требованиям материалом является монофиламентные полипропиленовые сетки (marlex, prolen), поэтому их чаще всего используют при пластике паховых грыж.

К числу редких осложнений, связанных с использованием сетчатого эндопротеза, относятся серома, гематома, раневая инфекция и образование свища [3,5,25,27]. Количество рецидивов, связанных с методом пластики, традиционно является для хирургов главным показателем при ее выборе. Низкий процент рецидивов при методике I. Lichtenstein сопоставим с таковым при грыжесечении по Shouldice [2]. Однако простота метода, отсутствие болей в послеоперационном периоде, короткий период реабилитации склоняют чашу весов в пользу метода I. Lichtenstein [29,42].

Нам хотелось бы отметить, что, поскольку прочностные показатели эндопротезов после долгосрочного пребывания в организме неизвестны, многие авторы оговаривают необходимость применения сетчатых эндопротезов лишь в тех случаях, когда полностью разрушена задняя стенка пахового канала и в действительности нет других возможностей для пластики. Дальнейшее изучение проблемы с позиций полимерной хирургии позволяет сделать оптимальный выбор в отношении синтетических материалов и методики I. Lichtenstein [25,31].

Широкое развитие эндоскопической хирургии не обошло и герниологию. Буквально в последние годы предложен ряд методик эндоскопической преперитонеальной и интраабдоминальной герниопластики паховых, пупочных и небольших послеоперационных грыж [13,19]. Выздоровление после лапароскопических операций наступает быстрее, больные меньше ощущают боли, быстрее возвращаются к работе и прежней жизни. Однако, методику лапароскопической герниопластики многие хирурги до настоящего времени рассматривают как экспериментальную, а некоторые авторы ограничивают ее применение двусторонними или рецидивными грыжами [33,34,]. Наряду с этим прямые

затраты на лапароскопические процедуры на 40% больше по сравнению с открытой операцией и составляют в среднем 1000 долларов США [36]. Н. Troidl весьма категорично считает лапароскопическую герниопластику бесперспективной, обосновывая свою точку зрения следующими доводами: 1) методика сложная, 2) дорогостоящая; 3) редкие, но катастрофические осложнения, 4) операцию нельзя выполнять под местным обезболиванием [37,44,45].

Анализируя вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что лечение больных с грыжами передней брюшной стенки в настоящее время представляет сложную и далеко не решенную проблему. Несмотря на широкий

арсенал существующих методик оперативного лечения, достигнуть восстановления анатомо-физиологических особенностей тканей передней брюшной стенки практически невозможно. Применение трансплантатов в герниохирургии позволяет получить полноценно функционирующую ткань. Однако не все виды и методы протезирования соответствуют требованиям, применимым к пластике паховых грыж. На наш взгляд, наиболее совершенны в этом отношении методики с использованием полипропиленовых сетей. Дальнейшее изучение проблемы с позиций полимерной хирургии позволит сделать оптимальный выбор в отношении синтетических материалов и методики Lichtenstein.

THE PROBLEMS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH INGUINAL HERNIAS

A.A. Bochkarev, A.V. Sherbatykh
(Irkutsk State Medical University)

In the review the analysis of modern data on a problem of surgical treatment of patients with inguinal hernias is presented. Advantages and lacks of various techniques of plastics of inguinal channel are discussed. Advantages of hernioplasty methods without tissues tension as compared with traditional ones were demonstrated.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Ахмад Р.М., Тарбаев С.Д. Операции при паховых грыжах из преперитонеального доступа с протезированием брюшной стенки эксплантатами // Акт. проблемы клинической аллергологии и иммунологии. — СПб., 1993. — Ч. 2. — С.237-239.
2. Адамян А.А., Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р. Лечение паховых грыж по методике Лихтенштейна // Анналы пласт., реконструкт. и эстет. хирургии. — 2001. — № 2. — С.65-71.
3. Бижев А.А. Место герниопластики по методике I. Lichtenstein в лечении паховых грыж: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2002. — 91 с.
4. Гусев А.И., Золотарев А.В., Осипов В.И., Семенов И.А. Новый метод грыжесечения в лечении рецидивирующих паховых грыж // Анналы хирургии. — 2000. — № 1. — С.74-75.
5. Галимов О.В., Сендерович Е.И., Тимебулатов М.В., Нуртдинов М.А. Результаты протезирующей герниопластики при паховых грыжах // Новые медицинские технологии в хирургической и терапевтической практике в Республике Башкортостан: Материалы респ. науч.-практ. конф. — Уфа, 2000. — С.16.
6. Жебровский В.В., Тоскин К.Д., Бабанин А.А., Воровский С.Н. Новый способ пластики пахового канала при лечении паховых грыж // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1995. — Т. 154, № 3. — С.81-85.
7. Емельянов С.И., Протасов А.В., Пономарев В.А., Ходос Г.В. Репродуктивная функция мужчин после грыжесечения по поводу паховых грыж // Акт. вопросы хирургии, травматологии и ортопедии: Сб. науч. тр. — Владимир, 1999. — С.50-53.
8. Ковалева З.В. Выбор эксплантата для герниопластики: Автореф. дис...канд. мед. наук. — Самара, 1999. — С.212.
9. Калантаров Т.К. Использование модифицированной методики паховой герниопластики в свете ближайших и отдаленных результатов: Автореф. дис...канд. мед. наук. — Тверь, 2000. — С.22.
10. Кузнецов С.М., Луэжнов К.В., Луэжнов Н.П. Модифицированный вариант операции Постемского при лечении паховых грыж // Акт. вопросы хирургии и терапии: Сб. науч. тр. — Улан-Удэ, 2003. — С.188-190.
11. Кузнецов С.М., Луэжнов К.В., Луэжнов Н.П. Метод однослойной пластики пахового канала при грыжах // К конференции изобретателей и рационализаторов: Сб. науч. тр. — Иркутск, 1990. — С.113-114.
12. Межаков С.В. Клинико-морфологическая оценка некоторых способов пластики при хирургическом лечении паховых грыж: Автореф. дис...канд. мед. наук. — Донецк, 1992. — С.114.
13. Митин С.Е., Пешехонов С.И., Чистяков Д.Б. Использование различных синтетических материалов при лапароскопическом лечении паховых грыж // Тезисы докладов Международного учебного семинара, 23-26 июня 1998 г., Финляндия. — СПб., 1998. — С.165-166.
14. Мусин Р.З. Применение «стимулятора регенерации» в хирургическом лечении паховых грыж // Здравоохр. Башкортостана: Спец. вып. — 2000. — № 2. — С.76-77.
15. Нестеренко Ю.А., Шляховский И.А. Выбор метода герниопластики при операциях по поводу паховой грыжи // Проблемы неотложной хирургии: Сб. науч. работ к 90-летию со дня рождения акад. В.И. Стручкова. — М., 1998. — Т. 6. — С.54.
16. Новиков К.В., Воробьев В.В., Лисицин А.С. Возможные пути развития паховой герниопластики // Стандарты оказания неотложной хирургической помощи населению в стационарах Санкт-Петербурга / Науч.-практ. ежегод. конф. ассоц. хирургов Санкт-Петербурга: Тез. докл. — СПб., 2000. — С.55-56.
17. Осипов В.И., Гусев А.И. Способ пластики при косой паховой грыже // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1999. — Т. 158, № 6. — С.83-85.
18. Сахаутдинов В.Г., Кузин А.А., Муслимов С.А., Хафизов. Клинико-экспериментальные параллели применения биоматериала аллоплант при грыжах живота // Акт. проблемы хирургии: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф., посвящ. 130-летию со дня рождения проф. Н.И. Напалкова. — Ростов н/Д., 1998. — С.233.
19. Сахаутдинов В.Г., Галимов О.В., Сендерович Е.И., Гололобов Ю.Н. Место эндохирургии в оперативном лечении паховых грыж // Эндоскоп. хирургия. — 2001. — Т. 7, № 6. — С.36-39.
20. Седов В.М., Лебедев Л.В., Тарбаев С.Д., Аль-Ахмад Р.М. Операции при паховых грыжах из преперитонеального доступа с протезированием брюшной стенки эксплантатами // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1996. — Т. 155, № 2. — С.33-34.
21. Смирнов А.Б. Хирургическое лечение паховых грыж // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1995. — Т. 152, № 3-4. — С.116-118.
22. Тарбаев С.Д. Реконструкция брюшной стенки при хирургическом лечении паховых и бедренных грыж // Новые технологии в хирургии: Сб. науч. тр., посвящ. столетию каф. фак. хирургии СПбГМУ им. И.П. Павлова. — СПб., 2000. — Т. 1. — С.138-147.
23. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Федоров Д.А. Современные подходы к лечению паховых грыж // Анналы хирургии. — 2000. — № 5. — С.13-16.
24. Фелештинский Я.П. Преперитонеальная герниопластика доступом через паховый канал с использованием имплантата при рецидивных паховых грыжах // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — Т. 157, № 2. — С.64-66.
25. Чавкункин Ф.П., Тихонов А.Ю., Спасюк В.В., Веселов С.Н. Хирургическое лечение паховых грыж по методу Лихтенштейна // Здоровье в Сибири: Четверть века науч., труд. и просветит. деятельности: Сб. ст. — Красноярск, 2000. — С.89-90.
26. Шляховский И.А. Выбор метода оперативного лечения паховых грыж: Автореф. дис...канд. мед. наук. — М., 1998. — 30 с.
27. Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Федоров Д.А., Тимошин А.Д. Герниопластика по методике L.L. Lichtenstein // Акт. проблемы хирургии: Сб. науч. тр. Всерос. науч. конф., посвящ. 130-летию со дня рождения проф. Н.И. Напалкова. — Ростов н/Д., 1998. — С.264.
28. Amid P.K., Lichtenstein I.L. Long term result and current status of the Lichtenstein open tension-free hernioplasty // J. Hernia. — 1999. — Vol. 2. — P.89-94.

29. Amid P.K., Shulman A.G., Lichtenstein I.L. Open "tension-free" repair of inguinal hernias: the Lichtenstein technique // European Journal of Surgery. — 1996. — Vol. 162. — P.447-453.
30. Condon R.E., Jacobs M.D. Mesh repair of inguinal hernias — redux // European Journal of Surgery. — 1998. — Vol. 125. — P.42-52.
31. Danielsson P., Isacson S., Hansen M.V. Randomized study of Lichtenstein compared with Shouldice inguinal hernia repair by surgeons in training // European Journal of Surgery. — 1999. — Vol. 165, №3. — P.29-34.
32. Jacobs O.D., Gottlieb S., et al. Which type of hernia repair is best? // European Journal of Surgery. — 2004. — Vol. 350. — P.1895-1897.
33. Johansson B., Hallerback B., Glise H., et al. Laparoscopic mesh versus open preperitoneal mesh versus conventional technique for inguinal hernia repair: a randomized multicenter trial (SCUR Hernia Repair Study) // Ann. Surg. — 1999. — Vol. 230. — P.225-231.
34. Juul P., Christensen K. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open inguinal hernia repair // Br. J. Surg. — 1999. — Vol. 86. — P.316-319.
35. Macintyre I.M.C. Inguinal hernia repair // J.R.Coll. Surg. Edinb. — 2001. — Vol. 46. — P.349-353.
36. Mike S.L., Liem M.D. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal — hernia repair // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336. — P.1541-1547.
37. Neumayer L., Giobbie-Hurder A., Jonasson O.V. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia // New England Journal of Medicine. — 2004. — Vol. 356. — P.2451-2460.
38. Prior M.J., Williams E.V., Shukla H.S., et al. Prospective randomized controlled trial comparing Lichtenstein with modified Bassini repair of inguinal hernia // J.R.Coll Surg Edinb. — 1998. — Vol. 43. — P.82-86.
39. Ridings P., Evans D.S. The transabdominal pre-peritoneal (TAPP) inguinal hernia repair: a trip along the learning curve // New England Journal of Medicine. — 2000. — Vol. 215. — P.543-552.
40. Roland W., Wim C.J., Luijendijk M.D. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia // New England Journal of Medicine. — 2000. — Vol. 172. — P.1543-1552.
41. Rutkow I.M., Robbins A.W. Demographic, classificatory, and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States // Surg Clin North Am. — 1993. — Vol. 73. — P.413-426.
42. Shahid Majeed, Khalid. Method Repair of inguinal hernias with Lichtenstein technique // New England Journal of Medicine. — 2005. — Vol. 422. — P.2323-2329.
43. Sculpher M.J., Feichter A., Shulman A.G. Old and new ways to repair inguinal hernias // New England Journal of Medicine. — 1997. — Vol. 336. — P.1596-1597.
44. Wellwood J., Sculpher M.J., Stoker D., et al. Randomised controlled trial of laparoscopic versus open mesh repair for inguinal hernia: outcome and cost // New England Journal of Medicine. — 1998. — Vol. 317. — P.103-110.
45. Zieren J., Zieren H.U., Jacobi C.A., et al. Prospective randomized study comparing laparoscopic and open tension free hernia repair with Shouldice's operation // Am. J. Surg. — 1998. — Vol. 175. — P.330-333.

© СИМОНОВА К.К. — 2006

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ

К.К. Симонова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра биологической химии, зав. — д.м.н., проф. В.И. Кулинский)

Резюме. Рассмотрены и проанализированы биохимические аспекты патогенеза и профилактики кариеса зубов. На основе ингибирования ферментов обмена углеводов окисленным глутатионом предложена гипотеза о возможности его использования для профилактики кариеса.

Ключевые слова. Микробный метаболизм сахарозы, кариес зубов, окисленный глутатион (GSSG).

Кариес — это патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов, при котором происходит деминерализация и размягчение твёрдых тканей зуба с последующим образованием полости.

Лечение кариеса — оперативное. Оно представляет собой полное иссечение пораженных тканей с последующим замещением дефекта пломбировочным материалом. Однако это не останавливает кариозный процесс и довольно часто возникают рецидивы, что в конечном итоге ведёт к утрате зуба — к безвозвратной потере органа [3,10]. Поэтому необходима профилактика кариеса — важная и очень трудная задача, касающаяся практически любого человека.

Тот факт, что при наличии огромного количества научных исследований до настоящего времени дискутируются некоторые механизмы кариозного процесса и его профилактики, указывает на его сложность. Высокая специфичность эмали зуба, не имеющей в своём составе ни сосудов, ни нервов, не позволяет провести аналогии с патологией любого другого органа или ткани [3].

Роль микробного метаболизма в патогенезе кариеса

Ещё в глубокой древности предпринимались попытки выявить причину разрушения зубов. В I веке н.э. древнеримский врач Скибрионий высказал предположение, что причина кариеса зубов в «дурных соках» и связывал это заболевание с патологическим состоянием

печени, желудка, селезёнки и других органов. В XVII веке возникла химическая теория, в соответствии с которой разрушение зубов объясняли действием кислот, попадающих в полость рта. К тому времени относится фраза, что «где нет кислот, там нет и кариеса зубов». Обнаружение в полости рта и разрушенных тканях зуба обилия микроорганизмов позволило трактовать кариес как гнилостный процесс, вызываемый находящимися в полости рта микробами. Эти данные обобщил В. Миллер в книге «Микроорганизмы полости рта человека» (1884): «Разрушение зуба является химико-паразитарным процессом, состоящим из двух разнообразных стадий: декальцинации, или размягчения тканей, и разрушения размягченных остатков. Кислоты, которые вызывают обезызвляющий эффект, происходят главным образом от частиц, содержащих крахмал, и сахаросодержащих субстанций, располагающихся в ретенционных пунктах и подвергающихся ферментации» (цит. по [1]).

Следует отметить, что химико-паразитарная теория, получив ряд новых данных в процессе клинко-лабораторных исследований, приобрела законченную форму и в современной трактовке полнее раскрывает процесс возникновения и течения кариозного процесса [1,3]. В настоящее время возникновение кариеса зубов связывают с локальным изменением pH на поверхности зуба под зубным налётом.

Зубная бляшка начинает расти уже через 2 ч после чистки зубов. В течение суток в налёте преобладает кокковая флора, а затем она меняется. Первоначально образованный налёт содержит анаэробные микроорганизмы, более зрелый — аэробные и анаэробные. Индивидуальные колебания велики, но более 70% колоний составляют стрептококки, 15% — вейлонеллы и нейссерии и 15% — вся остальная микрофлора [9]. В 50-х годах Oglander и соавт. доказали, что у молодых крыс, содержащихся на кариеогенном рационе, но в стерильных условиях, кариес не возникал, тогда как у животных контрольной группы зубы были поражены (цит. по [1]). В настоящее время признано, что без микроорганизмов кариес не возникает.

Накопились данные, свидетельствующие о том, что в этиологии кариеса зубов ведущую роль играют оральные стрептококки группы *Streptococcus mutans*. Впервые *S. mutans* был выделен от больного кариесом в 1924 г. Дж. Кларком. Но прошло много лет, прежде чем его роль в этиологии кариеса была достаточно обоснована. Этот стрептококк обнаруживается в зубных бляшках, в слюне, в испражнениях и в крови. *S. mutans* отличается от других стрептококков по морфологии колоний, его способности ферментировать маннит, сорбит; некоторым другим биохимическим признакам (ферментирует рамнозу и салицин; не образует перекиси водорода, дает положительную реакцию Фогеса-Проскауэра); способностью клеток прилипать к гладкой поверхности в присутствии сахарозы и антигенными свойствами. Изучение других свойств *S. mutans* показало, что существует несколько видов кариеогенных стрептококков: *S. mutans*, *S. macacae*, *S. sobrinus*, *S. rattus*, *S. ferus*, *S. cricetus*. Детальные таксономические исследования четко показали, что каждый из них представлен отдельным видом. Тем не менее, в основном это *S. mutans* и *S. sobrinus*, которые выделяют не только у человека, они также вызывают кариес и у животных, таких как хомяки, крысы и обезьяны [9]. Кариес у человека вызывают и другие бактерии — лактобациллы и актиномицеты.

Кариес протекает стадийно, ферментативная деятельность бактерий зубной бляшки приводит к образованию органических кислот, вызывая локальное снижение pH, и начинается деминерализация (обратимый процесс), затем нарушаются микроскопические связи и появляются щели вдоль эмалевых призм, идет образование полости и вовлечение нижележащих тканей зуба. Параллельно с этими стадиями доминирующая бактериальная флора подвергается изменениям, демонстрируя феномен, известный как «микробиологическая последовательность» [3].

Во время стадий развития кариеса баланс между аутохтонной транзитной флорой на поверхности зуба (супрагингивальный налет) и облигатной флорой ведет к началу деминерализации эмали зуба. Растет количество таких микроорганизмов как *S. mutans* и *Lactobacillus*, что наверняка связано с понижением pH (до 5,0-4,5), а количество *S. sanguis* и *A. naeslundii*, наоборот, уменьшается. Когда белый налет уже образовался, преобладают *S. mutans*, далее идет колонизация видами *Lactobacillus* [9].

Патогенность *S. mutans* связана, прежде всего, с его способностью прикрепляться к гладкой поверхности зубов и формировать кариеогенные бляшки. Это свой-

ство опосредуется синтезом полимеров из сахарозы, которая присутствует в пище. У *S. mutans* обнаружен фермент глюкозилтрансфераза, которая расщепляет сахарозу на фруктозу и глюкозу и осуществляет синтез глюкановых полимеров. Образующийся при этом нерастворимый глюкан играет ключевую роль в прикреплении и агрегации *S. mutans* и в формировании зубных бляшек. Глюкозилтрансфераза обладает двумя активностями: декстраназы и мутансинтетазы. Оба фермента необходимы для синтеза глюкана из сахарозы. На клеточной стенке *S. mutans* имеются рецепторы полисахаридной и белковой природы, с которыми соединяется глюкозилтрансфераза. Этот фермент не только обеспечивает синтез глюкана из сахарозы, но и служит посредником, с помощью которого нерастворимый глюкан прикрепляется к поверхности клеток стрептококка. В дополнение к глюканам *S. mutans* синтезируют из сахарозы фруктаны с помощью особого фермента — фруктозилтрансферазы. Фруктаны, как и глюканы, участвуют в формировании зубной бляшки, которая состоит из полисахаридного матрикса, связанного с различными видами бактерий. Благодаря образованию глюканов и фруктанов, *S. mutans* вызывает межклеточную агрегацию как самого *S. mutans*, так и других видов бактерий, колонизирующих бляшки (*Neisseria*, *Nocardia*, *Actinomyces viscosus*, *Candida*) [3].

После прикрепления бактерий к поверхности зуба процессы их жизнедеятельности оказываются зависимыми от окружающих условий и приспособляемости микроорганизмов к этим условиям. Нормальный рост и жизнедеятельность микроорганизмов зависят от наличия питательного субстрата, pH среды, насыщенности кислородом ферментных систем. Продукты метаболизма одного вида микроорганизмов могут негативно влиять на другой вид. Например, определённые виды стрептококков выделяют вещества, препятствующие росту *Actinobacillus actinomycescomitans* [5].

В одном из последних исследований были обнаружены существенные различия между микробиологическим составом зубного налета и налетом на корне зуба. Это было выявлено в мазках нижележащего слоя — в кариозном дентине. В основном в зараженном дентине было выявлено большое количество лактобацилл и племорфных Gr (+) палочек. Недавно опубликованные исследования показали, что бактерии, покрывающие корень зуба при кариесе, сходны с теми, которые ассоциированы с гингивитом, с преобладанием видов *Actinomyces* и различных других Gr (+) и Gr (—), они впоследствии способствуют образованию кариеса корня зуба. Дальнейшие исследования налетов поверхности корня зуба обнаружили большое количество *A. naeslundii* и других видов *Actinomyces*. Хотя Gr (+) бактерии были представлены примерно в 90%, в налете были найдены и Gr (—) анаэробы, такие как *Prevotella*, *Selenomonas*, *Bacteroides* [3].

Однако кислота, вырабатываемая микроорганизмами, может и не приводить к кариесу. Растворение зубной эмали и дентина происходит в условиях, когда по тем или иным причинам естественные буферы, присутствующие в слюне, не обеспечивают должной нейтрализации бактериальных кислот. Ферментные системы бактерий способствуют минерализации зубной бляшки.

У бактерий обмен сахарозы имеет свои особенности. Он идет по пути молочнокислого брожения до пирувиноградной кислоты, а затем конкурируют два альтернативных пути использования последней (рис. 1): первый — это восстановления лактатдегидрогеназой (ЛДГ) в молочную кислоту (этот путь идентичен гликолизу у человека и других животных), а второй — распад на уксусную и муравьиную кислоту при помощи пируватформатлиазы (ПФЛ). ЛДГ бактерий активируется высокими концентрациями фруктозо-1,6-бисфосфата, а ПФЛ ингибируется высокими концентрациями глицеральдегид-3-фосфата. Это объясняет преимущественное образование молочной кислоты при избыточном поступлении углеводов. При недостатке углеводов происходит индукция синтеза ПФЛ, и ПВК превращается в ацетат и муравьиную кислоту, а не в лактат [10].

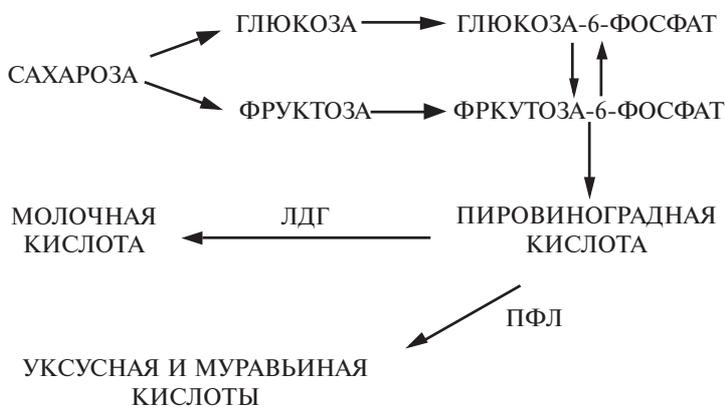


Рис. 1. Микробный метаболизм сахарозы.

Второй особенностью метаболизма сахарозы бактериями полости рта является их способность при избытке углеводов синтезировать гликоген. Механизм синтеза и распада гликогена бактериями подобен таковым у животных за исключением того, что для синтеза используется не УДФ-производные глюкозы, а АДФ-производные. Наиболее «преуспевают» в этом отношении стрептококки. Такой микроорганизм зубного налета как *Streptococcus mitis* может синтезировать гликоген в количестве до 37% от своей сухой массы. Гликоген используется этими бактериями для поддержки жизнеобеспечения в отсутствии углеводов [10].

Биохимические аспекты фторидной профилактики кариеса

Сегодня с целью профилактики кариеса наиболее широко применяются средства гигиены на основе растворимых солей фтора. Механизм противокариозного действия фторидов реализуется повышением устойчивости эмали зубов к растворяющему действию кислот [4,6]. Анализируя клиническую литературу, нетрудно убедиться, что противокариозная эффективность большинства зубных паст, используемых в режиме «ежедневная двукратная чистка зубов», — не превышает 25-30% снижения риска кариеса. Сегодня широко распространена точка зрения, что все разрешенные к применению в средствах гигиены источники фтора в равной степени эффективны для защиты зубов [4], однако информация о свойствах органических солей фтора, а также данные клинических исследований о противокариозной эффективности аминофторидов демон-

стрируют их более высокий потенциал в сравнении с неорганическими солями фтора [12,15,16].

Были проведены сравнительные клинические испытания эффективности двух зубных паст, одна из которых содержала аминофторид (зубная паста «R.O.C.S. school»), другая — фторид натрия, при этом в концентрации на 70% более высокой. Исследование проводилось двойным слепым методом. Для определения структурно-функциональной кариесрезистентности эмали и реминерализующей способности ротовой жидкости при применении исследуемых зубных паст применялся КОСРЭ-тест (клиническая оценка скорости реминерализации эмали). Процесс деминерализации оценивали по интенсивности окрашивания протравленного участка эмали. Скорость реминерализации эмали контролировали ежедневно, окрашивая метиленовым синим участок зуба, подвергавшийся протравливанию, до полного исчезновения окрашивания. В группе детей, использовавших пасту, содержащую аминофторид, повышение кислотоустойчивости зубов зафиксировано у абсолютного большинства испытуемых (92%). Среднее значение индекса деминерализации зубов, в начале исследования составившее 2,96, в течение одного месяца применения пасты понизилось до 1,36. В среднем значения индекса деминерализации понизились на 56%, а сроки восстановления зубов (реминерализации) сократились с 2,6 суток до 1,5 дней.

Такие результаты можно связать с механизмом действия аминофторида, создающего на поверхности зубов, в отличие от других солей

фтора, высокостабильную пленку, устойчивую к растворяющему действию кислоты.

Использованная в группе сравнения зубная паста известной мировой марки из фторида натрия за аналогичный период не показала значимых изменений этих показателей. У 88% детей не зафиксировано никаких изменений кислоторезистентности зубов. Однако, несмотря на то, что зубные пасты с аминофторидом являются высокоэффективным средством повышения кислотоустойчивости зубов, при неблагоприятном исходном состоянии зубов их эффективность недостаточна [7]. Эти данные согласуются с меньшей противокариозной эффективностью зубных паст с аминофторидом для лиц с дестабилизированным течением кариеса, где авторы указывают на необходимость изменения профилактической схемы [11].

Следовательно, назревает проблема поиска альтернативного средства профилактики кариеса зубов, которое будет ингибировать первичное поражение и препятствовать усугублению уже имеющихся кариозных поражений зубов.

Потенциальная альтернатива фторидам

Основным запускающим моментом кариозного поражения зубов является выработка из сахарозы органических кислот микроорганизмами полости рта вследствие течения реакций молочнокислого брожения. Поэтому целесообразно и заманчиво вместо увеличения устойчивости эмали к кислотам снизить накопление этих кислот. Возможно, процесс деминерализации эмали можно уменьшить, если ингибировать течение ре-

акций брожения в полости рта. Полезно было бы одновременно ингибировать ферменты обмена гликогена, так как он, как уже упоминалось, используется кариесогенной флорой для поддержки жизнеобеспечения в отсутствии сахарозы. Таким, давно доказанным влиянием на ферменты гликолиза и ферменты обмена гликогена, обладает окисленный глутатион (GSSG).

GSSG обладает выраженным влиянием на активность многих ферментов. Он тормозит активность ферментов обмена гликогена (фосфатаза фосфорилазы, гликогенсинтаза D, противотравяющий фермент), гликолиза/брожения (гексокиназа, фосфофруктокиназа и L-пируваткиназа), тиолсульфидного обмена (ТПОР), гуанилилциклазу и бактериальную ацетаттиокиназу; активирует фосфорилазу, ферменты глюконеогенеза (пируваткарбоксилаза, фруктозоdifосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза) [2]. SH-группы в белках необходимы и для активности рецепторов гормонов и мембран [5,8,13,14].



Рис.2. Схема тиол-дисульфидного обмена.

Механизм действия GSSG связан с ковалентной модификацией ферментов: с их обратимым S-тиолиро-

ванием и образованием смешанных дисульфидов или в последующем S-S связей [5]. Образование S-S связей в белках может быстро происходить при помощи тиол-дисульфидного обмена. Это реализуется при участии глутатиона, существующего и в мономерной тиольной (GSH), и в димерной дисульфидной (GSSG) формах, — и происходит по схеме (рис. 2).

Окисление тиолов приводит к нарушению нативной структуры белков и утрате ими биологической активности [5,8,13,14].

Если будет доказана эффективность воздействия GSSG на жизнедеятельность кариесогенной флоры *in vitro*, а также в ротовой полости, то GSSG можно будет использовать для предотвращения возникновения кариозных поражений зубов, например, включив GSSG в состав жевательных резинок, пастилок, леденцов.

Таким образом, кариес зубов — повсеместно распространенное заболевание, ведущее в конечном итоге к потере органа (зуба). Хирургическое лечение не исключает возможности возникновения рецидивов. Фторсодержащие препараты, являющиеся основным средством профилактики, к сожалению, не дают желаемых результатов при неблагоприятном исходном состоянии зубов. Сформулирована гипотеза о возможном использовании окисленного глутатиона для уменьшения образования органических кислот и в результате для профилактики кариеса.

BIOCHEMICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS AND PROPHYLAXIS OF DENTAL CARIES

K.K. Simonova

(Irkutsk State Medical University)

Biochemical aspects of pathogenesis and prevention of dental caries were considered and analyzed. On the basis of the inhibition of the carbohydrates metabolism enzymes by oxidized glutathione the hypothesis of possibility to use it for caries prevention has been proposed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровский Е.В., Максимовский В.С., Максимовская Л.Н. Терапевтическая стоматология. — М.: Медицина, 2001. — С.736.
2. Колесниченко Л.С. Регуляция катехоламинами и цАМФ ферментов обмена тиолов и дисульфидов в норме, при стрессе и усиленной пролиферации: Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. — Красноярск, 1986. — С.29.
3. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. — СПб.: Специальная литература, 1998. — С.59.
4. Кузьмина Э.М. Профилактика стоматологических заболеваний. — М., 2001.
5. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи современной биологии. — 1990. — Т. 110, вып. 1 (4). — С.23-24.
6. Луцкая И. Влияние фторсодержащих зубных паст на кислотоустойчивость эмали // Клиническая имплантология и стоматология — электронная версия — № 3.
7. Сарап Л.Р., Терентьева Н.В. Сравнительные клинические исследования зубных паст, содержащих аминофторид и фторид натрия. — Internet:// www.glavmed.ru/action-08/sub-/id-21618/index.html.
8. Торчинский Ю.М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков. — М., 1971.
9. Царев В.Н., Ушаков Р.В., Давыдова М.М. Лекции по клинической микробиологии для студентов стоматологических факультетов. — Иркутск, 1996. — 86 с.
10. Яевбаум П.М., Васильев В.Г. Биохимия челюстно-лицевой области: Учеб.-методич. пособие для студентов, интернов, ординаторов стоматологического фак-та. — 2-е изд. — Иркутск: ИГМУ, 2002. — С.85-88.
11. Brambilla E., et al. Caries-preventive effect of topical amine fluoride in children with high and low salivary levels of mutans streptococci // Caries Res. — 1999. — Vol. 33. — P.423-427.
12. Cahen, et al. Comparative unsupervised clinical trial on caries inhibition effect of monofluorophosphate and amine fluoride dentifrices after 3 years in Strasbourg, France // Community Dent. Oral Epidemiol. — 1982. — Vol. 10. — P.238-241.
13. Jocelyn P.C. Biochemistry of the SH group. — L. — N.Y., 1972.
14. Friedman M. The chemistry and biochemistry of the sulfhydryl group in amino acids, peptides and proteins. — Oxf. — N.Y., 1973.
15. Lussi A., Hellwig E. Erosive potential of oral care products // Caries Res. — 2001. — Vol. 35, Suppl. 1. — P.52-56.
16. Petzold M. The influence of different fluoride compounds and treatment conditions on dental enamel: a descriptive *in vitro* study of the CaF₂ precipitation and microstructure // Caries Res. — 2001. — Vol.35. — P.45-51.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ С МАЛОСИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ

Л.С. Васильева, Т.П. Филиппова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фтизиопульмонологии, зав. – к.м.н., доц. С.А. Толстых, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. – д.б.н., проф. Л.С. Васильева)

Резюме. В обзоре показано, что ведущим патогенетическим механизмом развития малопрогрессирующего туберкулёза лёгких, протекающего с преобладанием продуктивного типа воспаления, является генетически-обусловленное нарушение функции макрофагов, проявляющееся в снижении их переваривающей и цитокин-продуцирующей активности при сохранной способности к поглощению. В связи с этим, больным этой группы целесообразно назначать иммуномодулятор циклоферон, корригирующий фагоцитарную активность макрофагов.

Ключевые слова. Туберкулёз, адаптационные системы, продуктивный тип воспаления, макрофаги, циклоферон.

Среди разнообразных вариантов течения лёгочного туберкулёза, наряду с умеренно- и остро-прогрессирующими формами заболевания, выделяются торпидно текущие процессы с малосимптомными проявлениями. В периоде вторичного туберкулёза малопрогрессирующее течение отмечается при туберкуломах, очаговом и ограниченном инфильтративном туберкулёзе лёгких [24,31].

Удельный вес этой группы больных всегда оставался стабильно высоким, составляя около 30% среди впервые заболевших как в доантибактериальный период, так и в период широкого использования противотуберкулёзных препаратов [7,29]. В условиях современной напряжённой эпидемиологической ситуации по туберкулёзу, сложившейся в РФ после 1992 года, общее увеличение резервуара специфической инфекции [34] привело и к возрастанию численности больных с торпидным течением заболевания, что актуализирует проблемы их раннего выявления и адекватного лечения.

Помимо характерных клинических особенностей (отсутствие симптомов интоксикации при незначительно выраженных лёгочных проявлениях), малопрогрессирующие формы заболевания объединяются и сходной патоморфологической картиной, проявляющейся преобладанием фиброзно-продуктивных реакций в лёгочной ткани [7,18,28]. В связи с этим, основным путём выявления туберкулёза у больных этой группы является рентгенологическое обследование, проводимое либо при прохождении массовых профилактических осмотров, либо в индивидуальном порядке при обращении больных к врачу. Рентгенологическая картина продуктивных форм туберкулёза имеет некоторые особенности, связанные с наличием фиброза и склонностью к отграничению патологических изменений в лёгких уже в момент выявления заболевания [7,29]. Данные лабораторных методов исследования у таких больных малоинформативны: показатели периферической крови и результаты биохимических исследований, включая содержание в крови β -лизинов, лизоцима, комплемента, как правило, соответствуют диапазону нормальных значений, микобактерии туберкулёза чаще выявляются методом посева [18].

Превалирование продуктивного компонента специфического воспаления над экссудативно-некротическим связано с особенностями патогенеза торпидно текущих форм туберкулёза. Известно, что первым этапом противотуберкулёзной протекции организма является эффективный фагоцитоз микобактерий лёгочными

макрофагами, которые при активации запускают каскад иммунных реакций [4,9,16]. Второй линией защиты макроорганизма от туберкулёзной инфекции, реализующейся на фоне нарушения способности макрофагов к завершению фагоцитоза, является формирование туберкулёзных бугорков, то есть развитие специфического воспаления по продуктивному типу [16,20].

Развитие гранулём обусловлено тем, что при незавершённом фагоцитозе жизнеспособные микобактерии могут длительно персистировать в вакуолярном аппарате мононуклеарных фагоцитов, потенцируя продукцию хемотаксических факторов, привлекающих в участки воспаления новые порции тканевых макрофагов и моноцитов крови [16,23,36,41]. В дальнейшем мононуклеары могут подвергаться эпителиоидно-клеточной трансформации или превращению в гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса [16,20]. Казеозный центр формирующегося бугорка образуется из тел погибших макрофагов, которые при разрушении выделяют флогогенные вещества, стимулирующие воспаление, а также привлекающие и активирующие фибробласты [16,23]. Высвобождающиеся при гибели макрофагов микобактерии могут повторно подвергаться фагоцитозу с последующим повторением цикла внутриклеточного персистирования [36].

Нарушение переваривающей активности макрофагов может быть обусловлено корд-фактором и сульфатидами миколовой кислоты, содержащимися в клеточной стенке вирулентных микобактерий и способными ингибировать процессы фагосомно-лизосомального слияния [31,38,39,40,42,43,44].

В настоящее время появились сведения и о некоторых генетических механизмах макрофагальной несостоятельности макроорганизма [22]. В частности, в стенках фагосом альвеолярных макрофагов человека обнаружен продукт гена NRAMP-1, отвечающий за транспорт двухвалентных ионов железа из фагосомы в цитоплазму, что вызывает гибель микобактерий, теряющих в отсутствие Fe^{2+} способность персистировать в фагоцитах [22]. У лиц, восприимчивых к туберкулёзу, выявлены мутации гена этого белка, способствующие внутриклеточному размножению микобактерий, задержке созревания эндосом и замедлению процессов переваривания микробов.

Не исключено, что механизм генетически-детерминированной недостаточности макрофагального звена иммунитета, проявляющийся в нарушении переваривающей функции макрофагов на фоне их сохранной по-

глотительной способности, максимально реализуется именно у больных с малосимптомным течением туберкулёза.

Немаловажным и, на наш взгляд, до настоящего времени не получившим должной оценки, является и такая известная патогенетическая особенность малосимптомного туберкулёза как отсутствие реагирования адаптационных систем на течение специфического воспаления [7,29,37].

Известно, что развитие различных патологических состояний, в том числе – воспалительных процессов любой этиологии, сопровождается параллельным формированием общего адаптационного синдрома (ОАС или стресс-реакции) [3,5,17,27]. ОАС реализуется путём активации адаптационных систем организма – гипоталамо-гипофизарно-адренортикарной (ГПАС) и симпато-адреналовой (САС) и соответственного увеличения продукции катехоламинов (КА) и глюкокортикоидов (ГК), инициирующих катаболизм биополимеров [27]. Биологическим смыслом начального этапа ОАС (стадия тревоги стресса), в частности, при воспалении является развитие полноценной сосудистой реакции и образование молекул АТФ, необходимых для и энергообеспечения повышенного уровня функционирования нейтрофилов и макрофагов, ограничивающих участки воспаления [3,5]. Позднее (стадия резистентности стресса) умеренно повышенные дозы КА и ГК стимулируют формирование специфического иммунного ответа и процессов тканевой регенерации [3,17,27].

Толерантность адаптационных механизмов, выявляемая у больных с фиброзно-продуктивным типом заболевания, не является типичной реакцией макроорганизма на туберкулёз [7,29]. Наиболее благоприятное течение специфического процесса сопровождается адекватной стресс-реакцией, способствующей развитию ограниченных процессов с преобладанием экссудативного компонента воспаления, подострым течением и образованием минимальных остаточных изменений при излечении [29,37].

Одним из факторов, активирующих гипоталамус и вызывающих формирование стресс-реакции при воспалении, являются цитокины, выделяемые активированными мононуклеарными фагоцитами [12]. На этом основании можно полагать, что толерантность адаптационных структур при малопрогрессирующем туберкулёзе в значительной степени связана с функциональной недостаточностью макрофагов. Это предположение подтверждается данными источников литературы о выраженном снижении цитокиновой активности мононуклеаров у больных с фиброзно-продуктивным типом туберкулёза: в частности, в исследовании В.Ю. Мишина и соавт. [19] у больных рассматриваемой группы выявлено резко, в 4,5 раза, снижение продукции моноцитами периферической крови интерлейкина-1.

Помимо цитокинов, немаловажная роль в развитии общего адаптационного синдрома при воспалении принадлежит нервной импульсации с рецепторов повреждённых тканей и химической стимуляции гипоталамических структур микробными токсинами, продуктами тканевого распада, ферментами нейтрофильных лейкоцитов [12].

Отсутствие стресс-реакции при торпидно текущем

туберкулёзе свидетельствует о блокировании всех перечисленных механизмов стресс-индукции, интактность которых соответствует особенностям макрофагально-микобактериальных взаимоотношений у данной группы больных. В частности, имеются сведения о способности корд-фактора фагоцитированных микобактерий к ингибированию миграции нейтрофильных лейкоцитов в участки воспаления в условиях незавершённого фагоцитоза [38]. Отсутствие как общего токсического влияния микобактерий на организм (отсутствие симптомов интоксикации), так и токсического возбуждения стресс-реализующих систем у больных рассматриваемой группы обусловлено, вероятно, тем, что микобактерии паразитируют преимущественно внутриклеточно и не выделяют токсины в межклеточную среду. Быстрое отграничение участков воспаления вследствие резко повышенной коллаген-образующей активности фибробластов, очевидно, блокирует стресс-индукцию как продуктами тканевого распада, так и нейрогенным путём.

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что одним из ведущих патогенетических механизмов развития туберкулёзного воспаления по фиброзно-продуктивному типу является нарушение переваривающей и цитокин-продуцирующей функции макрофагов при сохранении их поглотительной активности. Этот вывод основан преимущественно на косвенных данных и, несомненно, требует дополнительного подтверждения результатами генетических, цитохимических и иммунологических исследований. Тем не менее, создается убедительная общая картина патогенеза продуктивного типа течения туберкулёза, свидетельствующая о конституционально-обусловленной недостаточности макрофагального звена иммунитета, что является обоснованием для необходимости назначения больным этой группы патогенетических корректоров фагоцитарной активности макрофагов.

Следует отметить, что имеющиеся на сегодняшний день патогенетические средства терапии больных с малосимптомным течением туберкулёза, ориентированы, по сути, только в двух направлениях – на активацию вялотекущего воспалительного процесса (туберкулино- и БЦЖ-терапия, введение пирогенала и продигозана, применение ультразвука и др.) и на борьбу с избыточным фиброзированием лёгочной ткани (антиоксиданты, глюкокортикоидные гормоны, ферментные рассасывающие препараты и др.) [18,29]. Несмотря на проводимую противотуберкулёзную химиотерапию, учитывающую спектр чувствительности микобактерий, а также широкое использование патогенетических средств, результативность лечения этой группы больных остаётся низкой, составляя по показателю закрытия полостей распада около 50% среди впервые выявленных больных [18].

Одним из перспективных современных препаратов, способных оказывать как прямое, так и опосредованное активирующее влияние на систему мононуклеарных фагоцитов, является синтетический низкомолекулярный индуктор интерферона – циклоферон (метилглюкамина акридоната), разработанный научно-технологической фармацевтической фирмой «Полисан» (Санкт-Петербург). Циклоферон обладает широким

спектром фармакологических эффектов и полифункциональностью, далеко выходящими за рамки простой индукции интерферона, с чем связана востребованность препарата на отечественном рынке медицинских услуг [33].

В частности, циклоферон способен к осуществлению противовирусного действия — как прямого, так и опосредованного (образование дефект-интерферирующих вирусных частиц, подавляющих процессы размножения вирионов), что объясняет высокую эффективность препарата в лечении вирусных респираторных инфекций [6,10], гепатитов В и С [6] и вирусных серозных менингитов [21].

Наиболее ценным свойством циклоферона является его способность к стимуляции клеточного иммунитета путём активации цитокин-продуцирующей функции макрофагов, преимущественно — синтеза α -интерферона и интерлейкина-12, не только активирующих Т-лимфоциты-хелперы 1 типа (Th-1), но и переключающих дифференцировку Т-0 лимфоцитов (Th-0) в Th-1 [26]. При этом, в свою очередь, резко возрастает уровень интерлейкина-2 и γ -интерферона, которые производятся Th-1-лимфоцитами и активируют фагоцитарную способность макрофагов: интерлейкин-2 — через стимуляцию ферментативной активности лизосом, γ -интерферон — увеличением экспрессии Ia-рецепторов для специфических антител на поверхности фагоцитов

и усилением продукции перекиси водорода во время фагоцитоза [2]. Иммунокорректирующей способностью циклоферона объясняется высокая результативность его применения в лечении дисбактериозов [35], различных бактериальных инфекций [30], а также дерматологических [11,14,28] и пульмонологических [1,8,15,25] заболеваний, в том числе — туберкулёза лёгких [13].

В частности, результаты исследования Л.Л. Лазаренко [13] подтверждают, что применение циклоферона в комплексной терапии больных туберкулёзом лёгких способствует повышению уровня макрофагальных цитокинов, репертуарных для Th-1-ответа и снижению продукции цитокиновых активаторов гуморального иммунитета, что приводит к значительному (более чем на 100%) повышению эффективности лечения больных.

Таким образом, представленные данные литературы дают основание считать, что при малопрогрессирующем течении туберкулёза, ведущим патогенетическим механизмом развития которого является генетически обусловленное нарушение функции макрофагов (снижение переваривающей и цитокин-продуцирующей активности при сохранной способности к поглощению), патогенетически обосновано назначение больным этой группы иммуномодулятора циклоферона, эффективно корректирующего фагоцитарную активность макрофагов.

THE CLINICAL FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS WITH LESS SYMPTOMATIC COURSE

T.P. Filippova, L.S. Vasiljeva
(Irkutsk State Medical University)

The literary data presented gives opportunity to consider that genetically conditioned disturbance of macrophages function, manifesting in decrease of their digestive and cytokine-producing activity in preserved ability to absorption, is a leading pathogenetic mechanism of development of less progressed pulmonary tuberculosis, taking course with prevalence of productive course of inflammation. In this connection one may consider the expediency of prescribing the immunomodulator of cycloferon, which corrects phagocytic activity of macrophages.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ботвиньева В.В. Эффективность циклоферона при бронхиальной астме у детей и подростков // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.64-66.
2. Бочарова И.В., Майоров К.Б., Мороз А.М. Продукция иммунного интерферона при экспериментальном туберкулёзе и противотуберкулёзной вакцинации у мышей // Пробл. туберкулёза. — 1991. — № 11. — С.69-72.
3. Васильева Л.С. Закономерности развития и пути коррекции воспалительного процесса при стрессе и активации стресс-лимитирующих систем организма: Автореф. дис....докт. биол. наук. — Иркутск, 1995. — 31 с.
4. Внелёгочный туберкулёз: Рук-во для врачей / Под ред. А.В. Васильева. — СПб.: Фолиант, 2000. — 568 с.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-н/Д: Изд-во Ростов. — 1979. — 170 с.
6. Горячева Л.Г. Сравнительная фармакотерапевтическая эффективность вирусных гепатитов В и С у детей // Применение циклоферона в педиатрической практике: Сб. статей / Под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.17-22.
7. Гурьева И.Г., Наровлянская С.Е., Новосёлова В.П. Типы течения туберкулёза как проявление различных адаптационных реакций организма // Пробл. туберкулёза. — 1988. — № 7. — С.17-21.
8. Зундуева И.П., Григорьева Е.В., Амагиров В.П. и др. Подходы к терапии тяжёлых форм внебольничной пневмонии // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.28-32.
9. Иммунология и иммунопатология туберкулёза / Под ред. М.М. Авербаха. — М.: Медицина, 1976. — 312 с.
10. Исаков В.А. Циклоферон при лечении больных грип-

- пом и ОРЗ // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.15-27.
11. Киримова Ф.С., Иванченко Г.Ф., Григорян С.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона // Вестн. оториноларингол. — 2000. — № 5. — С.54-57.
12. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988. — 248 с.
13. Лазаренко Л.Л. Особенности иммунного ответа и иммунная терапия при туберкулёзе // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.86-99.
14. Левашов И.Н., Еришов Ф.И., Тищенко А.Л. Опыт применения циклоферона при лечении псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. — 1999. — № 2. — С.42-44.
15. Мартынова Е.И., Ливанов Г.А., Лодягин А.Н. и др. Профилактика и лечение пневмоний у больных с тяжёлыми формами отравлений нейротропными ядами // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.33-38.
16. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1983. — 255 с.
17. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
18. Межебовский В.Р. Влияние терапии глюкокортикоидами, пирогеналом и лидазой на естественную резистентность больных туберкулёзом лёгких Шилова М.В. Туберкулёз в России в конце XX века // Пробл. туберкулёза. — 1986. — № 2. — С.34-38.
19. Мишин В.Ю., Павлюк А.С., Заречнова Н.В. и др. Система интерлейкинов и активность энергетических ферментов лимфоцитов у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Пробл. туберкулёза. — 1988. — № 6. — С.55-59.
20. Надеев А.П., Шкуруний В.А., Позднякова С.В. Влияние состояния стресса на систему мононуклеарных фаго-

- цитов и структурную организацию паренхимы печени при вакцинном гранулематозном воспалении препаратов // Пробл. туберкулеза. — 2002. — № 5. — С.46-48.
21. *Панина О.А., Куприна Н.П.* Фармакотерапевтическая эффективность серьезных менингитов у детей с применением циклоферона // Применение циклоферона в педиатрической практике: Сб. статей / Под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.23-30.
 22. *Перельман М.И., Хомяков Ю.Н., Киселёв В.И. и др.* Молекулярная медицина и лечение туберкулеза // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 2. — С.5-7.
 23. *Перельман М.И., Корякин В.А., Богдельникова И.В.* Фтизиатрия. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2004. — 519 с.
 24. *Рабухин А.Е.* Туберкулёз органов дыхания у взрослых. — М.: Медицина, 1976. — 328 с.
 25. *Разумный Р.В.* Эффективность циклоферона у больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких, сочетанным с гипертонической болезнью // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.54-63.
 26. *Романцов М.Г., Коваленко А.Л.* Характеристика циклоферона, иммуномодулятора с полифункциональной активностью // Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.9-14.
 27. *Селье Г.* Стресс без дистресса. — М.: Прогресс, 1982. — 121 с.
 28. *Сельков С.А., Павлов О.В., Коваленко А.Л.* Эффективность таблетированной (кишечнорастворимой) формы циклоферона в терапии герпетической инфекции // Лечащий врач. — 2000. — № 1. — С.56-59.
 29. *Старостенко Е.В.* Патогенетическая терапия при туберкулезе лёгких // Пробл. туберкулеза. — 1989. — № 5. — С.22-26.
 30. *Тихомирова О.В.* Патогенетическая терапия дизентерии Флекснера // Применение циклоферона в педиатрической практике: Сб. статей / Под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.53-56.
 31. Туберкулёз / Под ред. А.Г. Хоменко. — М.: Медицина, 1996. — 494 с.
 32. Туберкулёз (патогенез, защита, контроль) / Под ред. Б.Р. Блума. — М.: Медицина, 2002. — 678 с.
 33. Циклоферон в клинической практике: Методич. рекомендации для врачей / Под ред. В.А. Исакова. — СПб.: Интермедика, 2003. — 56 с.
 34. *Шилова М.В.* Туберкулёз в России в конце XX века // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 4. — С.8-13.
 35. *Шушкун Т.А., Куприна Н.П.* Коррекция микробиоценоза у часто болеющих детей // Применение циклоферона в педиатрической практике: Сб. статей / Под ред. М.Г. Романцова, В.В. Ботвиньевой. — СПб.: Тактик-Студио, 2005. — С.8-16.
 36. *Diesselhoff den Dulk M., Crofton R., Van Furth R.* Origin and kinetics of Kupffer cell during an acute inflammatory response // Immunology. — 1979. — Vol. 24. — P.7-14.
 37. *Filippova T.P., Vasiljeva L.S., Kochkin A.V.* The interconnection between condition of stress-realizing systems of organism and nature of course of pulmonary tuberculosis // The eleventh international symposium of the Japan — Russia medical exchange. — Niigata, 2004. — P.389.
 38. *Goren M.B., Brennan P.J.* Mycobacterial lipids: chemistry and biologic activities // G.P. Youmans (ed), Tuberculosis. — Philadelphia: Saunders Co, 1979. — P.69-193.
 39. *Goren M.B.* Immunoreactive substances of mycobacteria // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol. 125 (Part 2). — P.50-69.
 40. *Goren M.B.* Polyanionic agents do not inhibit phagosome-lysosome fusion in cultured macrophages // J. Leukocyte Biol. — 1987. — Vol. 41. — P.122-129.
 41. *Jacques P.J.* The endocytic uptake of macromolecules // Pathobiology of cell membranes. — 1975. — Vol. 1. — P.255-282.
 42. *Polansky J., Solar E., Toubiana R.F., et al.* A carbon-13 nuclear magnetic resonance spectral analysis of cord-factors and related substances // Nouv. J. Chim. — 1977. — Vol. 2. — P.317-320.
 43. *Prome J.C., Lacave C., Ahibo-Coffy A., Savagnac A.* separation et etude structurale des especes moleculaires de monomycolates et de dimycolates de α -D-trehalose presents chez Mycobacterium phlei // Eur. J. Biochem. — 1976. — Vol. 63. — P.543-552.
 44. *Strain S.M., Toubiana R., Ribi E., Parker R.* Separation of the mixture of trehalose 6,6 — dimycolates comprising the mycobacterial glycolipid fraction // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1977. — Vol. 77. — P.449-456.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ЕСИМОВА И.Е., НОВИЦКИЙ В.В., УРАЗОВА О.И., СТРЕЛИС А.К., ВОРОНКОВА О.В., ХАСАНОВАР.П. — 2006

МИКРОВЯЗКОСТЬ И ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР МЕМБРАНЫ МОНОНУКЛЕАРНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

И.Е. Есимова, В.В. Новицкий, О.И. Уразова, А.К. Стрелис, О.В. Воронкова, Р.П. Хасанова

(Сибирский государственный медицинский университет, ректор — проф. В.В. Новицкий, кафедра патофизиологии, зав. — проф. В.В. Новицкий, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, зав. — проф. А.К. Стрелис, Центральная научно-исследовательская лаборатория, зав. — проф. А.Н. Байков, г. Томск)

Резюме. Изучены показатели флуоресцентного зондирования и липидный спектр мембран моноцитов и лимфоцитов крови у больных лекарственно-чувствительным (ЛЧТЛ) и лекарственно-устойчивым (ЛУТЛ) инфильтративным туберкулезом легких до лечения. Установлено, что течение ЛЧТЛ и ЛУТЛ сопровождается увеличением коэффициентов эксиммеризации пирена и снижением процента индуктивно-резонансного переноса энергии в мембранах клеток. При этом липидный спектр мембран иммунных клеток у больных ЛЧТЛ и ЛУТЛ характеризуется сниженным количеством жирных кислот, сфингомиелина и фосфатидилхолина при повышенном содержании фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина. Также при ЛУТЛ отмечено снижение количества эфиров холестерина и увеличение содержания свободного холестерина и холестерин-фосфолипидного соотношения в мембране мононуклеаров.

Ключевые слова. Туберкулез, моноциты, лимфоциты, мембрана, микровязкость, липиды.

К числу инфекционных заболеваний, угрожающих человечеству, относится туберкулез, имеющий в настоящее время глобальное распространение и остающийся серьезной медико-социальной проблемой практи-

чески во всем мире. Развитие туберкулезного процесса зависит не только от изменения биологических свойств, нарастающей вирулентности и длительности персистенции возбудителя, но и от реактивности макроорга-

низма и состояния его защитных сил [7,9].

Функциональная активность иммунной системы оценивается с позиций структуры, метаболизма и функций мононуклеарных лейкоцитов – клеток, обеспечивающих защиту организма от туберкулезной инфекции [8]. К настоящему времени установлено, что цитоплазматическая мембрана играет ключевую роль в детерминации нормального функционирования как отдельных клеточных органелл, так и клетки в целом, и является одной из наиболее чувствительных к повреждающему воздействию клеточных структур [3]. Неопровержимым считается тот факт, что нормальное функционирование плазматической мембраны определяется ее микровязкостными свойствами, отражающими как структуру, так и диффузионные особенности липидной составляющей мембраны, легко реагирующей на метаболические изменения и внешние воздействия [1,5,13].

Вместе с тем сведения, касающиеся характера и механизмов структурных нарушений плазматической мембраны мононуклеаров крови при туберкулезе легких, носят фрагментарный, несистематизированный характер и не позволяют однозначно оценить направленность патологических изменений мембраны клеток на фоне развития туберкулезного процесса.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение микровязкостных свойств и липидного спектра плазматической мембраны мононуклеарных клеток крови при лекарственно-чувствительном и лекарственно-устойчивом вариантах туберкулеза легких.

Материалы и методы

В ходе работы было обследовано 20 больных (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте 20-55 лет, страдающих лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым инфильтративным туберкулезом легких (ТЛ). Диагноз ТЛ устанавливали на основании данных микроскопии мокроты и рентгенологического исследования легких. Для определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза использовали метод абсолютных концентраций. Больные были обследованы до начала лечения.

В группу контроля вошли 14 практических здоровых доноров (9 мужчин и 5 женщин), сопоставимого с больными ТЛ возраста.

Материалом исследования служила периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены.

Выделение лимфоцитов и моноцитов крови проводили на градиенте плотности фиколл-урографина 1,077 и 1,083 г/см³ соответственно [4]. Исследование микровязкости плазматических мембран осуществляли с помощью флуоресцентного зондирования зондом пирен на спектрофлуориметре «Hitachi-MPF-4». Рассчитывали коэффициенты эксимеризации пирена $I_{470/370}$ и $I_{470/390}$ при длинах волн возбуждающего света 285 и 340 нм, а также процент индуктивно-резонансного переноса энергии с триптофана на пирен (R, %). Плазматические мембраны мононуклеаров крови получали путем разделения суспензии разрушенных клеток в двухфазной системе декстран Т-500/ПЭГ-6000 [10]. Разделение основных классов фосфолипидов (ФЛ) и нейтральных липидов проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках для ТСХ «SORBFIL» (Россия). Хроматограммы проявляли с помощью 5% раствора фосфорномолибденовой кислоты с последующим элюированием каждой фракции [6]. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием соответствующих стандартов (фирма «Sigma», США). Для характеристики структуры плазматической мембраны мононуклеарных лейкоцитов определяли отношение содержания свободного холестерина к общему количеству фосфолипидов.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica for Windows Version 6.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку нормальности выборок проводили с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также критериев Хи-квадрат и Кол-

могорова-Смирнова. При нормальном распределении переменных проверку гипотезы о равенстве выборочных средних выполняли с использованием t-критерия Стьюдента. В случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий применяли U-критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что в мембранах лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных инфильтративным ТЛ до начала лечения не зависимо от лекарственной чувствительности возбудителя имеет место увеличение (по сравнению с нормой) коэффициентов эксимеризации пирена ($I_{470/370}$ и $I_{470/390}$) при длинах возбуждающего света 285 и 340 нм, наиболее выраженное при лекарственно-устойчивом варианте туберкулезного процесса (табл. 1). Установлено, что величина эксимеризации пирена обратно пропорциональна вязкости липидной фазы. Следовательно, обнаруженное нами достоверное увеличение изученных показателей указывает на повышение текучести как интегрального липидного бислоя, оцениваемого при $\lambda=340$ нм, так и анулярной фракции мембранных липидов (при $\lambda=285$ нм).

Известно, что в плазматической мембране коэффициенты эксимеризации пирена при его возбуждении светом с длинами волн 340 и 285 нм имеют существенные различия, указывающие на более высокую вязкость липидной фазы, располагающейся вблизи белков, по сравнению с остальной массой липидов [2]. Однако в ходе наших исследований степень эксимеризации пирена при $\lambda=285$ нм была выше аналогичной при $\lambda=340$ нм, что позволяет судить о более выраженных нарушениях липидной фазы мембраны в области белок-липидных контактов, и, в свою очередь, объясняет значимое снижение (по сравнению с контролем) процента индуктивно-резонансного переноса энергии с триптофана на пирен в лимфоцитах и моноцитах у больных с обоими вариантами инфильтративного туберкулеза (табл. 1).

Микровязкостные свойства плазматической мембраны во многом зависят от ее липидного спектра. При обследовании больных с лекарственно-устойчивым ТЛ до начала лечения в липидном составе мембран мононуклеаров крови отмечалось достоверное увеличение содержания холестерина (на 23%) и снижение (на 14%) количества его эфиров по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров и больных с лекарственно-чувствительным вариантом туберкулезного процесса, при котором данные показатели не претерпевали выраженных изменений по сравнению с нормой. При этом процентное содержание жирных кислот достоверно снижалось сравнительно с контролем независимо от лекарственной чувствительности возбудителя (рис. 1).

Фосфолипидный спектр плазматической мембраны мононуклеаров крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым ТЛ характеризовался сниженным содержанием сфингомиелина (СФМ) и фосфатидилхолина (ФХ), повышенным количеством фосфатидилинозитола (ФИ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и неизменным уровнем фосфатидилсерина (ФС) относительно аналогичных показателей у здоровых доноров. Также при устойчивом варианте ТЛ отмечалось увеличение холестерин-фосфолипидного соот-

Показатели флуоресцентного зондирования мембраны мононуклеарных клеток крови у здоровых доноров и у больных инфильтративным туберкулезом легких, $\bar{X} \pm m$

| Показатели | Здоровые доноры (контроль) | | Больные лекарственно-чувствительным ТЛ | | Больные лекарственно-устойчивым ТЛ | |
|--|----------------------------|------------------------------|--|--|------------------------------------|-------------|
| | лимфоциты | моноциты | лимфоциты | моноциты | лимфоциты | моноциты |
| I_{470}/I_{370} (усл.ед.), $\lambda=285$ | 1,829±0,055 | 1,894±0,064 $p_1 < 0,001$ | 3,651±0,298 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 3,533±0,294 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 4,407±0,165 $p_1 < 0,001$ | 4,371±0,170 |
| I_{470}/I_{390} (усл.ед.), $\lambda=285$ | 1,526±0,046 | 1,610±0,055 $p_1 < 0,001$ | 2,639±0,159 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 2,664±0,202 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ | 3,215±0,210 $p_1 < 0,001$ | 3,495±0,143 |
| I_{470}/I_{370} (усл.ед.), $\lambda=340$ | 1,706±0,036 | 1,664±0,023 $p_1 < 0,001$ | 3,351±0,260 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ | 3,368±0,274 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ | 4,718±0,192 $p_1 < 0,001$ | 4,710±0,198 |
| I_{470}/I_{390} (усл.ед.), $\lambda=340$ | 1,411±0,020 | 1,419±0,020 $p_1 < 0,001$ | 2,612±0,131 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ | 2,699±0,220 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$ | 3,435±0,243 $p_1 < 0,001$ | 3,691±0,199 |
| R (%), $\lambda=285$ | 80,1±1,5 | 83,3±1,6 $p_1 < 0,001$ | 58,8±1,9 $p_1 < 0,001$ | 59,6±2,1 $p_1 < 0,001$ | 59,8±2,4 $p_1 < 0,001$ | 57,1±4,1 |

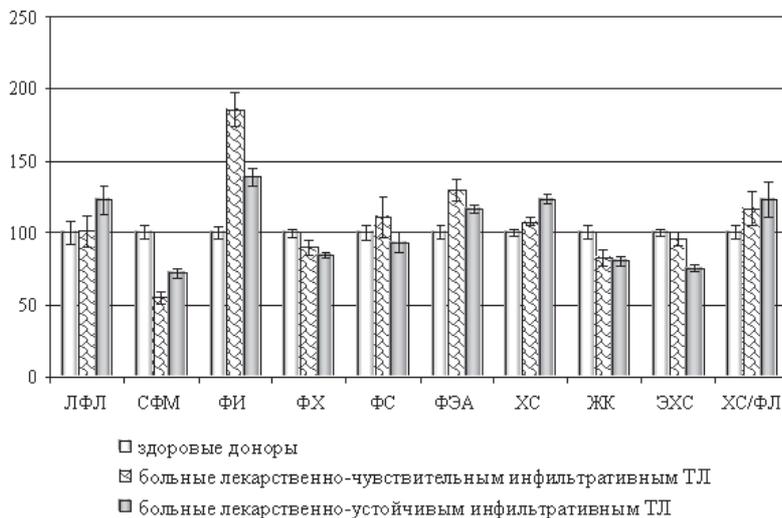
Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями у здоровых доноров; p_2 – у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких.

ношения (ХС/ФЛ) (рис. 1).

Как известно, ФХ и СФМ содержат в своём составе остатки насыщенных жирных кислот, уменьшение содержания которых приводит к снижению жёсткости плазматической мембраны, а, следовательно, к уменьшению вязкости её липидной фазы. В ФЭА со-

зей в жирных кислотах ведёт к появлению изгибов в цепях, это затрудняет их взаимодействие и создаёт предпосылки к переходу в жидкое состояние. Повышение жидкостных свойств липидного бислоя способствует погружению рецепторов в мембрану и понижению эффективности их взаимодействия с лигандом.

Подобные изменения в фосфолипидном составе мембран иммуноцитов при лекарственно-чувствительном ТЛ согласуются с результатами флуоресцентного зондирования, подтверждая увеличение текучести мембран мононуклеарных клеток крови. Однако повышенное содержание холестерина в мембране клеток при лекарственно-устойчивом варианте туберкулезного процесса свидетельствует об обратном. Столь противоречивые данные можно объяснить с позиции перераспределения ХС в плазматической мембране клеток с образованием холестерин-насыщенных и холестерин-истощенных участков. Так, J. Catfield с соавт. [11] обнаружил, что ХС абсолютно необходим для поглощения микобактерий туберкулеза (МБТ) фагоцитируемыми клетками и образует определённого рода кластеры в комплексе с гликопротеинами, облегчая проникновение МБТ через плазматическую мембрану внутрь



Примечание. ЛФЛ – лизофосфолипиды, СФМ – сфингомиелин, ФИ – фосфатидилинозитол, ФС – фосфатидилсерин, ФХ – фосфатидилхолин, ФЭА – фосфатидилэтанолламин, ХС – холестерин, ЭХС – эфиры холестерина, ЖК – жирные кислоты, ХС/ФЛ – холестерин-фосфолипидное соотношение.

Рис. 1. Отдельные фракции липидов и холестерин-фосфолипидное отношение в мембране мононуклеарных клеток крови у больных инфильтративным туберкулезом легких (в % от контрольных значений).

держится большое количество легкоокисляемых полиненасыщенных жирных кислот, в первую очередь подвергающихся процессам перекисного окисления. Значительное увеличение их содержания в фосфолипидах свидетельствует о повышении жидкостных свойств мембраны. Поскольку присутствие ненасыщенных свя-

занные клетки. Накопленный в местах внедрения МБТ и истощенный в другой (большей) части плазматической мембраны ХС специфически активирует поглощение МБТ, а также опосредует фагосомальную сборку покрывающего триптофан-аспарагин-содержащего белка (ТАСО), который предотвращает деградацию МБТ в

фаголизосомах. Таким образом, входящие через обогащённые ХС мембранные домены клеток-хозяина МБТ могут обеспечить себе последующую выживаемость в покрытых ТАСО фагосомах [11,12]. На основании этого можно полагать, что выявленные нами структурные нарушения плазматической мембраны мононуклеаров крови у больных ТЛ являются скорее предрасполагающим фактором, нежели следствием микобактериальной инвазии и не являются специфичными только для моноцитарных клеток крови, на что указывает одинаправленность изменений показателей флуоресцентного зондирования в лимфоцитах и моноцитах.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что в плазматической мембране лимфоцитов и моноцитов периферической крови у больных лекар-

ственно-чувствительным и лекарственно-резистентным инфильтративным ТЛ до лечения отмечаются сходные изменения липидного бислоя, характеризующиеся возрастанием коэффициентов эксимеризации пирена, снижением процента индуктивно-резонансного переноса энергии, а также существенными изменениями в липидном составе (снижение содержания сфингомилина, фосфатидилхолина и повышение количества фосфатидилэтанолamina, фосфатидилинозитола). При этом лекарственно-резистентный ТЛ сопровождается увеличением фракции свободного холестерина и холестерин-фосфолипидного соотношения в мембране мононуклеарных лейкоцитов. Данного рода нарушения могут послужить причиной изменений функциональной способности клеток и формирования иммунодефицита.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих школ Российской Федерации РИ-112/001/158 и молодых ученых № МД-3880.2005.7.

MICROVISCOSITY AND LIPIDE SPECTRUM OF MEMBRANE OF BLOOD MONONUCLEAR LEUKOCYTES IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

I.E. Esimova, V.V. Novitskij, O.I. Urazova, A.K. Strelis, O.V. Voronkova, R.R. Hasanova
(Siberian State Medical University, Tomsk)

Parameters of fluorescent intubation and lipide spectrum of membranes of monocytes and lymphocytes of blood in patients with drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis before treatment are investigated. It was determined, a drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis is accompanied by increase of coefficients of formation of excimers pyrene and by decrease of percent of inductive-resonant transmission of energy in membranes of cells. The membrane lipide spectrum of immunocytes in patients with drug-sensitive and drug-resistant pulmonary tuberculosis is characterized by the reduced content of fatty acids, sphingomyelin and phosphatidylcholine, by boosted amount of phosphatidylinositol and phosphatidylethanolamine. Also decrease of contents of aethers of cholesterol, augmentation of the content of loose cholesterol and a cholesterol/phospholipid ratio in membrane of mononuclear leukocytes is marked at drug-resistant tuberculosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырев А.А. Введение в биомембранологию. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 208 с.
2. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М.: Наука, 1980. — 320 с.
3. Владимиров Ю.А. Роль нарушений липидного слоя мембран в развитии патологических процессов // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1989. — №4. — С.7-19.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. — Томск: Изд-во Томского унта, 1992. — 272 с.
5. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. — М.: Наука, 1989. — 277 с.
6. Жухоров Л.С., Голованов С.А. Метод количественного определения липидов в лимфоцитах и нейтрофилах периферической крови // Лабораторное дело. — 1984. — №11. — С.683-685.
7. Маянский А.Н. Туберкулез // Иммунология. — 2001. — № 2. — С.53-63.
8. Салина Т.Ю., Худзик Л.Б. Иммунопатогенетические механизмы в течение туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. — 2001. — №8. — С.32-34.
9. Самойлова А.Г., Марьяндышев А.О. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — актуальная проблема фтизиатрии // Проблемы туберкулеза и болезни лёгких. — 2005. — №7. — С.3-9.
10. Финдлей Дж.Б., Эванс У.Г. Биологические мембраны. Методы. — М.: Мир. — 1990. — 424 с.
11. Catfield J., Pieters J. Essential role for cholesterol in entry of mycobacteria into macrophages // Science. — 2000. — Vol. 288, № 5471. — P.1647-1650.
12. Cholesterol interactions with phospholipids in membranes / H. Ohvo-Rekila B. Ramstedt, P. Leppimaki, J. P. Slotte // Prog. Lipid Res. — 2002. — Vol. 41, №1. — P. 66-97.
13. Dumas D., Muller S., Gouin F., et al. Membrane fluidity and oxygen diffusion in cholesterol-enriched erythrocyte membrane // Arch. Biochem. Biophys. — 1997. — Vol. 341, № 1. — P.34-39.

© САДЫКОВА В.С., КОВАЛЕВА Г.К., ЧИЖМОТЯ Н., ГАВРИЛОВА А.Г., ГРОМОВЫХ Т.И., НОВИЦКИЙ И.А. — 2006

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГРИБОВ РОДА *TRICHODERMA* И *TRAMETES* В ОТНОШЕНИИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ РОДА *STAPHYLOCOCCUS*

В.С. Садыкова¹, Г.К. Ковалева¹, Н. Чижмотря², А.Г. Гаврилова, Т.И. Громовых¹, И.А. Новицкий²

(¹Сибирский государственный технологический университет, ректор — д.м.н., проф. И.А. Новицкий, Центр биотехнологии и микологии, директор — д.б.н., проф. Т.И. Громовых; ²Институт медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — проф. В.Т. Манчук, лаборатория молекулярной физиологии клетки и патологии)

Резюме. Изучена антимикробная активность микромицетов рода *Trichoderma* и базидиомицета *Trametes versicolor* в отношении ряда штаммов условно-патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, выделенных из организма больных людей. Показано, что штаммы грибов обладают бактериостатическим, а для ряда штаммов видов бактерицидным действием, что позволяет рекомендовать штаммы МТ-97 и В-18-С как потенциальные продуценты новых активных антибиотиков для лечения заболеваний, вызываемых стафилококками.

Ключевые слова. Бактерицидная активность, метаболиты, грибы, условно-патогенные микроорганизмы.

Опыт более чем полувекового использования антибиотиков в лечении инфекционных заболеваний показывает, что у патогенных микроорганизмов рано или поздно вырабатываются механизмы устойчивости к используемым препаратам как природным, так и их полусинтетическим аналогам. Так, лечение инфекций, вызванных грамположительными бактериями, успешно начатое с применения пенициллина в 40-х годах прошлого столетия, привело к появлению в 50-х годах стафилококков, устойчивых к пенициллину. Для решения этой проблемы были созданы полусинтетические пенициллины (метициллин, оксациллин). Однако уже в начале 60-х годов появились сообщения о выделении штаммов *Staphylococcus aureus*, устойчивых к метициллину [5,6]. Лечение инфекций, вызванных стафилококками, является одной из сложных задач современной медицины, поскольку штаммы обладают устойчивостью ко всем известным (3-лактамым антибиотикам).

В связи с широким распространением форм стафилококков, устойчивых к антибиотикам, весьма актуальна задача поиска новых продуцентов антибиотических веществ и препаратов, активных в отношении стафилококков, преодолевающих лекарственную устойчивость. Одним из направлений поиска новых антибиотиков является исследование видов грибов, ранее подробно не изучающихся в качестве продуцентов лекарственных веществ.

По сведению ряда авторов [1,7,8] грибы рода *Trichoderma* являются продуцентами метаболитов, обладающих высокой антибиотической активностью в отношении грибов и бактерий. Антибиотические вещества грибов *Trichoderma* активно выделяются во внешнюю среду и эффективны в подавлении многих почвенных патогенов. Эти свойства широко используются микробиологами для отбора наиболее перспективных штаммов биологического контроля *in vitro*.

Большой интерес представляют и грибы рода *Trametes*, в частности трутовик разноцветный (*T. versicolor*), также обладающий широким спектром биологического действия. Полученные на его основе препараты усиливают клеточный иммунитет, обладают антивирусным и антибактериальным действием [3,4].

Целью наших исследований являлось изучение антимикробной активности штаммов грибов рода *Trichoderma* и штамма *T. versicolor* в отношении условно-патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus* (*S.delphini*, *S.cohnii*, *S.haemoliticus*, *S.warner*, *S.intermedius*, *S.epidermidis*, *S.aureus*, *S.caseoliticus*).

Материалы и методы

В работе использовали штаммы МГ-97, МГ-6, GT-4, Lg-2 грибов рода *Trichoderma* и штамм В-18-С *Trametes versicolor* из коллекции музея Центра биотехнологии и микологии СибГТУ.

Штаммы Lg2 и Gt4 *Trichoderma* sp были выделены из плодового тела листовенничной губки *Fomitopsis officinalis* в 2004 г., штамм МГ-97 *T. asperellum* — из почв Маганского лесопитомника Красноярского края в 1997 г., штамм МГ-6 *T. asperellum* — моноспорный клон штамма МГ-97 — в 2001 г. в Московском государственном университете им. Ломоносова, штамм В-18-С *T. versicolor* был выделен из плодового тела на территории Красноярского края в 2004 г.

Культивирование грибов рода *Trichoderma* проводили в колбах Эйленмеера объемом 250 мл на жидкой питательной среде Чапека в течение 14 суток, затем культуральную жидкость фильтровали с использованием мембранных бактериологических фильтров на воронке Зейца под вакуумом. Отфильтрованную стерильную культуральную жидкость

исследовали на антибиотическую активность в отношении 9 штаммов видов рода *Staphylococcus*.

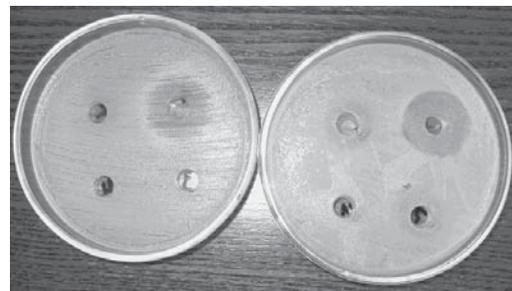
Для оценки биологической активности штамма В-18-С использовали водный экстракт мицелия. Мицелий наращивали на сусло-агаре в течение 14 суток в термостате при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$. После чего мицелий высушивали в термостате при температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и измельчали на гомогенизаторе до достижения частиц 0,01 мм. Для получения экстракта измельченную массу мицелия смешивали с дистиллированной водой в соотношении 1:30 к растворителю, после чего суспендировали на качалке при 120 оборотах при комнатной температуре в течение 4-х часов.

Для изучения бактерицидной активности водной вытяжки мицелия *T. versicolor* и культуральной жидкости штаммов *Trichoderma* были взяты 5 штаммов условно-патогенных грамположительных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *S. caprae*, *S. warneri*, *S. cophnii*, выделенные от больных. Штаммы условно-патогенных микроорганизмов рода *Staphylococcus*, предоставлены коллекцией культур Красноярского научно-исследовательского института Проблем Севера (НИИ проблем Севера, г. Красноярск). Тест-организмы выращивали на унифицированной плотной питательной среде — агаре Мюллера-Хинтона. Для получения взвеси использовали сливную или полусливную рост посева микроорганизмов. Посев осуществляли путем инокуляции тампоном по методу Кирби-Бауэра. Посевная доза взвеси культур составляла $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл ($0,5$ по стандарту мутности McFarland).

Оценку бактерицидной активности исследуемых экстрактов и культуральной жидкости осуществляли методом лунок по Егорову. Вытяжку вносили в лунки в количестве 0,1 мл. Посевы инкубировали в термостате при температуре $37 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение суток. Учет результатов проводили с использованием линейки для измерения зон подавления роста.

Результаты и обсуждение

Скрининг штаммов рода *Trichoderma* по антибиотической активности в отношении условно-патогенных тест-объектов выявил два активных штамма грибов МГ-97 и Gt-4.



Примечание: слева — бактериостатическое действие метаболитов штамма МГ-97 на штамм *S. haemoliticus*; справа — бактерицидное действие метаболитов штамма МГ-97 на штамм *S. aureus*.

Рис. 1. Биологическая активность штаммов грибов рода *Trichoderma* в отношении условно-патогенных микроорганизмов видов *S. aureus* и *S. haemoliticus*.

Наибольшим спектром действия в отношении всех изученных штаммов условно-патогенных микроорганизмов обладают метаболиты, продуцируемые штаммом МГ-97 *Trichoderma asperellum*. В результате исследований было установлено, что культуральная жидкость штамма МГ-97 обладает биологической активностью в отношении всех исследуемых условно-патогенных грамположительных микроорганизмов, кроме *S. caseoliticus* (табл. 1). При этом наиболее чувствительным к метаболитам МГ-97 оказались штаммы *S. cophnii* и *S. aureus*, в отношении которых он проявлял бактерицидное действие. Диаметр зоны подавления роста варьировал от 24,8 до 27 мм, причем только метаболиты данного штамма подавляют штамм вида *S. epidermidis*.

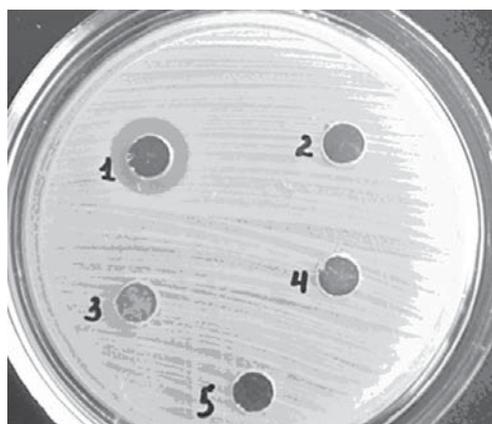
Таблица 1

Биологическая активность культуральной жидкости грибов рода *Trichoderma*

| Тест-культура | Зона подавления роста, мм | | | | m | Контроль вода |
|------------------------|---------------------------|-----|-----|------|-----|---------------|
| | Хср, мм | | | | | |
| | МГ-97 | Lg2 | Gt4 | МГ-6 | | |
| <i>S. delphinii</i> | 18 | - | 4,6 | - | 0,3 | — |
| <i>S. cophnii</i> | 25 | - | - | - | 0 | — |
| <i>S. haemoliticus</i> | 24 | - | - | - | 0 | — |
| <i>S. warneri</i> | 27,6 | - | - | - | 0,2 | — |
| <i>S. intermedius</i> | 27,6 | - | 10 | - | 0,2 | — |
| <i>S. epidermidis</i> | 22,6 | - | - | - | 0 | — |
| <i>S. aureus</i> | 24,6 | - | - | - | 0,2 | — |
| <i>S. caseoliticus</i> | - | - | - | - | - | — |
| <i>S. equorum</i> | 22,9 | - | 4,8 | - | 0,1 | — |

Примечание: «-» — активность не выявлена.

Штамм Gt-4 проявлял бактериостатические свойства в отношении трех видов тест-объектов *S. equorum*, *S. intermedius*, *S. haemoliticus*, однако степень активности метаболитов оценивается как низкая. Диаметр зоны подавления роста не превышал 10 мм.



Примечание: 1 — водная вытяжка мицелия *Trametes versicolor*; 2 — водная вытяжка мицелия *Trametes versicolor* в разведении 1:10; 3 — водная вытяжка плодовых тел *Trametes versicolor*; 4 — водная вытяжка плодовых тел *Trametes versicolor* 1:10; 5 — контроль (вода).

Рис. 2. Зона подавления роста *S. delphini* водным экстрактом мицелия *Trametes versicolor*.

антибиотической активностью не обладают (рис. 2).

Данные, полученные в результате проведенных ис-

Таблица 2

Биологическая активность экстракта гриба *Trametes versicolor*

| Тест-культура | Зона подавления роста, мм | | Контроль вода |
|-----------------------|---------------------------|-----|---------------|
| | Хср | m | |
| <i>S. delphini</i> | 13 | 0,5 | — |
| <i>S. epidermidis</i> | — | — | — |
| <i>S. hemoliticus</i> | 17 | 0,6 | — |
| <i>S. intermedius</i> | 14,3 | 0,7 | — |
| <i>S. schleiferi</i> | 13,3 | 0,5 | — |
| <i>S. warneri</i> | 14 | 0,5 | — |

Примечание: «-» — активность не выявлена.

следований, указывают, на то, что культуральная жидкость штаммов МГ-97, Gt-4 грибов рода *Trichoderma* и водная вытяжка из мицелия базидиомицета *Trametes versicolor* содержат активные антимикробные вещества в отношении условно-патогенных стафилококков. В этой связи они могут представлять особый интерес, так как являются потенциальным биологическим ресурсом для получения противомикробных препаратов для грамположительных условно-патогенных микроорганизмов.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TRICHODERMA AND TRAMETES FUNGI TOWARDS MICROORGANISMS FROM GENUS STAPHYLOCOCCUS

V.S. Sadykova, G.K. Kovaleva, N.M. Chizhmotry, A.G. Gavrilova, T.I. Gromovkyh, I.A. Novitsky
(Siberian State Technology University, Institute of Medical Problems of the North of SB RAMS)

Mycromycetes of *Trichoderma* as well as basidiomycetes from *Trametes* genus were investigated towards antibiotic resistant strains of *Staphylococcus* obtained from infected humans. It was observed that hot water extract from *Trametes* mycelium and methabolites of some *Trichoderma* strains had bactericidal effect towards bacteria. The strain of МГ-97 *Trichoderma asperellum* and В-18-С *Trametes versicolor* can be recommended as potential new antimicrobial agents for the battle against staphylococcal infections.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.А., Великанов Л.Л., Сидорова И.И. Исторический обзор и современная система рода *Trichoderma* (EUMYCOTA, DEUTEROMYCOTINA, NYRPHOMYCETES) // Микология и фитопатология. — 2004. — Т. 38, вып. 1. — С.3-141.
2. Бабицкая В.Г., Шерба В.В., Филимонова Т.В. и др. *Phallus impudicus* и *Trametes versicolor* — перспективные объекты биотехнологии // Мат. IV съезда Успехи медицинской микологии. — 2006. — Т. 7. — С.220-222.
3. Галатенко О.А., Терехова Л.П., Булина Т.И. Методы изыскания новых антибиотиков // Биотехнология. — 2004. — № 4. — С.17-21.
4. Чхенкели В.А. Биоэкологические аспекты изучения и использования биологически активных веществ доразрушающего гриба *Coriolus pubescens* (Shum.: FR.) Quel.: Автореф. ... дисс. д.м.н. — Иркутск, 2006.
5. Barber M. // Clin. Pathol. — 1961. — Vol. 14. — P.385-393.
6. Jevons M.P. // Br. Med. J. — 1961. — Vol. 1. — P.124-125.
7. Howell C.R. Cotton seedling pre-emergence damping-off incited by *Rhizopus oryzae* and *Pythium spp.* and its biological control with *Trichoderma spp.* // Phytopathology. — 2002. — Vol. 92. — P.170-182.

© ДЫДЫКИН В.Ф., КОВШОВ В.В. – 2006

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ ГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ШЕИ

В.Ф. Дыдыкин, В.В. Ковшов

(МУЗ «Городская больница № 1 г. Ангарска», гл. врач – Б.Г. Басманов, отделение челюстно-лицевой хирургии, зав. к.м.н. В.Ф. Дыдыкин; Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор – д.м.н., проф. А.А. Дзизинский, кафедра ортопедической стоматологии, курс хирургической стоматологии, зав. – д.м.н., проф. В.В. Трофимов)

Резюме. Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи не потеряли своей научно-практической значимости и остаются одной из ведущих проблем челюстно-лицевой хирургии. Целью нашей работы явилось – повышение эффективности лечения острой гнойной инфекции челюстно-лицевой области и шеи путем оптимизации регионарной антибактериальной терапии. В статье представлены наблюдения за 38 больными, с тяжелыми гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, в возрасте от 18 до 67 лет за период 2003–2006 гг. Сочетание внутриартериального и лимфотропного способов доставки антибиотиков к очагу воспаления позволяет достичь положительного результата – обеспечить противовоспалительный и противоотечный эффекты в зоне воспаления, купирование воспалительного процесса, более быструю реабилитацию больного, сокращение сроков лечения.

Ключевые слова. Хирургическая инфекция, челюстно-лицевая область.

Гнойно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи в последние годы не потеряли своей научно-практической значимости и остаются одной из ведущих проблем челюстно-лицевой хирургии. Несмотря на разработку новых методов борьбы с гнойной инфекцией, частота воспалительных осложнений одонтогенной инфекции продолжает возрастать. В структуре первичной обращаемости в челюстно-лицевую стационар частота одонтогенных воспалительных процессов, по данным разных авторов, достигает 36%.

Известно, что одним из направлений повышения эффективности антибактериального лечения гнойно-воспалительных процессов является совершенствование способов доставки антибиотиков к месту гнойно-септического очага. Наряду с внутримышечным и внутривенным введением антибиотиков известны внутриартериальный, эндолимфатический и лимфотропный способы введения. Однако их применение в клинической практике достаточно ограничено. Это объясняется отсутствием в отечественной и зарубежной литературе четких показаний к их применению, а также отсутствием данных о сочетанном применении упомянутых способов введения антибиотиков в зависимости от формы, тяжести и локализации гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи.

В связи с этим, целью нашей работы явилось – повышение эффективности лечения острой гнойной инфекции челюстно-лицевой области и шеи путем оптимизации регионарной антибактериальной терапии.

Материалы и методы

Существенную помощь в выборе тактики лечения оказывает классификация инфекций тканей по уровню поражения D.H. Ahrenholz (1991). Согласно этой классификации к инфекции первого уровня относится рожистое воспаление, к инфекции второго уровня – целлюлит, абсцесс, аденофлегмона. Все процессы, связанные с бактериальными инфекциями, протекающими в фасциальных выстилках (фасциит), характерны для инфекции третьего уровня. Поражения мышц и глубоких фасциальных структур рассматриваются как инфекции четвертого уровня.

При исследовании гнойного экссудата, полученного во время хирургических вмешательств, нами установлено, что из всех идентифицированных видов преобладает анаэробная микрофлора в гнойно-некротических флегмонах одонтогенной природы. В посевах из абсцессов и поверхностных флегмон неодонтогенной этиологии преобладает аэробная микрофлора. При проведении микроскопии мазков экссудата из гнойных очагов, с окраской по Грамму: в гнойных очагах неодонтогенной этиологии преобладали стафилококки с небольшим количеством грамотрицатель-

ных палочек (в некоторых случаях грамотрицательные палочки преобладали); в гнойных очагах одонтогенной этиологии определялись стрептококки (в большей степени) в ассоциации со стафилококками, грамположительными палочками и актиномицетами; в гангренозных очагах определялись грамположительные и грамотрицательные палочки в ассоциации со стрептококками и стафилококками.

Знание такой уровневой-микробиологической взаимосвязи помогает в выборе рационального стартового лечения, в дальнейшем корректируемого при анализе каждой конкретной клинической ситуации и получении результатов культуральных исследований.

Результаты и обсуждение

За период 2003–2006 гг. в отделении челюстно-лицевой хирургии городской больницы № 1 г. Ангарска находилось на лечении 38 больных с очагами гнойной инфекции в области лица и шеи 3-го и 4-го уровней в возрасте от 18 до 67 лет. Из них 25 мужчин и 13 женщин.

По распространению и локализации воспалительного процесса больные распределились следующим образом: гнилостно-некротические флегмоны дна полости рта, корня языка – 7 (18,4%) больных; серозно-некротическая флегмона околоушно-височной области – 8 (21%), осложненного в одном случае тромбозом каменистого синуса; флегмоны приротовой и щечно-скуловой областей – 7 (18,4%); флегмоны поднижнечелюстной области – 9 (23,7%); флегмоны окологлоточного, парафарингеального пространств шеи с некротизирующим фасциитом – 4 (10,5%) и пиогенным миозитом – 3 (7,9%), в том числе с развитием медиастенита у 5 (13,1%) больных. Все больные находились в тяжелом или крайне тяжелом состоянии. Патогенный пейзаж гнойных очагов исследуемой групп представлен в таблице 1.

Тактика хирургического вмешательства строилась на принципе полной, адекватной и ранней ликвидации или отграничения всех основных, дополнительных и потенциальных источников (очагов) эндогенной интоксикации как микробного, так и дисметаболического характера. Это предполагало широкий доступ к инфекционно-воспалительному очагу, выполнение раневого лаважа и санации раневых полостей.

Интенсивная терапия воспалительного процесса строилась на общепринятых принципах и включала в себя: эмпирическую антибактериальную терапию, с назначением 2-3 антибактериальных препаратов, в дальнейшем с учетом чувствительности возбудителя; дезинтоксикационную – инфузионную терапию; меди-

Таблица 1

Патогенный пейзаж гнойных очагов в зависимости от формы и уровня инфекции

| Возбудители в зависимости от формы, тяжести и локализации инфекционного процесса | | |
|---|--|-------------------|
| Источник выделения | Микроорганизмы | Частота выделения |
| Гнилостно-некротическая флегмона дна полости рта, корня языка (3-й уровень инфекции) | <i>Escherichia coli</i> | 2 |
| | <i>Proteus vulgaris</i> | 2 |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 |
| | <i>Streptococcus pyogenes</i> | 3 |
| | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> | 5 |
| Серозно-некротическая флегмона в околоушно- височной области (3-й уровень инфекции) | β -гемолитический стрептококк группы A | 3 |
| | <i>Escherichia coli</i> | 6 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 |
| Флегмоны пространств шеи с некротическим фасциитом (3-й уровень инфекции) | <i>Escherichia coli</i> | 2 |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | 4 |
| | <i>Peptostreptococcus intermedius</i> | 5 |
| | <i>Bacteroides melaninogenicus</i> | 3 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | 2 |
| Гнилостно-некротические флегмоны глубоких пространств шеи с пиогенным миозитом (4-й уровень инфекции) | <i>Escherichia coli</i> | 2 |
| | <i>Bacteroides melaninogenicus</i> | 6 |
| | <i>Clostridium perfringens</i> | 4 |

каментозную профилактику ДВС-синдрома (дезагреганты, антикоагулянты, антиферменты); иммунокорректирующую и симптоматическую терапию.

Эмпирическая антибактериальная терапия во всех случаях состояла из сочетания системного и регионального введения антибиотиков с использованием способов круглосуточного введения лекарственных средств. На начальном этапе выбор антибиотиков проводился на основании клинических данных, оценки органолептических свойств раневого экссудата, результатов мазка-отпечатка с окраской по Граму. В течение 2-3 суток назначались препараты 1-го ряда, при отсутствии положительной динамики переходили на препараты 2-го ряда, в дальнейшем антибиотики назначали с учетом выявленной чувствительности.

При локализации воспалительного процесса в области лица и верхних отделов шеи для регионарного введения антибиотиков использовался внутриартериальный и лимфотропный путь, при локализации воспалительного процесса в области нижних отделов шеи для регионарного введения антибиотиков использовался лимфотропный путь.

При внутриартериальном введении антибиотиков для преодоления нарушенного венозного оттока и более эффективного транспорта антибиотиков к области инфекционного очага обычно поочередно вводят антикоагулянты, спазмолитики, гормоны, антиферментные препараты. С этой целью мы наряду с выше перечисленными препаратами внутриартериально вводили раствор фуросемида, оказывающего сильное противотечное и противовоспалительное действие.

При выборе антибактериальных препаратов 1-го ряда предпочтение отдавали полусинтетическим пенициллинам, линкозамидам и цефалоспорином II, III по-

колений. Однако они не перекрывают анаэробных возбудителей, поэтому мы использовали их только в комбинации с метронидазолом. Для лимфотропного введения антибиотиков чаще использовались аминогликозиды II поколения. Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии представлен в таблице 2.

Средняя продолжительность лечения в отделении составила $14 \pm 1,3$ дней. Анализируя данные эмпирической антибиотикотерапии тя-

желых инфекций мягких тканей по историям болезни представленных больных, следует отметить, что цефалоспорины II, III поколения и ингибитор-защищенные пенициллины сохраняют достаточно высокую активность в отношении основных возбудителей смешанной этиологии. У всех больных представленной группы лечение с назначенными схемами антибактериальной терапии оказалось успешным. Из них в 27 (71%) случаях назначение антибиотиков 1-го ряда было достаточным и совпадало с данными выявленной чувствительности. Высокая (66,7%) активность к золотистому стафилококку и кишечной палочке наблюдалась у вводимого регионарно амикацина.

Таким образом, актуальность проблемы гнойной хирургической инфекции в последние годы определяется не только ростом числа гнойных заболеваний и антибиотико-устойчивой микрофлоры, а также огромной медико-социальной проблемой. Гнойно-септическими заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области в настоящее время в основном страдают социально незащищенный и малообеспеченный контингент населения. Это пенсионеры, люди без определенного места жительства, в силу различных причин временно неработающие, инвалиды. Тяжесть состояния у таких больных предполагает применение в лечении дорогостоящих лекарственных средств: современных антибиотиков, антисептиков и др. Поэтому разработка экономичных методов терапии (применение относительно недорогих антибиотиков, коротких курсов, желателен ограниченный одним рядом) приобретает особую актуальность. На наш взгляд, включение в алгоритм антибактериальной терапии регионарных способов доставки антибиотиков позволяет ограничить курс лечения препаратами 1-го ряда и сократить сроки лечения.

Таблица 2

Схемы антимикробной терапии препаратами 1, 2-го ряда у больных инфекции 3-го, 4-го уровней

| Характер инфекции | Антибиотики | |
|---|---|---|
| | В/в введение | Регионарное введение |
| Гнилостно-некротические флегмоны дна полости рта, корня языка (3-й уровень инфекции) | <i>Антибиотики 1-го ряда:</i> ампициллин 6 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, линкомицин 1800 мг в сутки | Лимфотропно линкомицин 600 мг в сутки, амикацин 0,5 г в сутки + В/артериально цефотаксим 2 г в сутки, амоксиклав 1,2 г 3 раза в сутки |
| | <i>Антибиотики 2-го ряда:</i> ампициллин/сульбактам 1500 мг 2 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, ванкомицин 2 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки | |
| Серозно-некротическая флегмона околушно-височной области (3-й уровень инфекции) | <i>Антибиотики 1-го ряда:</i> амоксциллин 3 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки | Лимфотропно амикацин 0,5 г в сутки, линкомицин 600 мг в сутки + В/артериально цефотаксим 3 г в сутки, амоксиклав 1,2 г 2 раза в сутки |
| | <i>Антибиотики 2-го ряда:</i> имипинем 2 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, ванкомицин 2 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки | |
| Флегмоны пространств шеи с некротическим фасциитом (3-й уровень инфекции) | <i>Антибиотики 1-го ряда:</i> цефотаксим 6 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, линкомицин 600 мг 3-4 раза в сутки | Лимфотропно амикацин 1 г в сутки, линкомицин 600 мг в сутки |
| | <i>Антибиотики 2-го ряда:</i> ампициллин/сульбактам 3 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, тиенам 4 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки | |
| Гнилостно-некротические флегмоны глубоких пространств шеи с пиогенным миозитом (4-й уровень инфекции) | <i>Антибиотики 1-го ряда:</i> ампициллин/сульбактам 3 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, линкомицин 600 мг 3-4 раза в сутки | Лимфотропно амикацин 1 г в сутки, линкомицин 600 мг в сутки |
| | <i>Антибиотики 2-го ряда:</i> ципрофлоксацин 200 мг 4 раза в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки, ванкомицин 2 г в сутки + метронидазол 500 мг 3 раза в сутки | |

TREATMENT OF HARD SUPPURATIVE INFECTION OF MAXILLOFACIAL REGION AND NECK

V.F. Dydykin, V.V. Kovshov

(Angarsk Municipal Clinical Hospital № 1, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Studies)

The problems of surgical infections of soft tissues of maxillofacial – and neck areas with their prevalence amount 36% in the structure of a primary applying Maxillofacial Hospital. Such infection process variants as the rotten-necrotic fasciites, infectious muscle lesions as well as the profound fascial structures were found to be life dangerous and require the maximum fast diagnostics, special surgical intervention, choosing rational antibacterial and antiinflammatory therapy with aim to prevent polyorgan failure and keep the life. 38 subjects with nosocomial infection nidi in the areas of the face and the neck at the third and fourth levels were treated at the Department of Maxillofacial Surgery during 2003-2006. Treatment success was assessed by providing air way passage, immediate wide discovery and draining infection nidus, cotinuous dialysis of surgical wounds and cavities, regional and systemic antibacterial therapies, desintoxicative support.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов В.С., Шулаков В.В. Современный подход к выбору способов комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области // Стоматология для всех. – 1999. – № 1. – С.20-22.
2. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинская литература, 2000. – 406 с.
3. Колесов А.П., Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии / Под ред. А.П. Колесова. – Л., 1989. – 160 с.
4. Соловьев М.М., Большаков О.П. Абсцессы, флегмоны головы и шеи / Под ред. М.М. Соловьева. – СПб., 1997. – 328 с.
5. Шаргородский А.Г. Клиника, диагностика, лечение и профилактика воспалительных заболеваний лица и шеи. – М., 2002. – 516 с.
6. Ahrenholz D.N. Necrotizing fasciitis and other infection. Intensive Care Medicine / 2nd ed. J.M. Rippe, R.S. Irwin, J.S. Alpert, M.P. Fink eds. – Boston, 1991. – P.1334.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНОТЕРАПИИ ЭСЦИТАЛОПРАМОМ ПАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Ю.И. Секунда, В.В. Шпрах, Ю.Н. Васильев

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра нервных болезней, зав. – д.м.н., проф. В.И. Окладников; 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 лечение современным антидепрессантом класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина эсциталопрамом в течение 6 недель 25 больных с паническим расстройством. Показана высокая клиническая эффективность препарата при лечении панического расстройства. Определены клинические предикторы различного по степени терапевтического ответа на эсциталопрам.

Ключевые слова. Эсциталопрам, панические атаки, агорафобия.

Паническое расстройство (ПР) относится к числу наиболее распространенных форм психической патологии как в неврологической, так и в психиатрической практике. Соответственно вопросы оптимизации терапии ПР приобретают особую значимость. Современные подходы к лечению ПР предусматривают применение аксиолитиков и антидепрессантов. В число наиболее перспективных лекарственных средств для лечения больных ПР входят антидепрессанты класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Одним из представителей современных антидепрессантов класса СИОЗС является эсциталопрам (препарат фармацевтической компании «Lundbeck»). На сегодняшний день противотревожный эффект эсциталопрама достоверно подтвержден результатами многих исследований [1,3,5-8]. Однако в доступной литературе клинические доказательства эффективности и переносимости эсциталопрама при ПР представлены лишь в единичных публикациях [2,4,9,10].

Целью настоящего открытого исследования явилось изучение спектра терапевтической активности и выявление клинических предикторов эффективности эсциталопрама при терапии больных, страдающих ПР.

Материалы и методы

Была изучена выборка из числа больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в факультетской клинике нервных болезней им. Х.-Б.Г. Ходоса. Всего в исследование было включено 25 человек, из них – 5 (20,0%) мужчин и 20 (80,0%) женщин. Возраст больных варьировал от 22 до 53 лет (средний возраст на момент обследования составил $38,9 \pm 10,5$ лет).

В исследование включали больных, состояние которых на момент первичного обследования определялось как паническое расстройство. ПР умеренной степени тяжести (по меньшей мере четыре панические атаки (ПА) в месяц) определено у 16 (64,0%) больных, ПР тяжелой степени с наличием по меньшей мере четырех ПА в неделю – у 9 (36,0%). С диагнозом «паническое расстройство» (диагностическая рубрика F41.01 по МКБ-10) было 13 (52,0%) больных, с диагнозом «агорафобия с паническим расстройством» (рубрика F41.01) – 12 (48,0%).

Текущий депрессивный эпизод (ДЭ) выявлялся у 16 (64,0%) больных. По тяжести ДЭ к моменту начала терапии больные распределились следующим образом: легкий ДЭ диагностировался у 3 (18,8%) больных, умеренный – у 6 (37,7%), тяжелый без психотических симптомов – у 5 (31,2%), промежуточный (между умеренным и тяжелым) ДЭ – у 2 (12,5%) больных.

Исследование проводилось в случае согласия больного на прием препарата по строго установленной схеме. Из исследования исключались больные с шизофренией, с сопутствующими тяжелыми органическими заболеваниями центральной нервной системы, с выраженными соматическими заболеваниями, хроническим алкоголизмом, наркоманией.

Эсциталопрам назначался в виде монотерапии после отмены предшествующего лечения в течение не менее 7 дней, в начальной суточной дозе 5 мг (1/2 таблетки) в утренние часы. При возникновении сонливости рекомендовался вечерний прием препарата. Оценка эффективности препарата проводилась в течение 6 недель терапии. Состояние больных оценивалось до назначения препарата (0-й день), затем на 2-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й и 42-й дни лечения. С целью коррекции инсомнии в двух случаях дополнительно назначался нитрозепама 5мг на ночь в течение первых двух недель терапии (дальнейшее назначение гипнотиков не являлось необходимым).

Для верификации клинической динамики ПР и эффективности терапии во время исследования использовали следующие методы: шкалу общего клинического впечатления (CGI), шкалу панических атак и приступов тревоги Шихана (PA-ShARS), шкалы тревоги и депрессии Гамильтона (HARS и HDRS).

Критериями для итоговой оценки эффективности терапии являлись значимое снижение частоты или редукция пароксизмов по шкале ПА и приступов тревоги (PA-ShARS), «значительное» или «существенное» улучшение по CGI на момент окончания терапии эсциталопрамом, снижение выраженности тревоги и депрессии по HARS и HDRS более чем на 50% по сравнению с исходным суммарным баллом. Переносимость и безопасность оценивали по частоте и тяжести побочных эффектов (учитывали спонтанные жалобы больного или результаты целенаправленного расспроса).

Средний возраст дебюта ПР составил $35,2 \pm 9,1$ лет. Длительность заболевания варьировала от 1 года до 17 лет (в среднем $6,5 \pm 2,8$ лет). Длительность обострения, послужившего поводом для назначения терапии эсциталопрамом, составила в среднем $4,2 \pm 1,2$ мес. (от 4 до 9 мес.).

Клиническая картина ПР определялась наличием ПА (развернутыми и субсиндромальными), а также явлениями тревоги ожидания повторного приступа. Среднее число развернутых ПА в последний месяц перед началом исследования составило $15,7 \pm 3,1$ (от 4 до 28). У 32,0% больных дополнительно регистрировались субсиндромальные ПА (явные признаки панического приступа, но число симптомов менее 4, требуемых по критериям МКБ-10). Исходная средняя тяжесть (интенсивность) развернутых ПА равнялась $7,9 \pm 1,4$ балла, субсиндромальных – $3,9 \pm 1,5$ балла (оценка в баллах от 0 (нет атаки) до 10 (крайняя степень выраженности приступа)). Интенсивность избегающего поведения по шкале фобий в модификации Marks-Sheehan составила в среднем $1,7 \pm 0,8$ балла [оценка от 0 (нет избегания) до 4 баллов (крайняя степень избегания)].

На день «0» до начала терапии средний балл по шкале тревоги HARS составил $27,3 \pm 3,5$, по шкале ПА и приступов тревоги ShARS-PA – $11,3 \pm 3,2$, по шкале депрессии HDRS – $23,4 \pm 1,8$ баллов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением t-критерия Стьюдента.

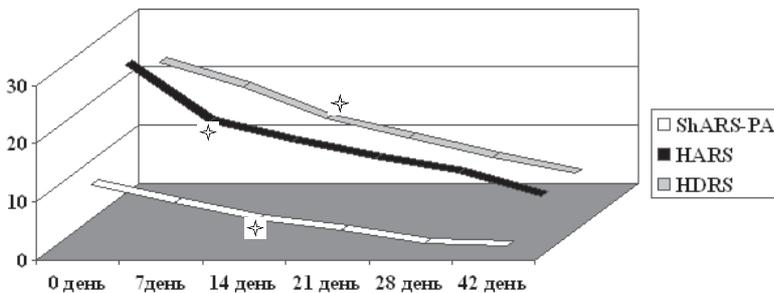
Результаты и обсуждение

Все 25 больных, получавших эсциталопрам, полностью завершили исследование. Общая эффективность терапии эсциталопрамом по CGI в изученной выборке составила 88,0% (22 респондера). У большинства респондеров 13 (59,1%) регистрировалось «значительное»

улучшение, у остальных 9 (40,9%) – «существенное» улучшение по показателям CGI. К окончанию терапии у большинства респондеров (63,6%) произошло полное прекращение ПА, у 36,4% отмечено уменьшение приступов в 2 раза и более.

Клинический эффект эсциталопрама реализовался, уже начиная со второго дня лечения у 6 (27,2%) больных, в форме общего противотревожного действия. Регистрировались субъективно значимые для больных признаки улучшения состояния: уменьшалось чувство тревоги, ощущение физического напряжения и дискомфорта.

Терапевтический ответ в виде уменьшения частоты в два и более раза или редукции ПА на 7-й день лечения эсциталопрамом отмечен у 5 (22,7%) больных. Анксиолитический эффект терапии эсциталопрамом наступал быстро. Особенно отчетливо это проявлялось в редукции суммарного балла по HARS, достигшей статистической значимости уже на 7-й день приема препарата ($p < 0,001$). В дальнейшем происходило последовательное уменьшение выраженности общей тревоги.



Примечание: ☆ - статистически значимая редукция баллов от долечебного уровня ($p < 0,001$).

Рис. 1. Редукция баллов по шкалам тревоги (HARS), депрессии (HDRS), по шкале ПА и приступов тревоги (ShARS-PA) в процессе терапии эсциталопрамом.

Положительная динамика в форме значительного уменьшения количества или исчезновения ПА на 14-й день зарегистрирована у 7 (31,8%) больных. Уже к концу второй недели число респондеров достигло 50%. У большинства больных (54,5%) редуцировалась тревога ожидания приступов. С конца 1-ой – начала 2-ой недели у больных с коморбидной ПР депрессией отмечалось уменьшение симптомов гипотимии, которое клинически выражалось в субъективном улучшении настроения, уменьшении ощущений тоски, чувства вины, безысходности. Выравнивались суточные колебания аффекта. На 14-й день приема эсциталопрама отмечена достоверно значимая редукция баллов от долечебного уровня ($p < 0,001$) по HDRS.

Достижение благоприятного результата (снижение частоты или блокада панических пароксизмов) к 21 дню терапии зафиксировано у 6 (27,2%) обследованных. К 3-й недели терапии отмечено уменьшение выраженности агорафобической симптоматики. Значительно сни-

зилась степень избегающего поведения.

Ещё у 4 (18,2%) больных редукция ПА наблюдалась на 28-й день приема эсциталопрама. Начиная с 3-й недели лечения, отмечалось наиболее ярко стимулирующее действие препарата у больных с апато-адинамической и астенической симптоматикой в структуре депрессии, увеличивалась психическая и физическая активность (табл. 1, рис. 1).

Переносимость терапии эсциталопрамом в целом была хорошей. Не было зарегистрировано ни одного случая преждевременной отмены препарата из-за побочных эффектов. Побочные эффекты наблюдались у 9 (36,0%) больных. Количество нежелательных явлений у одного больного в большинстве случаев колебалось от одного до двух. Приведем характеристику побочных эффектов в порядке убывающей частоты: повышенная потливость – 55,5%, повышенная сонливость – 33,3%, сухость слизистой ротовой полости и тошнота – по 22,2%, в единичных наблюдениях (по 11,1%) – переходящая головная боль, общая слабость.

В большинстве случаев побочные эффекты регистрировались в первые 10-14 дней лечения, в последующем они редуцировались. Развивающаяся в ряде случаев легкая сомнолентность не нарушала функционирования больных и, более того, положительно оценивалась больными с нарушениями сна.

При дифференцированном анализе результатов применения разных доз препарата установлено, что эффективная доза для больных с диагнозом «ПР» составляет 5 мг/сут, с диагнозом «ПР+ДЭ» варьирует от 5 мг/сут до 20 мг/сут (в среднем 10 мг/сутки), с диагнозом «ПР+АФ» находится в пределах от 10 до 20 мг/сутки.

При оценке динамики клинической картины заболевания установлено, что на фоне лечения эсциталопрамом вначале проявляется антипаническое действие препарата (отмечается уменьшение количества ПА или их редукция), далее уменьшаются проявления тревоги ожидания и развивается тимоаналептический эффект

Таблица 1

Динамика суммарного балла по шкалам тревоги (HARS), депрессии (HDRS) и по шкале ПА и приступов тревоги (ShARS-PA)

| Дни терапии | Средний балл HARS | P | Средний балл HDRS | P | Средний балл ShARS-PA | P |
|-------------|-------------------|-------------|-------------------|-------------|-----------------------|-------------|
| «0» | 27,3±3,5 | | 23,4±1,8 | | 11,3±3,2 | |
| 7 | 17,5±2,1 | $p < 0,001$ | 19,3±1,6 | | 8,1±2,4 | |
| 14 | 14,3±1,7 | $p < 0,001$ | 13,7±1,5 | $p < 0,001$ | 5,2±1,8 | $p < 0,001$ |
| 21 | 11,2±1,3 | $p < 0,001$ | 10,4±1,2 | $p < 0,001$ | 3,3±1,2 | $p < 0,001$ |
| 28 | 8,8±1,1 | $p < 0,001$ | 7,5±1,1 | $p < 0,001$ | 1,2±0,8 | $p < 0,001$ |
| 42 | 5,0±1,2 | $p < 0,001$ | 5,2±1,1 | $p < 0,001$ | 0,7±0,2 | $p < 0,001$ |

эсциталопрама, и при продолжении терапии уменьшается выраженность агорафобической симптоматики. Таким образом, в процессе исследования установлено, что особенностью противотревожного действия препарата является то, что эсциталопрам обладает не только отчетливым антипаническим действием, но и влияет на

агорафобическую симптоматику, представляющую наибольшие трудности при курации больных. Стимулирующий эффект препарата более отставлен во времени и проявляется не ранее 3-й недели терапии.

С целью определения клинических предикторов различного по степени терапевтического ответа на эсциталопрам были проанализированы 3 группы больных: со «значительным», «существенным» и «незначительным» терапевтическим эффектом к 42-му дню терапии.

Среди клинических предикторов различного по степени терапевтического ответа в пределах краткосрочной терапии эсциталопрамом выделены: феноменологические проявления ПР (степень представленности вегетативных и аффективных проявлений в структуре приступа), количество симптомов в приступе, частота пароксизмов, время возникновения ПА, сочетание с агорафобией, наличие коморбидного депрессивного расстройства, а также выраженность агорафобического компонента.

Предикторами «значительного» терапевтического ответа на эсциталопрам к 42-му дню лечения (полное купирование ПА, максимальная редукция суммарного

балла по шкале Гамильтона – менее 8 баллов) – 13 респондеров – являлись: ПР умеренной степени тяжести, развернутые ПА, ПА бодрствования, коморбидность ПА с депрессивным расстройством, ПА с доминирующими аффективными проявлениями.

Предикторами «существенного» (умеренного) терапевтического ответа на эсциталопрам (уменьшение частоты ПА в 2 и более раза, редукция суммарного балла по шкале Гамильтона более чем на 50% от первоначального) – 9 респондеров – были: ПР тяжелой степени тяжести, симптоматически бедный вариант ПР, ПА сна, сочетание ПР и агорафобии с незначительной степенью ограничительного поведения, ПА с доминирующими вегетативными проявлениями.

Предикторами «незначительной» эффективности эсциталопрама (незначительное уменьшение частоты ПА, снижение суммарного балла по шкале Гамильтона менее чем на 50%) – 3 нонреспондера – оказались: сочетание ПР и стойкой агорафобии со значительной степенью ограничительного поведения. У одного нонреспондера имело место усугубление актуальной психотравмирующей ситуации в процессе терапии эсциталопрамом.

THE CLINICAL PREDICTORS OF EFFICACY OF ESCITALOPRAM IN THE TREATMENT OF PANIC DISORDER

Yu.I. Sekunda, V.V. Shprakh, U.N. Vasiljev

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Institute for Medical Advanced Study)

In the article the results of the treatment with selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram in 25 patients with panic disorder during 6 weeks are presented. Escitalopram is effective and well tolerated in the treatment of panic disorder and agoraphobia. The clinical predictors of different therapeutic responses were revealed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсина О.П. Опыт применения ципралекса (эсциталопрама) в терапии депрессий // Психосоматические и соматоформные расстройства в современной клинической практике: Материалы межрегиональной научно-практ. конф. – Иркутск, 2005. – С.38.
2. Незнанов Н.Г., Борцов А.В. Новое качество терапии расстройств тревожно-депрессивного спектра – эсциталопрам // Журн. неврол. и психиатр. – 2005. – Т. 105, № 2. – С.79-84.
3. Davidson J., Conner K.M., Bose A., Wang Q. Escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder // Poster presented at the 24th annual conference of the Anxiety Disorders Association of America. – Miami, Florida, USA. – 2004.
4. Hale A.S. ABC of mental health // Anxiety Br. Med. J. – 1997. – Vol. 314. – P.1886-1889.
5. Lader M., Stender K., Berger V., Nil R. The efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // Depression and Anxiety (in press). – 2004.
6. Lydiard B. Effects of escitalopram on anxiety symptoms in depression // Poster presented at the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Association (APA). – New Orleans, LA, USA. – 2001.
7. Sanchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model // Eur J Pharmacol. – 2003. – Vol. 464. – P.155-158.
8. Sanchez C., Brennum L.T., Gupta S., et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects of animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities // Psychopharmacology. – 2003. – Vol. 167. – P.353-362.
9. Stahl S., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder // Poster presented at the 12th World Congress of Psychiatry (WCP). – Yokohama, Japan. – 2002.
10. Stahl S., Gergel I., Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64. – P.1322-1327.

© СУХАНОВ А.В., ПИКЕРСКИЙ И.Э., ИГНАТОВ А.В., СЕРЕБРЕННИКОВА Е.Н., МЕНЬШИКОВА Л.В. – 2006

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНОГО УРЕАЗНОГО ХЕЛИКТ®-ТЕСТА В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТЕПЕНИ ОБСЕМЕНЁННОСТИ *HELICOBACTER PYLORI* И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА: СРАВНЕНИЕ СО СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ГАСТРИТА (сообщение 5)

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. И.В. Ушаков; Иркутский государственный университет, ректор – д.х.н. 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. Мельникова)

Резюме. Сравнивался дыхательный уреазный ХеликТ[®]-тест по методике фирмы «АМА» с фиксацией аммиака в воздухе ротовой полости и воспалительные изменения слизистой оболочки желудка. С применением 2-х методов статистической обработки показано, что результаты уреазного теста не коррелируют со степенью воспалительных изменений слизистой оболочки желудка. Показано, что выраженность воспалительных изменений не соответствует количественной обсеменённости *Helicobacter pylori*, определённой дыхательным уреазным ХеликТ[®]-тестом по методике фирмы «АМА», в отличие от данных, полученных морфологическими методами. Сделан вывод о низкой диагностической значимости дыхательного уреазного ХеликТ[®]-теста по методике фирмы «АМА».

Ключевые слова. *Helicobacter pylori*, дыхательный уреазный ХеликТ[®]-тест, активность гастрита.

Известно, что наиболее частой причиной возникновения заболеваний желудка и двенадцатипёрстной кишки является микроорганизм *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – спиралевидная, грамтрицательная бактерия, для жизнедеятельности которой необходимы определенная концентрация водородных ионов в просвете желудка и наличие мочевины [8,9,19,22].

Для уточнения этиологии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо установить наличие этого возбудителя. С этой целью были разработаны различные методы выявления *H. pylori*, основанные на биохимических и морфологических особенностях этого микроорганизма.

Гистологический метод выявления *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) считают «золотым стандартом» диагностики инфекции [1,20]. Его специфичность около 97%, а чувствительность – 80-90%. Данный метод выявляет *H. pylori* «напрямую», определяет особенности возбудителя и позволяет морфологически, а значит наиболее достоверно и точно, оценить воспалительные изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ).

H. pylori обладает выраженной уреазной активностью. Бактериальная уреазы разлагает мочевину до углекислого газа и аммиака. Эта особенность метаболизма легла в основу разработки различных методов определения *H. pylori*, получивших название «уреазные тесты». Широкое распространение в большинстве стран мира получили уреазные дыхательные тесты с мочевиной, меченной изотопами углерода ¹³C и ¹⁴C [18].

Существует и другой метод оценки уреазной активности *H. pylori* – регистрация аммиака, образующегося при гидролизе мочевины (ХеликТ[®]-тест). Его отличие от общепринятых в мировой практике тестов заключается в том, что используется мочевина нормального изотопного состава [7].

Материалы и методы

Имея достаточное количество способов определения и визуализации *H. pylori*, можно адекватно оценить выраженность инфекционного начала и тактику проведения эрадикационной терапии. Одновременно, столь широкий набор методов может ввести врача в заблуждение, когда, ориентируясь преимущественно на какой-то один способ диагностики, он может прийти к неверным выводам и, соответственно, назначить неадекватное лечение.

В последнее время стали популярны неинвазивные методы диагностики *H. pylori*, например, уреазный дыхательный ХеликТ[®]-тест, подкупающий своей простотой и дешевизной. По утверждению авторов теста, он должен отражать степень обсеменённости СОЖ *H. pylori*. В правдивости этого тезиса возникли сомнения как у нас [14], так и у ряда исследователей [17].

Степень активности гастрита напрямую зависит от количества *H. pylori* – так, ранее проведённые нами исследования показали наличие положительной корреляции между количеством *H. pylori*, определённой морфологически, и выраженностью воспалительного процесса в СОЖ [15]. Теперь нам представилось полезным сравнить результаты уреазного ХеликТ[®]-теста и активности гастрита, которые должны отражать степень обсеменённости СОЖ *H. pylori*.

Целью настоящего исследования является сравнительное изучение информативности уреазного ХеликТ[®]-теста

и выраженности воспалительных изменений СОЖ, определённых при гистологическом исследовании биоптата.

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

Результаты и обсуждение

В исследование было включено 403 больных, обратившихся в ИОККДЦ с различными диспептическими жалобами. Наиболее частыми из них были: чувство тяжести в эпигастрии после еды и боли в подложечной области различного характера. Всем обследуемым проводился общеклинический осмотр, эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов СОЖ на морфологическое исследование, уреазный дыхательный ХеликТ[®]-тест с использованием расходных материалов и оборудования фирмы АМА (г. Санкт-Петербург).

Возраст обследуемых больных варьировался от 13 до 74 лет и составлял в среднем 40,5±16 лет. Основной диагноз, установленный в ходе эндоскопического и морфологического обследования – хронический поверхностный гастрит, встречался у 356 (88,3%) больных, у остальных 47 (11,7%) – диагностирована язвенная болезнь желудка или двенадцатипёрстной кишки.

Для удобства математической обработки результатов общепринятым «описательным» морфологическим способам (или индикаторам болезни) была присвоена балльная система.

Так, при изучении биоптатов в срезах определялась выраженность гастрита в баллах: отсутствие воспалительных изменений – 0, слабоактивный гастрит – 1, гастрит с умеренной активностью – 2, высокоактивный гастрит – 3.

Кроме того, всем исследуемым больным проводился дыхательный уреазный тест с использованием мочевины нормального изотопного состава. Методика данного исследования была следующей: у больного в течение 5 минут с помощью микрокомпрессора забирается 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 воз-

Таблица 1

Обозначения, наименования и единицы измерения переменных

| Обозначение | Наименование | Единицы измерения (балл) |
|-------------|---------------------------|--------------------------|
| X5 | Результат уреазного теста | 0, 1, 2, 3 |
| X6 | Активность гастрита | 0, 1, 2, 3 |

духа из ротовой полости. При наличии в последнем аммиака, индикатор менял цвет с жёлтого на тёмно-синий. По величине изменения цвета, измеренной в миллиметрах, тест оценивался как отрицательный – при отсутствии разницы между выраженностью окрашивания индикатора до и после приёма мочевины (0

баллов), слабopоложительный – при разнице 1-2 мм (1 балл), положительный – при разнице 3-10 мм (2 балла) и резко положительный – при разнице более 10 мм (3 балла) (табл. 1).

Статистическое описание изменчивости контролируемых характеристик как независимых переменных приведено в таблице 2.

Таблица 2

Статистические характеристики контролируемых характеристик у больных

| Переменная | Число измерений | Среднее значение | Стандартное отклонение |
|------------|-----------------|------------------|------------------------|
| X5 | 398 | 1,39 | 0,83 |
| X6 | 226 | 1,66 | 0,97 |

Методы исследования взаимозависимости переменных

Для изучения взаимосвязанности контролируемых характеристик были применены методы корреляционного и регрессионного анализа. Вычисление коэффициентов корреляции, оценка их точности и статистической значимости 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 [5]. 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 кор-

реляции между всеми переменными и их вариабельность.

В рамках проводимой работы были получены и другие результаты, отражающие степень обсеменённости СОЖ *H. pylori*: морфологические (гистологические и цитологические) и определение ДНК *H. pylori* методом ПЦР, которые также подвергались статистической обработке. Полученные данные использованы для сравнения изучаемых параметров (табл. 3).

Во всех парах переменных, где одним из сравниваемых показателей присутствует уреазный дыхательный ХеликТ[®]-тест (X5), а другим – остальные исследуемые показатели (X3, X4, X6, X7), соответствия выявлено не было.

Активность гастрита хорошо соотносилась с числом бактерий как в гистологических, так и в цитологических препаратах: $r = 0,49$ и $0,52$ соответственно, кроме того, имеется положительная корреляция средней силы и с наличием *H. pylori*, выявленных методом ПЦР $r = 0,37$.

При изучении соответствия между уреазным дыхательным ХеликТ[®]-тестом и активностью гастрита статистически значимой корреляционной связи не выявлено.

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 (индикаторами болезни) и взаимосвязей линейного характера между исследуемыми характеристиками.

Регрессионный анализ

Результаты регрессионного анализа парных взаимосвязей между оцениваемыми параметрами (индикаторами болезни) в виде графиков условных средних, построенных в соответствии с описанной выше методикой, помещены в таблице 4.

Приведенные данные демонстрируют, что все регрессии, кроме уреазного дыхательного ХеликТ[®]-теста, являются статистически значимыми, и подтверждают наличие близких к линейным парных взаимосвязей между активностью гастрита и *H. pylori* в срезах, *H. pylori* в мазке и ПЦР *HP*.

Подобная демонстрация отсутствия связей нелинейного характера и корреляции показывает низкую диагностическую информативность уреазного дыхательного ХеликТ[®]-теста.

Таблица 3

Коэффициент корреляции (выше диагонали) и его коэффициент вариации (ниже диагонали) для каждой пары исследованных переменных

| Наименования и обозначения переменных | | HP в срезах | HP в мазке | Уреазный тест | Активность гастрита | ПЦР HP |
|---------------------------------------|----|-------------|------------|---------------|---------------------|--------|
| | | X3 | X4 | X5 | X6 | X7 |
| HP в срезах | X3 | | 0,79* | 0,02 | 0,49* | 0,34* |
| HP в мазке | X4 | 2 | | 0,02 | 0,52* | 0,53* |
| Уреазный тест | X5 | 335 | 297 | | 0,05 | 0,09 |
| Активность гастрита | X6 | 7 | 6* | 118 | | 0,37* |
| ПЦР HP | X7 | 28 | 13* | 158 | 25* | |

Примечание: * – обозначены результаты, имеющие статистическую достоверность ($p < 0,05$).

Таблица 4

Линии взаимной регрессии между активностью гастрита и другими исследуемыми методами индикации *H. pylori*

| | Активность гастрита |
|---------------------------|---------------------|
| <i>H. pylori</i> в срезах | |
| <i>H. pylori</i> в мазках | |
| ПЦР <i>H. pylori</i> | |
| Уреазный тест | |

Примечание. Статистически значимой регрессия является при отклонении ломанной по вертикали более чем на две клетки.

Сопоставительный анализ изученных методов диагностики *H. pylori*

В литературе имеется достаточное количество работ по исследованию «взаимоотношений» активности гастрита и степени обсеменённости *H. pylori*. Помимо чисто морфологических наблюдений, которые показали, что степень активности гастрита напрямую зависит от обсеменённости и «адгезии» *H. pylori* слизистой оболочки желудка, имеются и экспериментальные объяснения этого феномена [1,23]. При активном хроническом гастрите наблюдается инфильтрация эпителия собственной пластинки слизистой как плазматическими клетками и лимфоцитами, так и полиморфно-ядерными лейкоцитами. Последняя индуцируется как самой *H. pylori*, так и цитокинами, вырабатываемыми эпителием желудка под влиянием возбудителя [10]. Какие факторы способны привлекать нейтрофилы в СОЖ? Это, прежде всего, выработка желудочным эпителием под влиянием *H. pylori* интерлейкина-8, а так же продукты жизнедеятельности самой *H. pylori*, поступающие в СОЖ: уреазы, фактор активации пластинок, липополисахариды, порины [4,21]. Очевидно, что подобная патогенетическая связь между количеством *H. pylori* и активностью гастрита может быть оценена математически.

Действительно, нами установлено положительное корреляционное взаимодействие средней силы ($r=0,49$ и $r=0,52$) между показателями обсеменённости СОЖ *H. pylori* в срезах и мазках, соответственно, и активностью гастрита. Это взаимодействие хорошо соотносится и с методами вариационной статистики, в ходе которых выявлена близкая к линейной взаимосвязь этих параметров. Данные результаты ещё раз подтверждают, что инфекция *H. pylori* является фактором, способствующим развитию воспаления в СОЖ, и персистенция этой бактерии на эпителиальных клетках поддерживает патологический процесс.

Как указывалось ранее, развернутых исследований по сравнению метода ПЦР и морфологической активности гастрита, в литературе авторам найти не удалось. Мы попытались восполнить этот пробел. Представлялось интересным выявить взаимосвязь между результатами ПЦР и лейкоцитарной инфильтрацией, которая, как указывает С.И. Пиманов [13], в свою очередь, коррелируется со степенью обсеменённости *H. pylori*.

Нами выявлена статистически достоверная связь между активностью гастрита и результатами молекулярной диагностики ДНК *H. pylori* — $r=0,39$. Наличие подобной неярко выраженной, но положительной корреляции свидетельствует о роли персистирующей инфекции *H. pylori* в развитии и прогрессировании гастрита.

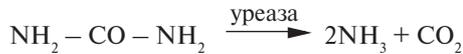
В литературе мы не обнаружили развернутых, достаточно аргументированных работ по изучению дыхательного уреазного ХеликТ®-теста независимыми исследователями, кроме патента и статей его авторов [6,7,12].

Отсутствие какой-либо связи между результатами дыхательного уреазного ХеликТ®-теста и другими общепринятыми методами диагностики инфекции *H. pylori*, показанное нами ранее [14], удивило и побудило более тщательно разобраться в самой сути методики проведения ХеликТ®-теста.

Почему уреазный тест с мочевиной нормального изотопного состава (по технологии АМА), в отличие от

уреазных тестов с изотопно-обогащённой мочевиной, даёт показания биохимической активности *H. pylori*, которые не коррелируют 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:



Отмечено, что 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 патента [7], а целый ряд факторов [16].

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 слущивания клеток эпителия.

Таким образом, дополнительно к предыдущему, могут иметь место следующие реакции с участием аммиака:

- с карбонильными группами с образованием иминов или оснований Шиффа;
- с карбоновыми кислотами с образованием аммонийных солей;
- с аминокислотами с образованием аммонийных солей;
- с липидами, с частичным гидролизом;

- с фосфолипидами без гидролиза;
- с фосфолипидами с частичным гидролизом;
- с гидрохлорной кислотой (HClO), генерируемой нейтрофилами, с образованием цитотоксичных гидроксиамина (NH₂OH) и монохлорамина (NH₂Cl) [25].

Учитывая вышесказанное, становится понятным, что на количество аммиака, выделяемого при уреазном 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 ([NH₃]_{исходной} = [NH₃]_{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 выполнить подобные условия невозможно, а, следовательно, дыхательный уреазный ХеликТ[®]-тест фирмы АМА не может быть рекомендован для определения степени обсеменённости СОЖ *H. pylori*.

Итак, выявлено соответствие между степенью активности гастрита и обсеменённостью СОЖ *H. pylori* в срезах и мазках, что ещё раз подтверждает этиопатогенетическую роль *H. pylori* в возникновении и прогрессировании хронического гастрита. Двумя методами математической статистики (корреляционный и вариационный анализ) было показано, что между выраженностью активности гастрита и уреазным тестом (дыхательный уреазный ХеликТ[®]-тест) по методике фирмы АМА (фиксация аммиака в выдыхаемом воздухе) значимой статистической связи не обнаружено. При детальном рассмотрении дыхательного уреазного ХеликТ[®]-теста определено, что количество аммиака зависит от большого количества трудно учитываемых факторов. В этой связи авторы не рекомендуют использовать дыхательный уреазный ХеликТ[®]-тест для диагностики и оценки выраженности хеликобактерной инфекции.

INFORMATIVITY OF RESPIRATORY UREASE HELIC[®] – TEST IN DEFINITION OF DEGREE OF DISSEMINATION WITH HELICOBACTER PYLORI AND PATHOLOGICAL CHANGES IN STOMACH MUCOUS MEMBRANE: COMPARISON WITH DEGREE OF GASTRITIS ACTIVITY (REPORT 5)

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 have been compared respiratory urease Helic[®]-test on the methods of «AMA» firm with fixation of ammonia in the air of oral cavity and inflammatory changes in stomach mucous membrane. Using 2 methods of statistical processing it has been shown that the results of urease test do not correlate with the degree of inflammatory changes in stomach mucous membrane. It has been shown that the expressiveness of inflammatory changes does not correspond to quantitative dissemination with *Helicobacter pylori*, defined by respiratory urease Helic[®]-test on the methods of «AMA» firm, unlike the data, obtained by morphological methods. The conclusion has been made of little diagnostic value of respiratory urease Helic[®]-test on the methods of «AMA» firm.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Исаков В.А. Метод оценки обсеменённости слизистой оболочки желудка *H. pylori* // Арх. патол. – 1995. – № 3. – С.75-76.
2. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. – Амстердам, 1993. – 362 с.
3. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике. – М.: Наука, 1978. – 831 с.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Хронический гастрит: современные представления, принципы диагностики и лечения // Русский Медицинский Журнал. Болезни органов пищеварения. – 2001. – Т. 3, № 2. – С.54.
5. Игнатов А.В. Опыт вероятностного моделирования и анализа взаимозависимости многомерных географических данных // География и природные ресурсы. – 1996. – № 4. – С.149-158.
6. Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Ключко О.Г. и др. Непрерывная регистрация концентрации аммиака в воздухе ротовой полости в диагностике инфекции *Helicobacter pylori* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – Т. XIII, № 5, Приложение № 21. – С.159.
7. Корниенко Е.А., Милейко В.Е. Способ неинвазивной диагностики хеликобактера *in vivo*. – RU 2100010 С1.

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 // Российский гастроэнтерологический 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 // Российский гастроэнтерологический журнал. — 1996. — № 3. — С.20-29.
10. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. — М.: Триада-Х, 1998. — С.113-119.
11. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. — М.: Триада-Х, 1998. — С.73-76.
12. 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 / А.А.Корсунский, П.Л.Шербаков, В.А.Исаков. — М.: ИД Медпрактика-М, 2002. — Глава 5. — С.105-124.
13. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Руководство для врачей. — М.: Мед. книга, Н Новгород: НГМА, 2000. — 380 с.
14. Суханов А.В., Пикерский И.Э., Игнатов А.В., Меньшикова Л.В. Сопоставление различных методов диагностики хеликобактерной инфекции // Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. — М.: Анахарсис, 2006. — С.18-19.
15. Суханов А.В., Пикерский И.Э., Игнатов А.В., Меньшикова Л.В. Сравнение морфологических методов диагностики *H. pylori* и гистологической активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка // Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. — М.: Анахарсис, 2006. — С.61-62.
16. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И. Биоорганическая химия: Учебник. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1991. — 528 с.
17. Яковлева О.П., Суринов В.А., Лишке Д.В., Демина О.В. Сравнительная оценка неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori* у детей с гастродуоденальной патологией [Электронный документ] / Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России, 2006. (<http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111228&pr=print>) Проверен 11.10.2006.
18. Atherton J.C. Non-endoscopic test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P.11-20.
19. 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.
20. Cohen H., Laine L. Endoscopic method for the diagnosis of *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1997. — Vol. 11 (Suppl. 1). — P.3-9.
21. Crabtree J. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori* // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1996. — № 10 (Suppl. 1). — P.29-37.
22. Gilvarry 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.
23. Khulusi S., Mendall M.A., Patel P. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P.319-324.

© ООРЖАК У.С., ТАРАНУШЕНКО Т.Е., САЛМИНА А.Б., ПАНФИЛОВА В.Н., МИХУТКИНА С.В. — 2006

МЕСТО АПОПТОЗА АДИПОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРУЮЩИХ ФОРМ ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ

У.С. Ооржак, Т.Е. Таранушенко, А.Б. Салмина, В.Н. Панфилова, С.В. Михуткина

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра детских болезней № 1, зав. — д.м.н., проф. Т.Е. Таранушенко, кафедра биохимии с курсом медицинской химии, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина, Межфакультетская биохимическая научно-исследовательская лаборатория, зав. — д.м.н., проф. А.Б. Салмина)

Резюме. Научные исследования по изучению запрограммированной гибели адипоцитов при ожирении у детей отсутствуют как в отечественной, так и зарубежной литературе. Вместе с тем, понимание механизмов развития апоптоза этих клеток может привести к новым патогенетически и патобиохимически обоснованным подходам к лечению и профилактике заболеваний, ассоциированных с липотоксичностью. Целью работы явилось изучение выраженности апоптоза в жировой ткани с учетом клинико-anamnestических параметров — отягощенная наследственность, крупная масса тела при рождении, тип и степень тяжести данной патологии. Рассмотрены особенности апоптоза адипоцитов у 18 детей с ожирением (средний возраст — 12,7±2,1 года). Детекция апоптоза выполнена методом TUNEL. **Ключевые слова.** Ожирение, апоптоз адипоцитов, дети.

Ожирение представляет серьёзную медико-социальную и экономическую проблему, внимание к которой в последние десятилетия обусловлено ростом заболеваемости и гетерогенностью данной патологии. По данным ВОЗ, ожирение следует рассматривать как глобальную эпидемию во всем мире, по прогнозам численность больных с данной патологией в мире к 2025 г. составит 300 млн. человек. Вместе с тем, особую тревогу современного здравоохранения вызывает неуклонный рост ожирения среди детей и подростков практически во всех экономически развитых странах мира, что подтверждается данными эпидемиологических исследований, проведенных в период с 1963 по 2000 гг. в США: число детей с ожирением в возрасте 6-19 лет возросло от 4% в 1963 г. до 15% в 2000 г. Согласно данным эпидемиологических исследований, в России среди детей 6-18 лет ожирением страдают 8,4%, а избыточный вес имеют 12,1% детей, в Китае ожирение зарегистрировано у 4,5% и избыточный вес — у 3,8% детей и подростков [1-2,4-7].

Целью работы стало изучение выраженности апоп-

тоза адипоцитов с учетом клинико-anamnestических данных (отягощенная наследственность, крупная масса тела при рождении, тип и степень тяжести данной патологии).

Материалы и методы

Рассмотрены особенности апоптоза адипоцитов у 18 детей (средний возраст — 12,7±2,1 года) с ожирением. В зависимости от поставленной задачи из числа обследованных формировались следующие подгруппы: 1. дети с ожирением II или III степени (тяжесть ожирения определялась по показателю индекса массы тела (ИМТ) с последующим расчетом процента избыточной массы тела — по рекомендациям Ю.А. Князева [3], превышение массы тела на 30-49% от возрастно-половой нормы соответствовало II, на 50-99% — III степени ожирения); 2. больные с отягощенной наследственностью по ожирению или без указаний на ожирение у родственников; 3. дети с массой тела при рождении более 3900 г или с нормальной массой; 4. больные с абдоминальным или общим ожирением (в зависимости от показателя соотношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), при ОТ/ОБ>0,85 у девочек и ОТ/ОБ>0,9 у мальчиков, диагностировали абдоминальную форму ожирения).

Гистологическим материалом служила подкожная жировая ткань околопупочной области, полученная оперативной биопсией. Детекция апоптоза осуществлена в де-

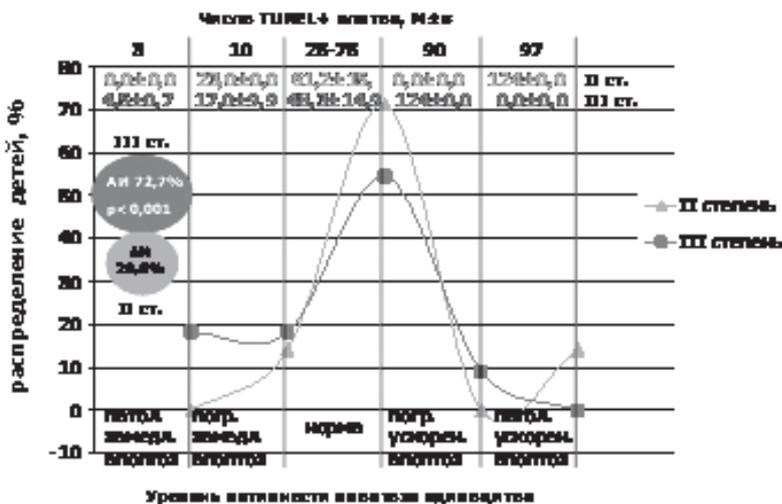
парафинизированных срезах жировой ткани с помощью набора Mebstain Apoptosis Detection kit (Immunotech, France), согласно протоколу фирмы-производителя. Подсчитывалось общее количество TUNEL+ (апоптотических) клеток жировой ткани в 20 полях зрения (x 900) с последующим расчетом апоптотического индекса (АИ = число TUNEL+ клеток в 1 поле зрения). В связи с отсутствием нормативной базы по оценке апоптоза клеток жировой ткани, настоящий анализ полученных данных проведен на основании расчета центильных значений числа TUNEL+ клеток. Наряду с этим АИ оценивался в пределах заданных интервалов: замедленный апоптоз – АИ в интервале 0,1-2,5; допустимая программированная гибель адипоцитов – АИ 2,6-5,0 и ускоренный апоптоз – 5,1-7,5.

Статистическая обработка результатов осуществлена с применением прикладных программ «Statistica 6.0 for Windows», MS Excel 9.0 с расчетом средних арифметических значений и их стандартных отклонений.

Результаты и обсуждение

Анализ выраженности апоптоза адипоцитов с учетом степени тяжести ожирения показал, что при II степени ожирения допустимые значения TUNEL+ клеток в интервале 25-75 центилей имели 5 (71,4%) детей; при III степени ожирения указанному интервалу соответствовали результаты обследований 6 (54,5%) детей, без статистически значимых различий с предыдущей подгруппой. Однако из числа больных с III степенью ожирения общий показатель погранично сниженного (число TUNEL+ клеток ниже 10 центиля) и патологически сниженного апоптоза (число TUNEL+ клеток менее 3 центиля) был в 2 раза выше и составил 36,4%, против 14,3% при II степени ожирения. Частота встречаемости случаев ускоренного апоптоза адипоцитов не имела существенных различий в рассматриваемых подгруппах. Оценка апоптоза по данным АИ при разной степени тяжести ожирения показала, что число случаев с низкими значениями АИ, указывающими на замедленный апоптоз, было значительно выше при III степени ожирения – 72,7%, против 28,6% (p<0,05).

Повышенные показатели АИ, указывающие на ускоренный апоптоз, выявлялись в подгруппах с примерно одинаковой частотой – 14,3% и 9,1% (рис. 4).



Примечание: АИ – апоптотический индекс. Достоверность различий оценена при помощи критерия χ^2 и представлена между подгруппами с ожирением II и III степени.

Рис. 1. Апоптоз адипоцитов при ожирении II и III степени.

Наряду с изучением выраженности апоптоза в зависимости от степени тяжести ожирения рассмотрена возможность взаимосвязи отягощенной наследственности по ожирению с запрограммированной гибелью адипоцитов. В подгруппе из 7 детей с ожирением и отягощенной наследственностью по данной патологии допустимые значения апоптоза имели 4 (57,1%) ребенка, а при неотягощенной наследственности – у 7 (63,6%)

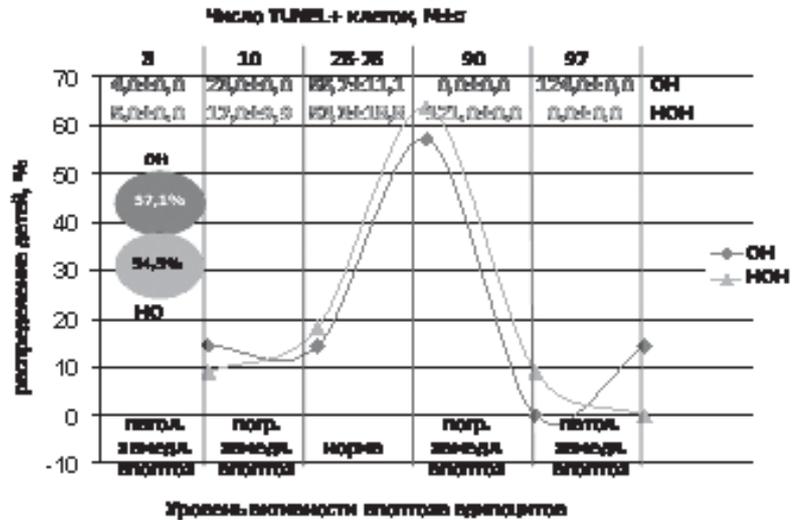
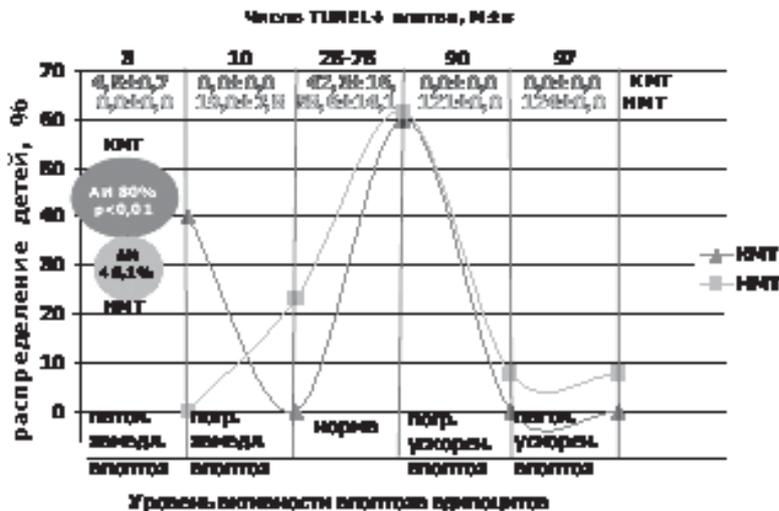


Рис. 2. Апоптоз адипоцитов при ожирении у детей с указанием на отягощенную (OH) и не отягощенную наследственность (HOH) по ожирению.

больных из 11.

Результаты погранично замедленного и патологически сниженного апоптоза выявлялись с примерно одинаковой частотой независимо от указаний на избыточный вес у родственников. Высокие значения числа TUNEL+ клеток выявлены только у 1 (14,3%) ребенка с ожирением и отягощенной наследственностью. При оценке АИ установленный процент анализов, свидетельствующих о замедленном, допустимом и ускоренном апоптозе, был примерно одинаковым и не зависел от отягощенной наследственности. Следует отметить, что в обеих подгруппах отмечено увеличение числа детей, имеющих низкие показатели АИ: соотношение между крайними интервальными значениями (АИ 0,1-2,5 и АИ 5,1-7,5) составило 4:1 при ожирении с отягощенной наследственностью и 6:1 при ожирении без указания на избыточный вес у родственников. Полученные данные свидетельствуют в целом о существенном преобладании (в 4-6 раз) доли детей с замедленным апоптозом адипоцитов и низким удельном весе больных с ускоренной запрограммированной гибелью жировых клеток при ожирении (рис. 1).

Кроме степени тяжести ожирения и наследственного фактора рассмотрена выраженность апоптоза адипоцитов в зависимости от массы тела при рождении. Из числа больных выделены 2 подгруппы – в первую вошли 5 детей с массой тела при рождении 3900 г и выше; вторую подгруппу – 13 – с нормальной массой тела при рождении. Установле-



Примечание: AI – апоптозный индекс. Достоверность различий оценена при помощи критерия χ^2 и представлена между подгруппами с КМТ и НМТ.

Рис. 3. Апоптоз адипоцитов при ожирении у детей с крупной (КМТ) и нормальной (НМТ) массой тела при рождении.

но, что в первой подгруппе детей допустимые показатели выраженности апоптоза (пределы 25-75 центиля) имели 3 ребенка – 60% от численности подгруппы, а во второй – у 8, что составило 61,5%. Показатель TUNEL+ клеток, указывающих на патологически замедленный апоптоз, отмечен в двух случаях – 40% только среди детей с крупной массой тела при рождении. Патологически ускоренный апоптоз адипоцитов отмечен только в 1 анализе – 7,7% из числа детей с нормальной массой тела при рождении. AI в первой и второй подгруппах составил 20,0% и 38,5% соответственно. Выявлена тенденция к увеличению процента детей с замедленным апоптозом адипоцитов из подгруппы больных с крупной массой тела при рождении 80,0%, против 46,1% больных с нормальной массой тела при рождении на фоне ожирения (рис. 2).

Рассмотрены особенности апоптоза адипоцитов у детей с учетом типа ожирения: первая подгруппа – 9 больных с абдоминальным типом ожирения и вторая – 9 детей с общим ожирением (трафик 4). Изучение выраженности апоптоза показало, что в первой подгруппе допустимое количество TUNEL+ клеток (25-75центиль) регистрировалось у 5 (55,5%) от численности подгруппы, а во второй – у 6 (66,7%) детей. Патологически низкая (ниже 3 центиля) и высокая (выше 97 центиля) апоптотическая активность отмечена в 2 – 22,2%, и 1 –

11,1% исследований только при абдоминальном типе ожирения. Сравнение указанных подгрупп указывает на отсутствие патологических отклонений в числе TUNEL+ клеток (и в первую очередь замедленный апоптоз) при общем ожирении. Анализ показателей AI не выявил статистически значимых различий частоты выявляемости низких (интервал 0,1-2,5) и средних (интервал 2,6-5,0) значений в указанных подгруппах; однако высокие значения AI (интервал 5,1-7,5) установлены только у 2 больных с абдоминальным ожирением (рис. 3).

Таким образом, выполненные исследования позволили установить различия в выраженности апоптотических процессов на фоне ожирения, которые характеризовались увеличением результатов с замедленным апоптозом адипоци-

тов при более выраженных формах ожирения ($p < 0,05$), что не исключает причастность нарушения реализации

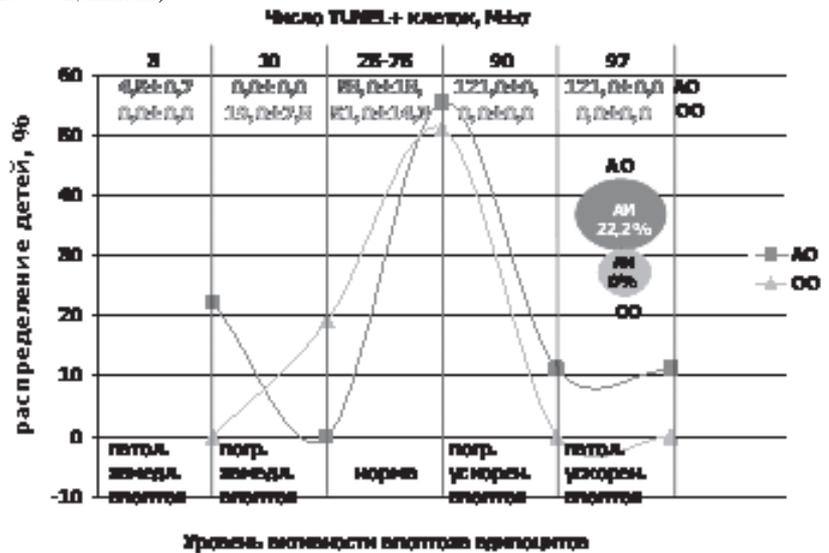


Рис. 4. Апоптоз адипоцитов при ожирении у детей в зависимости от типа ожирения: абдоминальное ожирение (АО) и общее ожирение (ОО).

запрограммированной клеточной гибели в жировой ткани к избыточному накоплению подкожного жира и прогрессированию ожирения с дальнейшей прибавкой массы тела.

Наряду с этим установлен факт ускоренного апоптоза при абдоминальном ожирении, т.е. адипоциты жировой ткани детей с абдоминальным ожирением демонстрируют ускорение реализации программы апоптоза, что, возможно, является проявлением липотоксичности при данной патологии.

PLACE OF APOPTOSIS OF ADIPOCYTES IN PATOGENESIS OF PROGRESSING FORMS OF ADIPOSITY IN CHILDREN

U.S. Oorgak, T.E. Taranushenko, A.B. Salmina, V.N. Panfilova, S.V. Mikhutkina
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

Scientific investigation on studying the programmed death of adipocytes in obesity in children are absent both in domestic, and the foreign literature. At the same time, understanding of mechanisms of development of apoptosis of these cells can introduce new pathogenetically and pathobiochemically proved approaches to treatment and prophylaxis of the diseases

associated with lipotoxicity. The purpose of the present investigation is to assess the intensity of apoptosis in fat tissue considering the clinical and anamnestic parameters such as genetical predisposition, large body weight at birth, type and severity of the disease. It was determined the features of adipocytes apoptosis in 18 children (mean age – $12,7 \pm 2,1$ years) with adiposity. Detection of apoptosis was carried out by method TUNEL.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков Н.А., Мазуров В.И.* Ожирение. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. – 520 с.
2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А.* Ожирение. – М.: МИА, 2004. – 456 с.
3. *Князев Ю.А.* Возрастные гормонально-метаболические нормативы: Научно-методическое пособие для педиатров и эндокринологов. – М., 1998.
4. *Татонь Я.* Ожирение. Патофизиология, диагностика, лечение. – Варшава: Польское медицинское издание, 1981. – С.69-84.
5. *Laura L., Xianlin Han.* Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity // PNAS. – 2003. – Vol. 100, № 6. – P.3077-3082.
6. *Unger R.H.* Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin // Medical Sciences. – 1999. – Vol. 96, Issue 5. – P.2327-2332.
7. *Unger R.H.* The physiology of cellular liporegulation // Physiol. – 2003. – Vol. 65. – P.333-347.

© БАЛАБИНА Н.М., БОТВИНКИН А.Д., ЖИГАЛОВА О.В., ПРОКОПЧУК Т.С., ТОКАРЕВА И.Л., ЗИМИНА П.П., ЛЕВЧЕНКО Б., КОНЯЕВА Л.А., СОНИЕВА А.Н. – 2006

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОНИЙ И ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В МЕЖЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ПО ГРИППУ (ПО МАТЕРИАЛАМ ПОЛИКЛИНИК Г. ИРКУТСКА)

Н.М. Балабина, А.Д. Ботвинкин, О.В. Жигалова, Т.С. Прокопчук, И.Л. Токарева, П.П. Зиминая, Н.Б. Левченко, Л.А. Коняева, А.Н. Сониева

(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, кафедра эпидемиологии, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Ботвинкин)

Резюме. Представлен ретроспективный анализ заболеваемости острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей и пневмониями по полу, возрасту и сезонности в межэпидемический по гриппу период (2001-2005 гг.) по данным поликлиник г. Иркутска. Обращаемость по поводу пневмоний в среднем составила 3,7-5,3 на 1000 населения, по поводу гриппа – 1,5-14,4, по поводу других острых респираторных вирусных инфекций – 54,4-307,4. Соотношение числа больных с пневмониями и острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей в разных поликлиниках варьировалось от 1:10 до 1:86. Выборочный анализ 140 случаев пневмоний показал, что микробиологическое исследование мокроты не проводилось у 46% больных. Преобладали пневмонии средней тяжести – 78,4%. Лечение больных пневмониями проводилось в стационаре в 61,3% случаев. Полное выздоровление было достигнуто у 92,0% больных.
Ключевые слова. Пневмония, грипп, острые респираторные вирусные инфекции, поликлиники, межэпидемический период.

Инфекции дыхательных путей – широко распространенные и серьезные заболевания [7, 10, 11]. В амбулаторной практике на долю острых вирусных и бактериальных поражений респираторного тракта приходится 25% всех обращений больных, из них около 1% составляют больные пневмониями [1, 3, 8].

По данным официальной статистики за последние 30 лет летальность от пневмонии возросла от 1 до 9% [2, 4, 8]. Летальность при пневмонии на дому колеблется от 1 до 5%, в стационарах составляет 12%, в отделениях реанимации – 40%. Возможно причиной высокой летальности являются такие факторы, как недооценка серьезности ситуации при заболевании больных гриппом или другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ); несвоевременная диагностика пневмонии, а, следовательно, и неадекватная терапия таких больных в амбулаторно-поликлинических условиях [1, 5, 9]. В связи с угрозой новой пандемии гриппа и распространением «птичьего» гриппа возросла актуальность мониторинга заболеваемости инфекциями дыхательных путей, качества диагностики и результативности лечения такого грозного осложнения этих состояний, как пневмония. Издан приказ №373 от 31.03.2005 г. Минздравсоцразвития России, направленный на совершенствование регистрации заболеваемости ОРВИ и гриппом, который, однако, не распространяется на пневмонии.

Цель работы – дать клинико-эпидемиологическую характеристику заболеваемости пневмониями и острыми

инфекциями верхних дыхательных путей в межэпидемический по гриппу период, оценить качество диагностики и лечения пневмоний в условиях поликлиники.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмониями, гриппом и ОРВИ за 2001-2005 гг. по данным обращаемости в три поликлиники г. Иркутска. Муниципальные поликлиники № 1, № 9 обслуживают взрослое население, ведомственная поликлиника ИИЦ СО РАН обслуживает как взрослых, так и детей. По данным статистических талонов, амбулаторных карт и годовых отчетов рассчитаны показатели заболеваемости, определены сезонность заболеваемости и половозрастная структура заболевших гриппом, ОРВИ и пневмониями. Для сравнения использованы данные по заболеваемости в целом по Иркутской области, полученные в главном Управлении здравоохранения (форма № 12) и Управлении Роспотребнадзора (форма № 2). Методом случайной выборки для анализа качества диагностики и лечения отобрано 140 амбулаторных карт больных (из поликлиники № 1 – 90, из поликлиники № 9 – 50), обратившихся за амбулаторно-поликлинической помощью в 2005 году по поводу пневмонии. В обследованную группу вошли 54,4% женщин и 44,6% мужчин, для которых дана оценка выполнения стандартов обследования, лечения, а также результатов лечения. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Для выявления силы и характера связи количественных показателей вычисляли коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

После резкого подъема заболеваемости гриппом в 2000 г. (до 4510,0 на 100 тыс.) [6], обстановка по этой инфекции в Иркутской области оставалась стабильной. В последующем показатели заболеваемости совокупного населения колебались незначительно (от 1003,0 до

2329,0 на 100 тыс.), что позволяет характеризовать 2001-2005 гг. как межэпидемический период по гриппу. Для этого периода рассчитаны средние показатели обращаемости населения в поликлиники г. Иркутска по поводу острых инфекций верхних дыхательных путей и пневмоний (табл. 1). Показатели обращаемости существенно различались в разных поликлиниках. Соотно-

нимум заболеваемости ОРВИ приходился на июнь, минимальное число больных пневмониями зафиксировано в июле. Отмечается сильная корреляционная зависимость помесечных показателей заболеваемости пневмониями и ОРВИ ($r=0,75$), умеренная – между пневмониями и гриппом ($r=0,32$). Очевидно, что пневмонии во многих случаях развивались после перенесен-

Обращаемость населения по поводу заболевания пневмониями, гриппом и ОРВИ в поликлиники г. Иркутска (средние показатели за 2001-2005 гг.)

| Поли- клиники | Показатели обращаемости ($X \pm m$) | | | | | |
|------------------|---------------------------------------|---------|----------|----------|------------|-----------|
| | пневмония | | грипп | | ОРВИ | |
| | абс. | на 1000 | абс. | на 1000 | абс. | на 1000 * |
| № 1 | 279,0±27,0 | 5,3±0,3 | 8,0±3,0 | 1,6±0,2 | 2885,0±292 | 54,4±1,0 |
| № 9 | 87,0±17,0 | 4,2±0,4 | 14,0±3,0 | 6,4±0,6 | 2335,0±190 | 110,6±2,1 |
| ИНЦ | 79,0±8,0 | 3,7±0,4 | 30,0±3,0 | 14,5±0,8 | 6455,0±196 | 307,4±3,1 |

Примечание: * - на 1000 обслуживаемого населения.

шение числа больных с пневмониями и острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей (грипп + ОРВИ) составляло от 1:10 до 1:28 в поликлиниках для взрослых и 1:86 – в поликлинике, обслуживающей детей и взрослых. Для совокупного населения Иркутской области соотношение составило 1:35.

В поликлинике для взрослого населения (№ 9) доля обращений по поводу гриппа в среднем за пять лет составила около 0,02%, пневмонии – 0,07% и ОРВИ – от 0,70%. В поликлинике, обслуживающей детское и взрослое население одновременно, эти показатели были совершенно другими – 0,13%, 0,03% и 2,79% соответственно. При этом на долю детей приходилось 61,3% всех обращений по поводу ОРВИ и 63,7% – по поводу гриппа. Таким образом, показатели обращаемости детей за медицинской помощью по поводу острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей были значительно выше, в сравнении со взрослыми. Среди обратившихся в связи с пневмониями, напротив, преобладали взрослые – 60,8%.

Распределение больных по полу оценено по данным поликлиники № 1. Среди заболевших ОРВИ и пневмониями женщины составляли 56,8% и 54,4% соответственно, мужчины – 43,2% и 45,6%. Примерно такое же соотношение полов отмечается среди совокупного населения Иркутской области в целом – 53,5% и 46,5%, следовательно, относительная частота заболеваний пневмониями и ОРВИ среди мужчин и женщин существенно не отличалась. Грипп достоверно чаще регистрировался среди мужчин, чем среди женщин – 59,6% и 40,4% соответственно ($p < 0,05$).

Сезонность заболеваемости проанализирована по данным поликлиники № 9 за 2001-2005 гг. По этим данным заболеваемость ОРВИ и пневмониями характеризовалась двумя подъемами: наиболее выраженным – в феврале и марте с постепенным снижением к лету и вторым подъемом в августе-сентябре. Сезонность при гриппе выражена намного сильнее: подъем наблюдался с января по март, а в летние месяцы заболеваемость не регистрировалась. Максимумы заболеваемости гриппом и ОРВИ совпадали и отмечены в феврале. Наиболее высокие показатели заболеваемости пневмониями приходились на февраль и март, но заболеваемость пневмониями оставалась высокой в течение лета. Ми-

Таблица 1

ной ОРВИ, поскольку степень связи усиливается при сдвиге показателей заболеваемости пневмониями на месяц вперед до $r=0,90$.

По результатам выборочного исследования в структуре больных пневмонией пре-

обладало население трудоспособного возраста (54,0%). Наибольшее количество больных пневмонией пришлось на возраст от 40 до 49 лет (28,7%). Среди работающего населения 10,5% больных составляли лица с медицинским образованием.

Диагноз пневмонии установлен в первые три дня от момента обращения больного в поликлинику только у 74,3% от числа обратившихся; у 22,8% больных диагноз пневмонии был установлен в десятидневный срок. У 2,9% обратившихся наблюдалась необоснованная диагностика пневмонии, когда под маской пневмонии скрывалась такая серьезная патология как рак верхней доли правого легкого, туберкулез легкого, плеврит, ХОБЛ, которые были диагностированы только через 3-6 месяцев от момента обращения больных за амбулаторно-поликлинической помощью. Тяжелое течение пневмонии отмечалась у 6,9% больных, среднетяжелое – у 78,4%, легкое – у 14,7% (рис. 1). Таким образом, преобладали пневмонии средней тяжести.

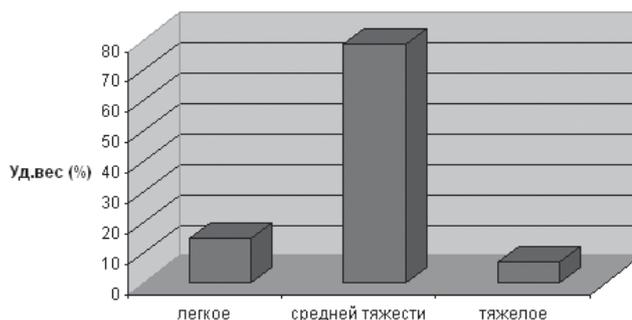


Рис. 1. Распределение больных пневмонией по степени тяжести.

Стандарт обследования в полном объеме не проведен ни у одного больного с пневмонией. Так, в нарушение приказа министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2004 года № 263 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным пневмониями», не проводилось микробиологическое исследование мокроты у 46% больных, общий анализ мочи – у 8%, общий анализ крови – у 2%.

Лечение больных было организовано в «стационаре на дому» в 38,7% случаев, в круглосуточном стационаре – в 61,3% случаев. В 6% случаев проводилось долевывание больных после стационарного лечения в днев-

ном стационаре поликлиники.

Следует отметить, что своевременно (в первый день выявления пневмонии) антибактериальная терапия была назначена только 58% больным пневмонией. Только в 26% случаев терапия проводилась с учетом анализа микрофлоры мокроты на чувствительность к антибиотикам.

Длительность антибактериальной терапии составила от 6 до 10 дней у 30,6% больных; от 11 до 15 дней — у 29,7%; от 16 до 25 дней — у 35,2%; менее 5 дней — у 4,5% больных.

В результате проведенного лечения полное клинико-лабораторное и рентгенологическое выздоровление установлено у 80,1% больных. У 19,9% больных наблюдалось затяжное течение пневмонии, что, вероятно, было обусловлено назначением антибактериальной терапии без учета анализа микрофлоры и ее чувствитель-

ности к антибиотикам.

Временная нетрудоспособность среди работающего населения составила 64 случая, средняя длительность временной нетрудоспособности — 22 дня. После перенесенной пневмонии на диспансерный учет взяты только 36,8% больных.

Таким образом, средние показатели обращаемости в поликлиники г. Иркутска по поводу острых респираторных вирусных инфекций и пневмоний, распределение больных по полу и возрасту в межэпидемический по гриппу период могут быть использованы в качестве ориентира при подготовке к ожидаемой эпидемии гриппа. Обследование и лечение значительной части поликлинических больных с пневмониями проводится с нарушениями стандарта медицинской помощи таким больным.

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF PNEUMONIAS AND ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS DURING THE FLU INTEREPIDEMIC PERIOD (ON THE MATERIALS OF POLYCLINICS OF IRKUTSK CITY)

N.M. Balabina, A.D. Botvinkin, O.V. Zhigalova, T.S. Prokopchuk, I.L. Tokareva, P.P. Zimina, N.B. Levchenko, L.A. Konjaeva, A.N. Sonieva
(Irkutsk State Medical University)

Retrospective analysis of acute viral respiratory infection and pneumonia morbidity indices according patient's sex, age and seasons during flu interepidemic period (2001–2005) are presented. In average 3.7–5.3 of pneumonia cases per 1000 of population, 1.5–14.4 of flu and 54.4–307.4 of acute viral respiratory infections were reported by different out patient clinics. Proportion of pneumonia and acute viral respiratory infections cases were about 1:10 – 1:86. As it was demonstrated by selective analysis of 140 pneumonia cases, 46% of the patients had no microbiological examination of a phlegm. The pneumonias of average gravidity predominated (78.4%). 61,3% of the patients with pneumonia were treated at the hospital. Complete recovery was achieved in 92,0% of all cases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вершинина М.В. Особенности внебольничной пневмонии у больных с признаками дисплазии соединительной ткани: Дисс.... канд.мед.наук. — Омск, 2004. — 160 с.
2. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Э. Фаучи, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера и др. — М.: Практика-Мак-Гроу-Хилл, 2002. — Т. 1. — С.98–103.
3. Дворецкий Л.И. Лихорадка неясного генеза в клинике внутренних болезней. — М., 1997.
4. Инфекционные болезни: Руководство для врачей / Ред. В.И. Покровский. — М.: Медицина, 1996. — 626 с.
5. Клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. — 928 с.
6. Прокопчук Т.С., Ботвинкин А.Д., Сергеева В.Н., и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости гриппом, острыми респираторными инфекциями и пневмониями в Иркутской области // Журн. инфекционной патологии. — 2005. — Т. 12, № 3–4. — С.50–55.
7. Садовникова И.И. Патогенетическая терапия пневмоний // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 4. — С.178–182.
8. Сильвестров В.П. Принципы восстановительного лечения больных острой пневмонией // Тер. архив. — 2005. — № 8. — С.43–48.
9. Скачков М.В., Скачкова М.А., Верещагин Н.Н., Корнеев А.Г. Механизмы формирования предрасположенности к острым респираторным заболеваниям в регионах с высокой антропогенной нагрузкой // Гигиена и санитария. — 2002. — № 5. — С.39–44.
10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Ченеховская Н.Е. Пневмония. — М.: Экономика и информатика, 2002. — 480 с.
11. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Пер. с немец. — М., 1997. — С.121–126.

© БАЛДАНОВА Б.Д., САМЧУК П.М. — 2006

ИММУННЫЙ СТАТУС НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ВЫСОКИМ ИНФЕКЦИОННЫМ ИНДЕКСОМ

Б.Д. Балданова, П.М. Самчук

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. — д.м.н., проф. Н.В. Протопопова)

Резюме. Проведено сравнительное исследование анамнеза 41 родильницы с высоким риском развития гнойно-воспалительных заболеваний и 39 здоровых родильниц (группа контроля) для определения наиболее значимых факторов развития ГВЗ в послеродовом периоде. Проведено определение содержания человеческого α -интерферона, ИЛ-1RA, ИЛ-4 иммуноферментным методом в венозной крови 23 родильниц с высоким инфекционным индексом и в пуповинной крови их 25 новорожденных. Группу контроля составили 11 здоровых родильниц и 11 их новорожденных. В группе высокого риска ГВЗ выявлено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-1RA в крови матери (436,19 пг/мл) и новорожденных (735,65 пг/мл). Снижение концентрации ИЛ-1RA, является прогностическим критерием развития ГВЗ у новорожденных и матерей в послеродовом периоде.

Ключевые слова. Родильницы, гнойно-воспалительные заболевания, новорожденный, цитокины, факторы риска.

По данным многих авторов, наличие у беременной очагов инфекции является фактором риска для развития различных патологических состояний у плода и

новорожденного [3,5,6].

Иммунный статус детей в период новорожденности и в первые годы жизни в значительной степени связан

с особенностями течения беременности у их матерей [1,2].

Внутриутробное инфицирование, как показали многочисленные исследования, далеко не всегда приводит к реализации воспалительного процесса у плода. В тоже время иммунологическая толерантность к возбудителю может привести к длительной персистенции и развитию медленной инфекции у новорожденного [4].

Целью нашей работы явилось изучение наиболее значимых факторов риска развития гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) у матери, влияющих на реализацию гнойных осложнений у новорожденного, состояния иммунной системы новорожденных, родившихся от женщин с высоким риском развития гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 80 женщин, родоразрешенных в условиях Областного Перинатального центра города Иркутска в 2005 г. и их 80 новорожденных. Материалом для иммунологического исследования явились пуповинная кровь новорожденного при рождении и венозная кровь родильницы в III периоде родов. Для диагностики использован иммуноферментный метод (ИФА) с количественным определением человеческого α -интерферона (α -ИФН), интерлейкина-4 (ИЛ-4), рецепторного антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1РА) (производитель ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирск, Россия).

Все женщины были разделены на группы: в I группу вошли 41 беременная с высоким риском развития ГВЗ в послеродовом периоде; 2 группы (контрольную) составили 39 здоровых беременных женщин.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с помощью критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе течения настоящей беременности у женщин, составляющих группу высокого риска по ГВЗ, достоверно чаще по сравнению с группой контроля отмечены хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (холецистит, гастрит) – 13 (32,0%) ($p < 0,05$); хронический пиелонефрит – 19 (46,34%) ($p < 0,05$); хронические заболевания дыхательных путей – 16 (39,02%) ($p < 0,05$); хронические воспалительные заболевания женской половой сферы – 25 (61%) ($p < 0,05$); воспаленные стенки влагалища отмечены у 23 (56,1%) женщин при беременности из группы высокого риска ($p < 0,05$).

При проведении микроскопического исследования влагалищных мазков в I группе в 13 (31,7%) и контрольной группе в 8 (20,5%) случаях выявлена III степень чистоты влагалищных мазков, IV степень чистоты влагалищных мазков выявлена в 23 (56,1%) случаев в I группе ($p < 0,05$).

Послеродовый период в I группе осложнился гнойно-воспалительными заболеваниями у 10 (24,4%) женщин. Также у новорожденных от женщин I группы на 3-е сутки послеродового периода произошла манифестация внутриутробной инфекции в виде гнойного конъюнктивита у 2 (2,64%), везикулопустулеза – у 1 (1,32%). В контрольной группе осложнений воспалительного характера не наблюдалось.

Иммунологическое исследование проводилось в двух группах женщин. Первую группу составляли 23 женщины с высоким инфекционным индексом при настоящей беременности (хронический пиелонефрит,

тонзиллит, хронический бронхит, воспалительные заболевания женских половых органов, кольпит) и 23 новорожденных, рожденных от этих женщин, контрольную группу составляли 11 беременных с неосложненным течением беременности и их новорожденные.

При исследовании иммунного статуса в I группе родильниц содержание ИЛ-1-Ра составило 436,19 пг/мл, у новорожденных от этих женщин – 735,65 пг/мл, а в контрольной группе новорожденных – 1199,12 пг/мл, у родильниц – 712,55 пг/мл (табл. 1).

В I группе достоверно чаще отмечено снижение уровня ИЛ-1-Ра в крови, как у новорожденных, так и у родильниц по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 1

Уровень содержания ИЛ-1-РА в сыворотке крови

| | Группы | | | | p |
|----------------------------|--------|----------------|----|----------------|-------|
| | 1 | | 2 | | |
| | n | ИЛ-1-РА, пг/мл | n | ИЛ-1-РА, пг/мл | |
| Венозная (мать) | 23 | 436,19 | 11 | 712,55 | <0,05 |
| Пуповинная (новорожденный) | 23 | 735,65 | 11 | 1199,12 | <0,05 |

Следует отметить, что реализация ГВЗ в I группе была отмечена у двух новорожденных в виде гнойного конъюнктивита на третьи сутки послеродового периода, у которых уровень содержания ИЛ-1-Ра составлял 42,74 пг/мл.

У 10 женщин I группы, у которых послеродовый период осложнился эндометритом и нагноением швов, отмечено снижение уровня концентрации ИЛ-1-Ра ниже 400 пг/мл.

При определении количественного содержания ИЛ-4 в пуповинной крови новорожденного и венозной крови матери, которое осуществлялось одновременно с определением концентрации ИЛ-1-Ра и α -ИФН, обнаружено, что в подавляющем большинстве наблюдений (95,6%), уровень ИЛ-4 находился в пределах нормы и составлял 20 пг/мл. Повышение уровня ИЛ-4 отмечено только в 4,4% с колебанием в пределах от 22,943-39,927 пг/мл.

Выявленная ареактивность ИЛ-4 в наших исследованиях, соответствует данными многих авторов о противовоспалительном эффекте данного цитокина, который проявляет свою активность главным образом при развёртывании реакции гуморального иммунитета, поэтому находится в обратной корреляционной связи с концентрацией ИЛ-1-Ра.

При определении концентрации в крови α -интерферона выявлено его содержание от 4,445-9,498 пг/мл, что не является отклонением от нормы.

Таким образом, результаты исследования подтверждают значение факторов риска (хронический пиелонефрит с обострением во время беременности, хронические заболевания женской половой сферы, кольпит при беременности), в реализации воспалительных осложнений у матери и новорожденного.

В результате наших исследований выявлено статистически значимое снижение концентрации ИЛ-1-Ра в крови матери и новорожденного в группе с высоким

риском развития гнойно-воспалительных заболеваний ($p < 0,05$). ИЛ-1-Ра являясь противовоспалительным цитокином, играет значительную роль в уравнени-

вании провоспалительного каскада и ограничении последующего повреждения органов, поэтому его снижение является неблагоприятным фактором.

THE IMMUNE STATUS OF THE NEWBORNS BORN FROM MOTHERS WITH HIGH INFECTION INDEX

B.D. Baldanova, P.M. Samchuk
(Irkutsk State Medical University)

Examination of 41 pregnant women with high risk of suppurative inflammation and 39 healthy pregnant women with non-complicated course of pregnancy was carried out. The study shown that a mother's anamnesis compromised by chronic nidus of infection, genital inflammations during pregnancy and delivery, bad habits may result in suppurative inflammatory diseases in newborn. In 68 cases we carried out the comparative examination of human α -interferon, IL-1 RA, IL-4 content in umbilical blood of newborns and venous blood of recently confined women. Cytokine concentration was defined by immune-enzyme analysis. Statistically significant reduction of IL-1RA concentration in blood of mothers and children included in the group of high risk of pyoinflammatory diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дурова А.А., Симакова М.Г., Смирнова В.С. Этиология и патогенез внутриутробной инфекции // Акуш. и гин. — 1995. — № 6. — С.9-12.
2. Малиновская В.В. Система интерферона в норме и патологии. — М.: Медицина, 1996. — 134 с.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Сидоров А.А. и др. Особенности течения родов при внутриутробном инфицировании плода // Росс. вестн. перин. и педиат. — 1997. — № 1. — С.15-20.
4. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С.34-36.
5. Черниенко И.Н. Особенности течения и ведения беременности при внутриутробном инфицировании плода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 19 с.
6. Beckmann R.V., Ling F.W., et al. Obstetrics and Gynecology. Second edition. — USA. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995. — P.227-233.

© АДАЙКИН В.А., ДОБРЫНИНА И.Ю., ДОБРЫНИН Ю.В., ЕСЬКОВ В.М., ЛАЗАРЕВ В.В. — 2006

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ ТЕОРИИ ХАОСА И СИНЕРГЕТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ КИБЕРНЕТИКЕ

В.А. Адайкин, И.Ю. Добрынина, Ю.В. Добрынин, В.М. Еськов, В.В. Лазарев

(Сургутский государственный университет, ректор — д.ф.-м.н., проф. Г.И. Назин, лаборатория биокибернетики и биофизики сложных систем, зав. — д.б.н. В.М. Еськов)

Резюме. В рамках нового подхода в клинической кибернетике, основанного на теории хаоса и синергетике, обсуждаются вопросы идентификации аттракторов нормы и патологии в фазовом пространстве состояний. Особое внимание уделяется проблеме идентификации степени синергизма в функциональных системах организма при патологии и норме в условиях действия резко изменяющихся экофакторов Севера РФ.
Ключевые слова. Синергетика, клиническая кибернетика.

В настоящее время синергетика и теория хаоса становятся основой в развитии клинической кибернетики, описывающей саогенез и патогенез в рамках современного компартментно-кластерного подхода (ККП). Теория хаоса и синергетика должны составить основу теоретической биологии и медицины, потому что они позволяют описывать состояние организма человека в норме (саогенез) и при патологии (патогенез) с позиций многомерного (m -мерного) фазового пространства состояний, в котором человек, как сложная биологическая динамическая система (БДС), представляется вектором состояния организма человека (ВСОЧ). Последний может создавать некоторые движения в m -мерном фазовом пространстве в пределах некоторых областей (аттракторов) [1-5].

В рамках нового подхода в клинической кибернетике можно разделять не только понятия нормы и патологии, но и описывать различные состояния организма человека в пределах разных градаций самих понятий саогенеза и патогенеза. Как было нами ранее показано [2-4], существуют различные аттракторы движений ВСОЧ в фазовом пространстве состояний, которые соответствуют двум крайним аттракторам в этом фазовом пространстве: аттрактору фазического состояния (F) и аттрактору тонического состояния (T). На

пересечении этих двух областей F и T образуется область фазового пространства, называемая нормотонией (N). Причем, в зависимости от особенностей регуляции со стороны ЦНС (структур мозга, управляющих нейро-моторным, нейро-трансмиссивным и нейро-вегетативным системокомплексами (НМС, НТС и НВС, соответственно), которые мы условно назвали фазатонном мозгом — ФМ) каждый человек может преобладающе находиться в области F, T или N.

Например, для жителей Севера РФ или лиц с хроническими (вялотекущими) заболеваниями аттрактор движения ВСОЧ находится в области T (преимущественно). Более того, во многих случаях (для хронических патологий) характерно пребывание в части области T, которая условно обозначается как псевдонорма (PN).

Исследования показателей ВСОЧ, размеров их аттракторов для различных видов патологии, динамики поведения всех 12-ти кластеров обобщенных признаков (эти переменные образуют m -мерное фазовое пространство), степеней взаимосвязи показателей (параметров порядка), описывающих все 3 указанные выше системокомплексы, — все это составляет основу кибернетического подхода в рамках синергетики и компартментно-кластерного подхода в описании БДС (функ-

циональных систем организма – ФСО, в частности), представляющих организм человека в норме и при патологии. Особое значение при этом имеет разработка процедуры идентификации минимальной размерности k фазового пространства ($k < m$), в котором координаты x_i ВСОЧ ($i \leq k$) называются параметрами порядка, а сами модели БДС описываются так называемыми «руслами».

Идентификация параметров порядка и русел составляет основу современного системного синтеза (в отличие от системного анализа). Нами на сегодняшний день выполнена полностью такая процедура идентификации для БДС, находящихся в состоянии покоя (когда $dx/dt = 0$ или $dx/dt \gg 0$ по всем x_i). Существенно, что в рамках такого подхода заболевание организма (т.е. переход от саногенеза к патогенезу) сопровождается изменением размерности k подпространства (k увеличивается, $k \in \mathbb{N}$), а БДС переходят в области так называемых джокеров. В этом случае (для заболевшего человека) возникают другие правила поведения БДС (ФСО, в частности), которые и называются джокерами.

По сути дела описание болезни в рамках такого подхода, должно сводиться к описанию областей джокеров и самих джокеров, а в рамках ККП мы должны идентифицировать новые модели поведения БДС. Все это соответствует необходимости разработки новых (динамических) атласов БДС, которые должны отличаться от традиционных морфологических атласов. Эти динамические атласы БДС должны описывать поведение ВСОЧ в условиях нормы или патологии, определять аттракторы состояний БДС, их границы и динамику ВСОЧ (в аспекте прогноза поведения ВСОЧ).

Если использовать подобные подходы при оценке степени тяжести заболевания, то необходимо идентифицировать размеры аттракторов, в которых движется ВСОЧ до развития патологии и в ходе развития заболевания конкретно для каждого человека. В наших исследованиях мы выполняли не только идентификацию многомерных объемов V_m этих аттракторов в фазовых m -мерных пространствах состояний ВСОЧ (эти объемы образовывали некоторые m -мерные параллелепипеды), но и идентифицировали условные центры (их координаты x_i^0) этих объемов V_m .

Материалы и методы

В рамках компартментно-кластерного системного подхода (ККСП) нами выполнены исследования по изучению показателей функциональных систем организма человека в норме и при патологии в условиях действия внешних возмущающих воздействий. В качестве таковых в данном сообщении приводятся данные по динамике ВСОЧ для кардио-респираторной ФСО до и после резкого похолодания (15–20°C), которые так характерны для климата Северо-Западной Сибири (Югры, в частности).

В качестве испытуемых было выбрано 2 группы (молодежь 15–20 лет с небольшим стажем (< 5 лет) проживания на Севере и лица среднего возраста (свыше 40 лет) с начальной стадией гипертензии). Исследования проводились в условиях 15 градусного перепада температуры воздуха (за 10 часов). Методика обследования базируется на ККСП, когда испытуемому предлагается тест (30 приседаний) и регистрируется (до и после воздействия): частота сердечных сокращений (FCP), систолическое и диастолическое давление (SP, DP).

Обработка получаемых кривых (3 компонента ВСОЧ, рис. 1, 2) производилась в рамках ККСП, где каждая координата x_i ВСОЧ представлялась марковскими параметрами u_i , характеризующими кардиореспираторную систему (КРС), как представителя ФСО. Алгоритм и методы идентификации моделей КРС в условиях стандартных возму-

щений основываются на методе минимальной реализации (ММР) по авторской (зарегистрированной) программе до расчета матриц A моделей и идентификации перрронова корня [2–4], использовалась теорема Фробениуса Перрона и выполнялся расчет коэффициента полного синергизма вновь полученной матрицы Q , подобной матрицы A [3,4].

Результаты и обсуждение

Все измеряемые в наших исследованиях с ФСО количественные показатели характеризуют состояние кардиореспираторной системы (КРС) для отдельных лиц, как критические, а для основной массы, как адаптационные, но с отклонением от средневропейской нормы. Ситуация усугубляется весьма высоким показателем уровня оксигемоглобина.

Особый научный интерес и тревогу за состояние ФСО вызывают данные по обследованию КРС на предмет выявления степени синергизма. Выполненные обследования двух групп людей (без патологии и с начальной стадией патологии) показали существенные различия в динамике ВСОЧ и параметрах синергизма по реакциям систем регуляции КРС на резкие перепады температур.

Анализируя динамику изменения трех показателей (FCP, SP, DR) в ответ на стандартную нагрузку в разные периоды времени (до падения температуры воздуха и после) мы построили матрицы моделей систем управления КРС и получили выводы о степени синергизма во взаимодействии ФСО и организма в целом с окружающей средой. Кривые динамики поведения FCP, SP, DP для испытуемых (40 лет) представлены на рис. 1 и 2. Матрицы полученных моделей имеют вид (рис. для A_1, A_2), который позволяет сделать вывод о потере синергизма в условиях перепада температур. Более существенные изменения наблюдаются у лиц старшего возраста с более длительным проживанием на Севере.

Используя теорему Фробениуса-Перрона, возможно привести матрицы A_i к окончательно неотрицательному виду Q . В частности, для младшей возрастной группы испытуемых нами доказана возможность полного синергизма в системе регуляции КРС. Для второй группы испытуемых (начальная форма гипертензии) были получены данные в виде марковских параметров, по которым находились матрицы A и их перрроновы корни.

Для рис. 1 имеем модель системы регуляции КРС и ее матрицу A_1 в виде:

$$A_1 = \begin{bmatrix} 0.88 & 0.09 & 0.00 & 0.00 \\ 1.00 & -1.35 & -1.20 & 0.00 \\ 0.00 & 1.00 & 0.15 & -1.12 \\ 0.00 & 0.00 & 1.00 & 1.75 \end{bmatrix}$$

Для этой матрицы ее собственные значения имеют вид:

$$1.03 + i^*0.00, 0.64 + i^*0.00, -0.12 - i^*0.36, -0.12 - i^*0.36, -0.12 + i^*0.36.$$

Легко видеть, что существует перрронов корень у матрицы A_1 вида $\lambda^* = 1.03$. Это значит, что до резкого похолодания у этой группы людей в системе регуляции КРС возможны синергичные взаимоотношения, т.к. матрица A_1 может быть приведена к окончательно неотрицательной форме.

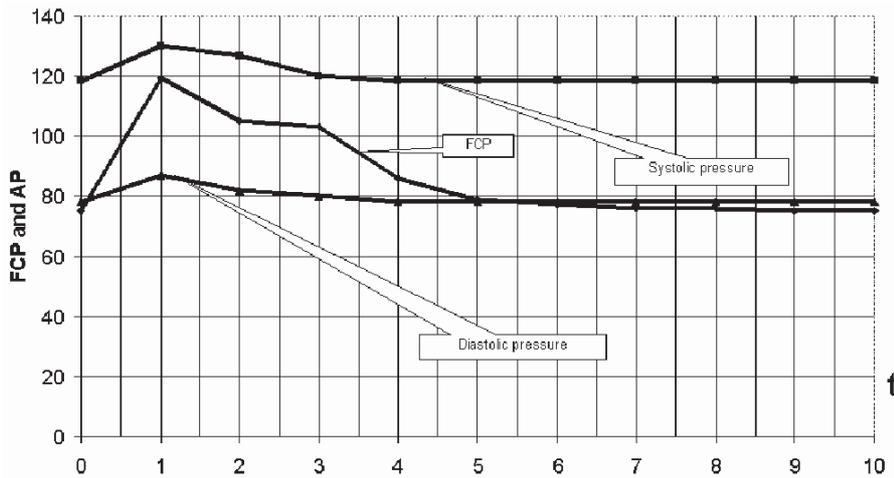


Рис. 1. Зависимость частоты сердечных сокращений и артериального давления отдельно систолического (SP) и диастолического (DP) давления от дозированной физической нагрузки у лиц 38-40 лет до похолодания (при -10°C).

Однако после резкого похолодания были получены другие марковские параметры, т.е. зависимость значений артериального давления и частоты сердечных сокращений после дозированной физической нагрузки (30 приседаний). Например, FCP для этой группы после похолодания имеет характер восстановления, представленный на рис. 2.

Матрица A_2 модели системы регуляции КРС для этой 2-й группы испытуемых примет вид:

$$A_2 = \begin{bmatrix} 0.80 & 0.08 & 0.00 & 0.00 & 0.00 \\ 1.00 & 1.85 & -4.90 & 0.00 & 0.00 \\ 0.00 & 1.00 & -2.50 & -0.03 & 0.00 \\ 0.00 & 0.00 & 1.00 & 5.43 & -24.01 \\ 0.00 & 0.00 & 0.00 & 1.00 & -4.34 \end{bmatrix}$$

Собственные значения матрицы A_2 системы регуляции КРС 2-й возрастной группы испытуемых имеют вид:

$$0.15 + i*0.00, 0.21 + i*0.17, 0.21 - i*0.17, -0.09 + i*0.22, -0.09 - i*0.22.$$

Легко видеть, что здесь после падения температуры перронов корень пропадает. Это означает, что для этой

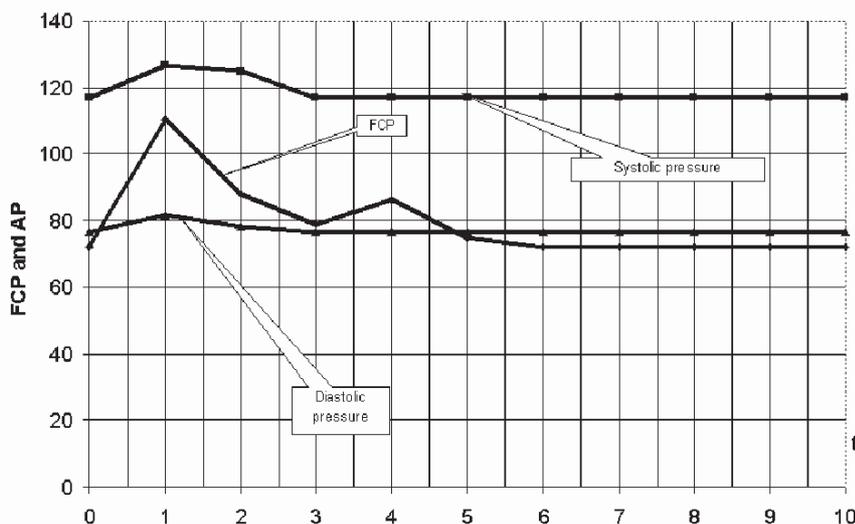


Рис. 2. Зависимость ЧСС (FCP) и артериального давления (AP) от физической нагрузки. Результирующий график для 2-й группы жителей ХМАО (возраст 38-40 лет) после резкого падения температуры (с -10°C до -25°C).

возрастной группы пропадает возможность синергических взаимоотношений в системе регуляции КРС под действием перепада температуры окружающей среды. Нами было установлено, что реакции молодых жителей Югории и лиц среднего возраста (с проживанием более 15 лет на Севере) все-таки существенно отличаются в ответе на резкий перепад температуры. Дело в том, что приведение к окончательно неотрицательному виду матрицы A для двух разных групп дает разные значения коэффициентов синергизма χ_1 и χ_2 . Оказалось, что величина χ_1 существенно меньше, чем величина χ_2 ($\chi_1 < \chi_2$). Это означает, что число

отрицательных элементов в окончательно «неотрицательной» матрице (точнее говоря модифицированной матрицы A_2 после ее приведения к такому виду) значительно меньше, чем в модифицированной матрице.

Таким образом, молодые жители Югории после резкого похолодания хотя и теряют возможность полного синергизма в системах регуляции КРС (под действием резкого перепада температур), но все-таки у них меньше возникает тормозно-угнетающих связей в регуляторных системах, чем это наблюдается для систем регуляции КРС у жителей с большим сроком проживания на Севере РФ и в возрасте около 40 лет. Люди среднего возраста более тяжело переносят перепады температуры, а потери степени синергизма в их системах регуляции КРС могут быть оценены количественно в сравнении с молодежной группой.

Разработанные нами методы оценки изменения КРС в условиях действия метеотропных и других факторов среды могут быть использованы и для оценки состояния других ФСО человека на Севере РФ. Например, они использовались нами для оценки нервно-мышечной системы и изменения вегетативной нервной системы. Состояние показателей этих систем может

вместе с показателями КРС дать объективную оценку состояния фазатона мозга человека, проживающего на Севере РФ.

Следует отметить, что состояние ФМ – это весьма важный показатель общего состояния ФСО и здоровья человека, в целом.

В рамках фазатонной теории мозга сейчас в медицине, например, развитие различных патологий связывают с переходом организма от фазического состояния к тоническому. А ряд неврологических заболеваний вообще рассматривают в аспекте дисбаланса фазического и тонического состояния ФМ [5]. Особый интерес при этом представляет кибернетический подход и трактовка состояния ФМ

в рамках ККП в изучении этого центрального регулятора. Именно медико-кибернетический подход (вполне возможно) станет центральным методом в объяснении многих патологических процессов, которые, фактически, сопровождаются переходом от одних обла-

стей аттракторов V_m к другим. Это сопровождается изменением уровня синергизма в ФСО и границами интервалов устойчивости биосистем, образующим организм человека [2,4].

METHODS OF SYNERGETICS AND CHAOS THEORY IN MODERN CLINICAL CYBERNETIC

W.A. Adaycin, I.Y. Dobrinina, Y.V. Dobrinin, V.M. Eskov, V.V. Lasarev
(Surgut State University)

New modern methods of synergism identification of human functional organism systems are presented. The dynamic of human organism stage–vector (HOSV) in phase space was discussed according to size of HOSV behavior attractor.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакусов Л.М., Сафин Ш.М., Насыров Р.В. Компартментные модели нейронных механизмов усвоения закономерностей на основе теории самообучающихся рекурсивных фильтров // ВНМТ. – 2002. – № 3. – С.72–75.
2. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Карташова Н.М. и др. Понятие нормы и патологии в фазовом пространстве состояний с позиции компартментно-кластерного подхода // ВНМТ. – 2005. – Т. XII, № 1. – С.12–14.
3. Еськов В.М., Кулаев С.В., Папшев В.А. и др. Программа расчета степени синергизма в биологических динамических системах с хаотической организацией. Свидетельство об официальной регистрации программы на ЭВМ № 2005612885 РОСПАТЕНТ. – М., 2005.
4. Еськов В.М., Живогляд Р.Н., Папшев В.А. и др. Системный анализ и компьютерная идентификация синергизма в биологических динамических системах // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2005. – № 1. – С.108–111.
5. Скупченко В.В., Миллюдин Е.С. Фазотонный гомеостаз и врачевание. Монография. – Самара, Самарский гос. мед. ун-т, 1994. – 256 с.

© СЕКУНДА А.А., ИГНАТЬЕВА Л.П., НИКОЛАЕВА Л.А., ГУЗОВСКАЯ Е.В. – 2006

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕРДЦЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕТАЛЛОВ, ПОСТУПАЮЩИХ С ПИТЬЕВОЙ ВОДОЙ

А.А. Секунда, Л.П. Игнатъева, Л.А. Николаева, Е.В. Гузовская

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов; кафедра коммунальной гигиены и гигиены детей и подростков, зав. – д.б.н., проф. Л.П. Игнатъева)

Резюме. В эксперименте на 150 крысах, употреблявших питьевую воду, обогащенную солями Ca^{2+} и Mg^{2+} , повреждающий эффект металлов (Ni , V , Si) на сердце выражен меньше, чем при употреблении питьевой воды слабой минерализации.

Ключевые слова. Металлы, соли Ca^{2+} и Mg^{2+} , лактатдегидрогеназа, креатининкиназа, морфология.

В последние десятилетия в Российской Федерации (РФ), как и во всех экономически развитых странах, на фоне роста общей заболеваемости населения особого внимания заслуживает проблема сердечно-сосудистой патологии. Для успешного решения данного вопроса, учитывая многофакторность патологии, существует необходимость в проведении ряда профилактических мероприятий. К настоящему времени в РФ, США, Великобритании, Японии проведено большое число клинических и гигиенических исследований, направленных на выявление причин возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, касающихся влияния качества питьевой воды на формирование этой патологии [1,4,5,11].

Особое внимание в литературе, с гигиенической точки зрения, уделяется проблеме негативного влияния на здоровье населения слабоминерализованных вод с дефицитом кальция, натрия и магния, обуславливающих повышение уровня заболеваний сердечно-сосудистой системы. Слабоминерализованная вода является одним из факторов риска формирования ИБС и артериальной гипертензии [1,3,4,6,8,10]. С другой стороны, согласно данным отечественных и зарубежных исследователей, питьевая вода с содержанием микроэлементов антропогенного происхождения (никеля, ванадия, меди и цинка) также может оказывать неблагоприятное влия-

ние на организм, в том числе на сердечно-сосудистую систему вследствие биологической активности металлов [5,11,12].

В связи с этим для разработки программ по профилактике и совершенствованию организационных форм снижения сердечно-сосудистой патологии новые возможности открывают гигиенические исследования, позволяющие понять закономерности развития заболеваний и объективно оценить причинную связь их с отдельными факторами риска.

Несмотря на многогранную положительную биологическую роль цинка, при длительном поступлении в малых концентрациях цинк может оказывать неблагоприятное влияние на организм. В условиях контрастного минерального состава питьевой воды его токсичность увеличивается, что приводит к нарушению белкового обмена, повреждению живых клеток, вызывая в них коагуляционный некроз, снижая количество гемоглобина в крови.

Медь ускоряет окисление липидов и характеризуется как атерогенный фактор. В сыворотке крови больных с инфарктом миокарда обычно наблюдается повышенное содержание меди. В организме людей с ИБС отмечается увеличение содержания никеля. Изменения в миокарде наступают так быстро и выражены, что могут быть использованы для ранней диагностики и про-

филактики патологии миокарда [12].

В последние годы появились сведения о том, что соединения многих металлов более токсичны при поступлении в организм с мягкой питьевой водой, чем при употреблении питьевой воды с повышенным содержанием солей Ca^{2+} и Mg^{2+} [2]. На основании изложенного возникает необходимость в проведении экспериментальных исследований по обоснованию степени токсичности металлов антропогенного происхождения и оптимизации качества питьевой воды. Представляется целесообразным оценить возможность применения солей Ca^{2+} и Mg^{2+} как средств массовой профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Целью настоящей работы явилось выявление эффектов комбинированного действия различных концентраций соединений никеля, ванадия и меди в слабоминерализованной питьевой воде, а также их воздействия в условиях воды, обогащенной солями Ca^{2+} и Mg^{2+} до оптимальных концентраций [6].

Методы и материалы

В соответствии с унификацией методических приемов, принятых в санитарной токсикологии, проведен хронический токсикологический эксперимент продолжительностью 4 месяца на 150 беспородных белых крысах-самцах массой 180-230 г, разделенных на 2 серии по 4 группы. Для каждой серии выделяли контрольную группу. Животных умерщвляли декапитацией.

Исследуемые элементы с питьевой водой перорально вводились в организм подопытных животных через градуированные поилки. Питание и содержание всех групп было идентичным, за исключением водно-питьевого режима. Все концентрации рассчитывались на ион исследуемых металлов.

Животных первой серии ежедневно закармливали водой с содержанием металлов в различных концентрациях, второй серии – водой с содержанием металлов в тех же концентрациях, но с добавлением солей Ca^{2+} и Mg^{2+} до оптимальных концентраций (табл. 1).

Таблица 1

Химический состав питьевой воды, используемый в эксперименте

| Группы животных | Ингредиенты воды (мг/дм ³) | | | | |
|------------------|--|--------|-------|------|------|
| | Cu | Ni | V | Ca | Mg |
| 1 группа (м.к) | 0,004 | 0,0007 | 0,001 | - | - |
| 2 группа (ПДК) | 1 | 0,02 | 0,1 | - | - |
| 3 группа(100ПДК) | 100 | 2 | 10 | - | - |
| 4 группа (м.к) | 0,004 | 0,0007 | 0,001 | 60* | 25** |
| 5 группа (ПДК) | 1 | 0,02 | 0,1 | 60 | 25 |
| 6 группа(100ПДК) | 100 | 2 | 10 | 60 | 25 |
| 1-ый Контроль | - | - | - | 12,6 | 2,5 |
| 2-ой Контроль | - | - | - | 60 | 25 |

Примечания:*60 мг/дм³ – оптимальная величина Ca^{2+} , **25 мг/дм³ – оптимальная величина Mg^{2+} .

У подопытных животных в динамике через 1, 2 и 4 месяца в сыворотке крови на спектрофотометре СФ-46 определяли активность ферментов. Активность креатининфосфокиназы (КФК) – согласно методу, рекомендованному IFCC (Bioson). Кинетическое определение креатинкиназной активности после реактивации N-ацетилтистеином проводилось согласно следующей реакции: Креатинфосфат + АДФ \rightarrow КрК \rightarrow Креатин + фосфат. Лактатдегидрогеназу (ЛДГ) – по методу, рекомендованному SFBC (Bioson). Кинетическое определение ЛДГ активности: Пируват + НАДН+Н⁺ $\xrightarrow{\text{ЛДГ}}$ Лактат + НАД⁺. Морфологическое исследование органов крыс (сердце) проводилось на электронном просвечивающем микроскопе LEO 906E (Германия) на базе Иркутского государственного Лимнологического университета. Толщина срезов из 5 участков левого желудочка сердца от трех животных составляла 0,5-1 мкм. Результаты исследования обработаны статистически и оценены с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

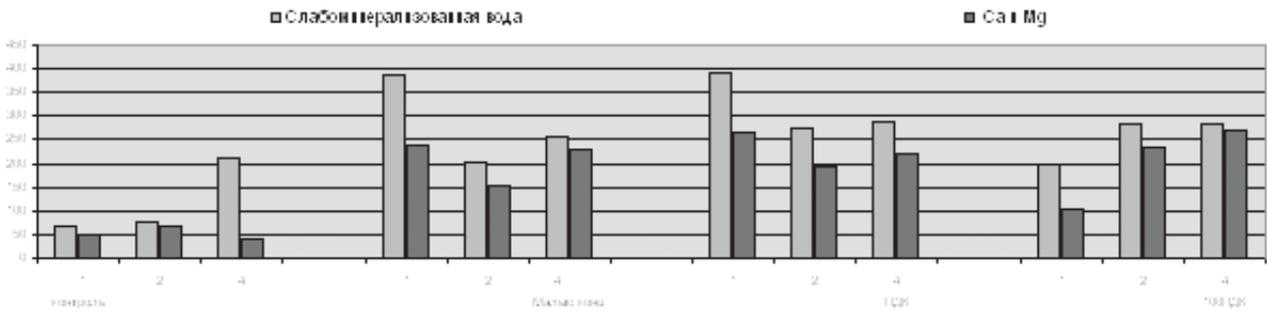
При повреждении клеток миокарда происходит выход ферментов из сердечных клеток в кровотоки, что ведет к повышению активности ферментов ЛДГ₁ и КФК и указывает на степень повреждения миокарда. Исследованиями установлено статистически значимое повышение активности ЛДГ₁ (рис. 1) в сыворотке крови животных, подвергавшихся воздействию никеля, ванадия, меди со слабоминерализованной питьевой водой в группах с малыми концентрациями металлов ($p < 0,025$) на уровне ПДК ($p < 0,001$) и 100 ПДК ($p < 0,001$), в отличие от групп, где питьевую воду обогащали солями Ca^{2+} и Mg^{2+} до оптимальных концентраций. Во всех группах животных, подвергавшихся воздействию никеля, ванадия, меди со слабоминерализованной питьевой водой, отмечается тенденция роста активности ЛДГ₁ к окончанию эксперимента ($p < 0,05$) (рис. 1). В группах животных контроля ($p < 0,025$), с малыми концентрациями металлов ($p < 0,05$) и на уровне их ПДК ($p < 0,05$), получавших питьевую воду, обогащенную солями Ca^{2+} и Mg^{2+} , активность ЛДГ₁ снижалась к окончанию эксперимента (рис. 1).

При динамическом наблюдении в группах животных с малыми концентрациями металлов и на уровне их ПДК выраженной закономерности в изменении активности креатининкиназы (КрК) в сыворотке крови животных не установлено (рис. 2). В условиях употребления питьевой воды слабой минерализации увеличение активности КрК к концу эксперимента отмечено в группе контроля ($p < 0,001$) и в группе с содержанием металлов на уровне 100 ПДК ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание тот факт (рис. 2), что во всех группах, где питьевая вода обогащена солями Ca^{2+} и Mg^{2+} , ак-

тивность КрК ниже ($p < 0,05$). К завершению эксперимента в группах животных контроля, с малыми концентрациями металлов и на уровне ПДК активность КрК снижается ($p < 0,05$).

Для оценки морфологических изменений в сердце животных материал, отражающий зависимость «доза-эффект», отбирался из 1 и 2 групп контроля, из 1 и 4 групп с малыми концентрациями металлов (рис. 3, 4) и из 2 и 5 групп на уровне ПДК (рис. 5, 6) на фоне потребления питьевой воды с низкой минерализацией и оптимальным содержанием минеральных веществ (Ca^{2+} и Mg^{2+}).

По результатам проведенных экспериментальных исследований установлено, что в условиях потребления питьевой воды слабой минерализации с присутствующими в ней металлами в малых концентрациях и на уровне ПДК, отмечается значительное изменение ультраструктур миокарда. На рис. 3 и 4 показаны морфологически измененные ультраструктуры сердца. В группе с малыми концентрациями металлов частота встречаемости участков с измененными структурами составила 53,4%. В группе животных, получавших металлы на уровне ПДК, частота встречаемости участков с измененными структурами составила 67,1%. У животных, подвергавшихся воздействию тех же концентраций металлов, но в присутствии оптимальных концентраций солей Ca^{2+} и Mg^{2+} , изменения со сто-

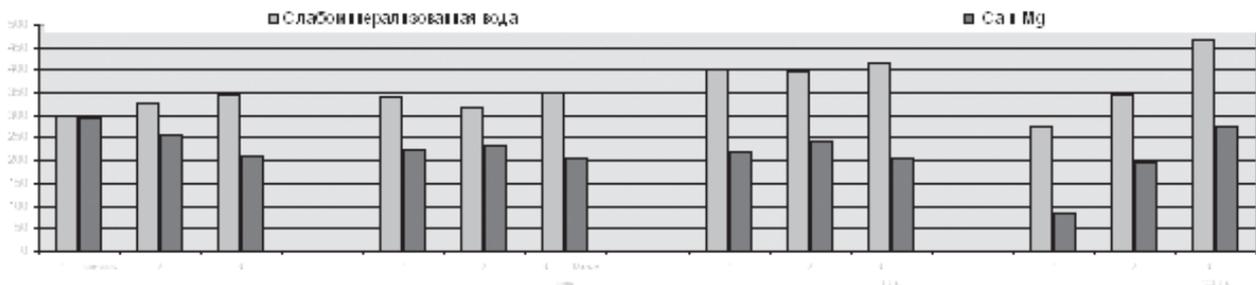


Примечание: по оси абсцисс – продолжительность опыта (в месяцах); по оси ординат – содержимое ЛДГ₁ (в сыворотке крови и/л).

Рис. 1. Сравнительная характеристика активности ЛДГ₁ в сыворотке крови экспериментальных животных на фоне потребления питьевой воды разной минерализации.

роны структур миокарда в группах животных с малыми концентрациями металлов составили 16,9%, и в группах, получавших металлы на уровне ПДК, – 20,6% (рис. 5 и 6).

длительном употреблении слабоминерализованной воды, содержащей Ni, V, Cu в малых концентрациях и на уровне ПДК, происходят значительные изменения ультраструктур сердца. При употреблении питьевой



Примечание: по оси абсцисс – продолжительность опыта (в месяцах), название группы; по оси ординат – содержание креатинкиназы (в сыворотке крови и/л).

Рис. 2. Сравнительная характеристика активности креатинкиназы в сыворотке крови экспериментальных животных на фоне потребления питьевой воды разной минерализации.

Слабоминерализованная питьевая вода, содержащая Ni, V, Cu в вышеуказанных концентрациях, приводит к повышению активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови. Длительное употребление слабоминерализованной воды, содержащей Ni, V, Cu на уровне малых концентраций, ПДК и 100 ПДК, вызывает дисбаланс активности креатининкиназы в сыворотке крови. При

воды, обогащенной солями Ca²⁺ и Mg²⁺, повреждающий эффект металлов на сердце выражен меньше, чем при употреблении питьевой воды слабой минерализации. Ионы Ca²⁺ и Mg²⁺ при поступлении Ni, V, Cu в малых концентрациях и на уровне ПДК оказывают защитный эффект для сердца.

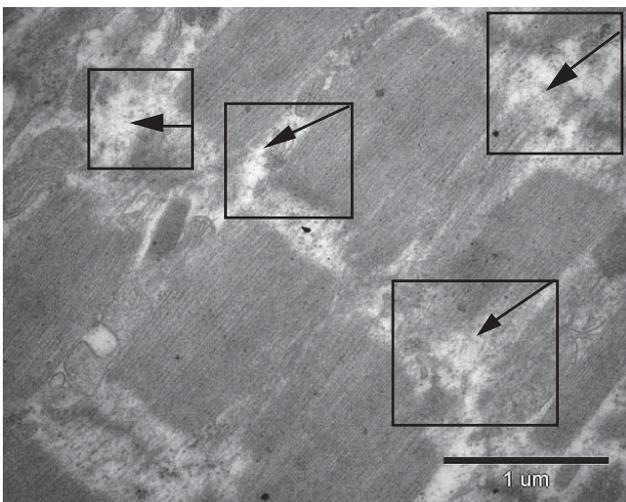


Рис. 3. Срез левого желудочка сердца крыс, получавших малые концентрации металлов с питьевой водой низкой минерализации. Стрелками указаны морфологически измененные участки.

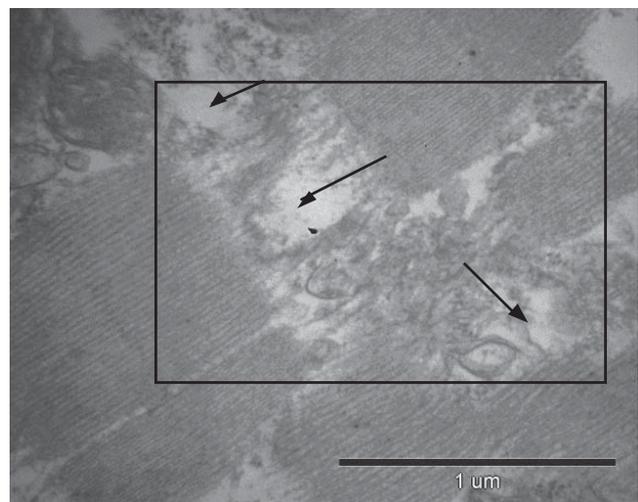


Рис. 4. Срез левого желудочка сердца крыс, получавших металлы с питьевой водой низкой минерализации на уровне ПДК. Стрелками указаны морфологически измененные участки.

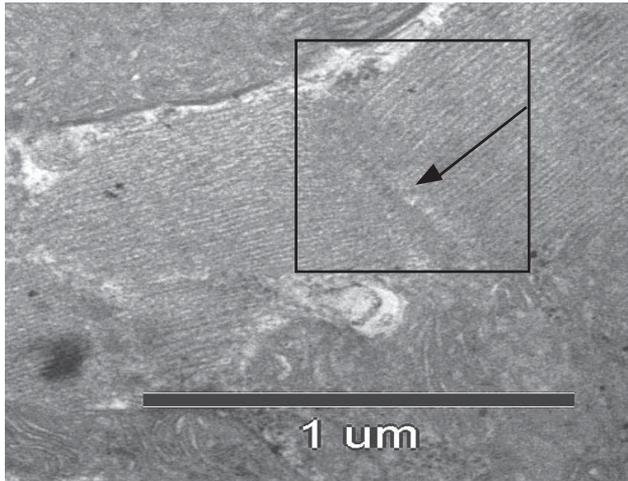


Рис. 5. Срез левого желудочка сердца крыс, получавших малые концентрации металлов с питьевой водой с оптимальным содержанием минеральных веществ (Ca^{2+} и Mg^{2+}). Стрелками указаны морфологически неизменные участки.

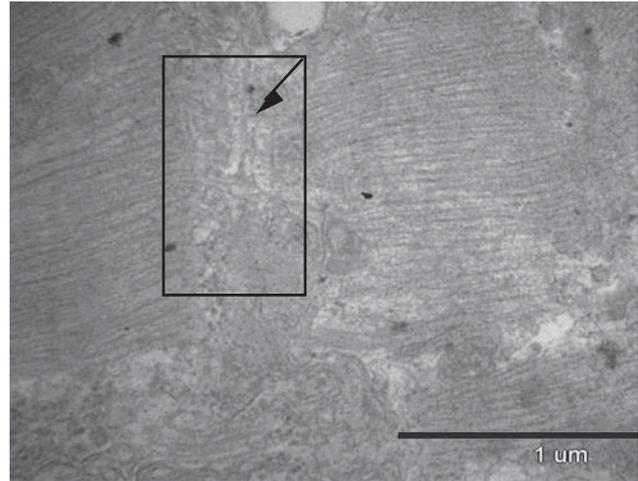


Рис. 6. Срез левого желудочка сердца крыс, получавших металлы на уровне ПДК с питьевой водой с оптимальным содержанием минеральных веществ (Ca^{2+} и Mg^{2+}). Стрелками указаны морфологически неизменные участки.

THE BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE HEARTS OF RAT RESULTING FROM DRINKING WATER WITH METALS

A.A. Secunda, L.P. Ignat'eva, L.A. Nicolaeva, E.V. Guzovskaj
(Irkutsk State Medical University)

Drinking of weakly mineralized water saturated with ions Ca^{2+} and Mg^{2+} in 150 rats has resulted in the less damaging effect of (Ni, V, Cu) metals on myocardium than drinking weakly mineralized water by another groups of rats.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарднер М. Мягкая вода и болезни сердца // Здоровье и окружающая среда. — М: Мир, 1979. — С.169-198.
2. Дульский В.А. Гигиеническая оценка влияния питьевой воды на распространенность артериальной гипертензии: Дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1994. — 206 с.
3. Кротков Ф.Г. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и жесткость воды // Гигиена и санитария. — 1973. — № 4. — С.69-73.
4. Лутай Г.Ф. Химический состав воды и здоровье населения // Гигиена и санитария. — 1992. — № 1. — С.13-15.
5. Минкина Н.А., Люблина Е.И., Чекунова М.П., Добрынина В.В. О возможных проявлениях адаптации организма к действию промышленных ядов // Актуальные вопросы токсикологии: Сб. науч. тр. — Л., 1970. — С.83-93.
6. Методика эколого-гигиенической оценки интегрального качества воды и риска здоровью населения: Пособие для врачей. — СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2002. — С.6-7.
7. Обведкова Г.Ю. Изучение влияния воды повышенной минерализации на репродуктивную функцию женского организма и обоснование системы мероприятий по предупреждению ее вредного воздействия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1983. — 143 с.
8. Секунда А.А., Игнат'ева Л.П. Оценка минерального состава воды р. Ангара как основного источника водоснабжения населения г. Иркутска // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири: Материалы итоговой науч. конф. — Красноярск, 2003. — С.143-145.
9. Секунда А.А., Игнат'ева Л.П., Чирцова М.В., Потапова М.О. Оценка интегрального качества питьевой воды в распределительной сети г. Иркутска // Науч.-практ. конф. посвященная 75-летию медико-профилактического факультета ИГМУ: Сб. науч. ст. — Иркутск, 2005. — С.117-119.
10. Секунда А.А., Игнат'ева Л.П. Гигиеническая оценка питьевой воды распределительной сети (на примере г. Иркутска) // "Экватек-2004". — М., 2004. — Электрон. опт. диск (CD-ROM).
11. Lawrence F. Mutagens and carcinogens in the environment // Proc. 3-rd Int. Conf. Environm. Mutasenes Tokyo. — New York, 1982. — P.11.
12. Thamm H. Kuhlshmierstoffe als Kontaktallergene // Allergologie. — 1992. — Bd. 15, № 12. — S.436-437.

© ГЕЛЛЕР Л.Н., ОХРЕМЧУК Л.В., ТОПОРКОВА Д.А. — 2006

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРВИ У ДЕТЕЙ

Л.Н. Геллер, Л.В. Охремчук, Д.А. Топоркова

(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 статье представлены результаты изучения и оценки качества медикаментозного лечения ОРВИ у детей г. Иркутска. Предложен ассортиментный портфель ЛС для лечения ОРВИ в зависимости от уровня доходов семьи.
Ключевые слова. Медикаментозное лечение ОРВИ у детей, фармакоэкономический анализ, ассортиментный портфель лекарственных средств.

Являясь самыми массовыми заболеваниями, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и в третьем тысячелетии остаются одной из наиболее значимых

медицинских и социально-экономических проблем [5]. На территории России ежегодно регистрируется 30-40 млн. случаев инфекционных заболеваний, в структуре

которых до 90% приходится на грипп и острые инфекции респираторного тракта вирусной этиологии [8]. Особую актуальность проблема респираторных инфекций приобретает у детей. В период пандемий за 9-10 мес. в эпидемический процесс вовлекается более 30% населения земного шара, из которых более половины – дети [2].

Иркутская область по уровню заболеваемости ОРВИ детей от 0 до 14 лет занимает 10 место, а по общей заболеваемости – 3-е среди семи территорий Восточной Сибири [3]. В детской популяции существует потенциальный риск развития серьезных осложнений ОРВИ [7]. Особого внимания заслуживают дети, подверженные частым и длительным ОРВИ [1,4,6]. Частые, затяжные и особенно тяжело протекающие ОРВИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствовать снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов организма.

Поэтому целью наших исследований явилось изучение и оценка качества медикаментозного лечения ОРВИ у детей г. Иркутска с позиций фармакоэкономики, а также обоснование ассортиментного портфеля ЛС для лечения ОРВИ у детей в зависимости от уровня доходов семьи.

Для выполнения поставленной цели были определены следующие задачи: изучить состояние и организацию терапии ОРВИ у детей г. Иркутска; провести маркетинговые исследования фармацевтического рынка и позиционирование на нем лекарственных препаратов для лечения ОРВИ; с использованием анкетного метода изучить потребителей-больных ОРВИ; провести оценку затрат медикаментозного лечения ОРВИ в зависимости от длительности заболевания и возраста ребенка; предложить ассортиментный портфель ЛС для лечения ОРВИ у детей в зависимости от уровня доходов семьи.

Материалы и методы

В ходе исследования нами был проведен клинко-фармакоэкономический анализ использования лекарственных средств (ЛС) для лечения ОРВИ в педиатрической практике на основе контент-анализа 180 «историй развития ребенка» в возрасте от 0 до 18 лет и результаты анкетирования 135 родителей детей больных ОРВИ. Анкеты по опросу родителей включали блоки вопросов, характеризующих социально-экономический портрет больного, клинические аспекты нозологической формы ОРВИ, фармакоэкономическую оценку медикаментозной терапии ОРВИ и степень соблюдения больным правил медицинской и фармацевтической культуры.

В процессе исследования использовались логические, статистические, фармакоэкономические методы, а также инструментарий фармацевтического маркетинга, анкетирование и интервьюирование.

Результаты и обсуждение

В течение 2003-2006 гг. нами была проанализирована организация терапии ОРВИ у детей г. Иркутска на амбулаторном этапе лечения. Одновременно проводились маркетинговые исследования регионального фармацевтического рынка и позиционирование на нем лекарственных препаратов для лечения ОРВИ. В соответствии с программой проведено социологическое исследование потребителей – детей, больных ОРВИ. Полученные данные позволили провести оценку затрат медикаментозного лечения ОРВИ в зависимости от длительности заболевания и возраста ребенка.

Результаты обработки анкет свидетельствуют, что выбор фармакотерапии родителями при ОРВИ у детей

в большинстве случаев основывается на мнении врача – 62%, провизора – 42%, родственников, знакомых – 26%, выбирают самолечение – 34%.

Длительность фармакотерапии ОРВИ у детей варьировала до 7 дней у 43%, от 7 до 14 дней – у 38% и более 14 дней – у 19% детей.

Назначаемые педиатрами ЛС распределились по клинко-фармакологическим группам следующим образом (рис. 1).

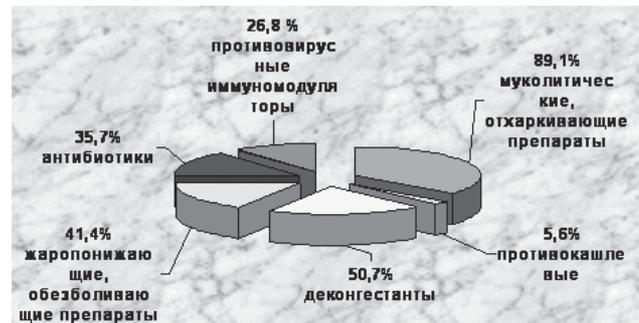


Рис. 1. Клинко-фармакологические группы лекарственных препаратов при ОРВИ, рекомендуемые педиатрами.

Из диаграммы видно, что, несмотря на то, что основной этиологической причиной ОРВИ является вирусная инфекция, противовирусные средства и иммуномодулирующую терапию получали только 26,8% детей.

В ходе изучения нами было уделено особое внимание рациональному применению противовирусных и иммуномодулирующих препаратов. Полученные результаты показывают, что в качестве этиотропной терапии с противовирусной и иммуномодулирующей активностью в 17% случаев врачи предпочли препараты интерферона (виферон, анаферон, гриппферон), в 3,3% – имунал, в 2,8% – арбидол и иммуномодулятор ИРС 19, циклоферон – в 1,7% случаев. В ходе изучения была проведена оценка клинической эффективности терапии ОРВИ у детей иммуномодулятором ИРС 19, путём проведения сравнительного анализа 2 групп больных детей ОРВИ. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что применение иммуномодулятора ИРС 19 ускоряет процесс выздоровления ребенка и способствует более быстрому исчезновению таких основных симптомов заболевания, как лихорадка, интоксикация, катаральные явления.

На основе исследования инструментария маркетинга нами установлено, что ассортимент противовирусных средств для лечения ОРВИ на локальном фармацевтическом рынке представлен 21 торговыми наименованиями, среди которых наиболее широко встречаются ЛС с лекарственными веществами: ремантадином (19,1%) и тиролоном (14,3%). Нами был рассчитан коэффициент глубины ассортимента противовирусных средств (0,67), свидетельствующий о достаточном ассортименте данных ЛС на локальном фармацевтическом рынке.

Общий ассортимент иммуномодуляторов, применяемых в комплексной терапии ОРВИ и разрешенных к применению на территории РФ, на фармацевтическом рынке г. Иркутска составляет 28 торговых названий ЛС. Среди них доля отечественных препаратов составляет 50%. Доминирующее количество ЛС выпускается в твердых лекарственных формах – 39,5%.

В связи с ценностью при острых бронхитах и пневмониях фитотерапевтических средств, оказывающих слабое противовоспалительное (и местное противоотечное), муколитическое, отхаркивающее, секретолитическое, жаропонижающее, потогонное действие, способность некоторых трав оказывать небольшой бронходилатирующий и смягчающий эффект, нами был рассмотрен их ассортимент в ряде аптек г. Иркутска. Проведенный нами контент-анализ показал, что общий ассортимент предложенной фитотерапевтических средств, разрешенных к применению в РФ, по количеству трав составляет 50. Востребованность в лекарственном растительном сырье у врачей поликлиник г. Иркутска составляет 10%.

В ходе определения ценовой доступности ЛС для комбинированной терапии ОРВИ нами учитывалась средняя стоимость ЛС в аптеках города и стоимость медикаментозной терапии в целом. Как показали расчеты, стоимость медикаментозной фармакотерапии варьирует в интервале от 12,05 до 966,38 рублей (табл. 1).

регионального прожиточного минимума (2692 руб.). Среди опрошенных родителей детей, больных ОРВИ, 58% семей не имеют возможности приобретать для терапии респираторной инфекции ЛС стоимостью более 300 руб. в месяц.

На основании использования такого объективного фармакоэкономического метода, как анализ «стоимость – эффективность» и характеристики уровня благосостояния населения Иркутской области, были разработаны 3 схемы алгоритмов терапевтической тактики при ОРВИ с учетом доступной стоимости лечения: до 100 руб., от 100 до 300 руб., свыше 300 руб. При этом эффективность лечения подразумевает длительность курса лечения.

Таким образом, полученные результаты позволили установить позиционирование ЛС для лечения ОРВИ у детей на региональном фармацевтическом рынке, с помощью контент-анализа 180 «историй развития ребёнка» (учётная форма №112-у) определить как среднюю стоимость препаратов для лечения ОРВИ, так и

Стоимость лечения ОРВИ у детей в зависимости от возраста и длительности заболевания

| Возраст | Число детей | Стоимость в зависимости от продолжительности лечения | | |
|-----------------|-------------|--|----------------|-----------------|
| | | до 7 дней | 7-14 дней | более 14 дней |
| до 12 месяцев | 30 | 58-56 ~ 500-24 | 69-37 ~ 701-30 | 36-55 ~ 703-51 |
| от 1 до 3 лет | 30 | 23-54 ~ 966-38 | 50-25 ~ 644-93 | 46-90 ~ 874-24 |
| от 4 до 6 лет | 30 | 102-23 ~ 455-56 | 62-41 ~ 496-11 | 54-07 ~ 649-21 |
| от 7 до 11 лет | 30 | 12-05 ~ 233-22 | 33-85 ~ 356-76 | 128-28 ~ 358-97 |
| от 12 до 14 лет | 30 | 15-43 ~ 541-10 | 48-44 ~ 515-92 | 160-78 ~ 623-70 |
| от 15 до 18 лет | 30 | 21= ~ 314-43 | 70-44 ~ 758-36 | 89-32 ~ 229-62 |
| Итого | 180 | | | |

Таблица 1

стоимость медикаментозной терапии в целом.

На основании фармакоэкономического изучения и использования метода - анализ «стоимость – эффективность», а также характеристики уровня благосостояния населения Иркутской области нами предложен ассортиментный портфель лекарственных средств для ле-

В ходе изучения нами установлено, что у большинства изучаемых семей (63%) доход находится на уровне

чения ОРВИ у детей в зависимости от уровня доходов семьи.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE DRUGS USE FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY VIRAL INFECTION (RVI) IN CHILDREN

L.N. Geller, L.V. Okhremchuk, D.A. Toporkova
(Irkutsk State Medical University)

The paper presents the results of the studies and estimates the medical quality of the RVI treatment in children in Irkutsk. The medicine assortment is suggested for the RVI treatment according to the level of the family income.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986.
2. Баранова А.А. Детские болезни: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 720 с.
3. Гольменко А.Д., Лебедева Л.Н., Красикова Е.Г., Шамсудин Д.З. Заболеваемость детского и подросткового населения Иркутской области по итогам Всероссийской диспансеризации // Акт. проблемы общественного здоровья и здравоохранения Иркутской области. Сб. статей межрегион. научно-практ. конф.. Выпуск 4. – Иркутск: Иркутское медицинское изд-во, 2003. – С.70-73.
4. Караулова А.В., Климов Э.В. // Med. Market. – 1999. – Т. 31, № 1. – С. 10-13.
5. Колобухина Л.В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 4. – С.203-205.
6. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации: Руководство для врачей. – М., 2001.
7. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным заболеваниям у детей. – М.: Гэотар Медицина, 1998. – 700 с.
8. Шамов В.Б. Грипп и другие ОРВИ: метод. пособие для врачей. – М.: МИЛТА-ПКП ГИТ, 2001. – 40 с.

© ФИЛИПОВА Т.П., ВАСИЛЬЕВА Л.С. – 2006

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДНИЗОЛОНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МАЛОСИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ

Т.П. Филиппова, Л.С. Васильева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра физиопульмонологии, зав. — к.м.н., доц. С.А. Толстых, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Васильева)

Резюме. У больных с малосимптомным течением туберкулеза легких (продуктивный тип воспаления) выявляется толерантность стресс-реализующих систем к развитию воспаления, снижение противовоспалительного потенциала организма, дисбаланс в системе иммунитета, что способствует распространению туберкулезного процесса. Применение преднизолон приводит к снижению эффективности лечения вследствие уменьшения продукции эндогенных гормонов стресса, подавления супрессорного звена клеточного иммунитета, накопления циркулирующих иммунных комплексов. Следовательно, для повышения результативности лечения данной формы туберкулеза наиболее целесообразно использовать иммуномодулирующие препараты, активизирующие продукцию цитокинов альвеолярными макрофагами.

Ключевые слова. Туберкулёз, адаптационные системы, иммунитет, продуктивный тип воспаления, преднизолон.

Одной из неблагоприятных тенденций современной эпидемиологической ситуации по туберкулёзу является ухудшение клинической структуры заболеваемости, что привело к закономерному снижению результативности лечения больных и актуализировало необходимость дальнейшего изыскания новых патогенетических подходов к терапии туберкулёза [2].

Значительные сложности представляет собой лечение больных с малосимптомным течением туберкулеза легких, характеризующегося продуктивным типом специфического воспаления с наклонностью к фиброзированию лёгочной ткани, что способствует формированию хронических деструктивных форм туберкулёза. Современная патогенетическая терапия малосимптомного туберкулёза предусматривает применение противовоспалительных средств (пирогенал, продигозан, туберкулин), антиоксидантов, рассасывающих ферментных препаратов и физиопроцедур [1,11]. Вместе с тем, немаловажным и, на наш взгляд, до настоящего времени не получившим должной оценки, является такой известный механизм патогенеза малосимптомного туберкулёза как отсутствие реагирования адаптационных систем на течение специфического воспаления.

Известно, что развитие различных патологических состояний, в том числе воспалительных процессов любой этиологии, сопровождается параллельным формированием фазовой стресс-реакции, заключающейся в активации адаптационных (стресс-реализующих) систем организма — гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной (ГГАС) и симпато-адреналовой (САС) — и соответственном увеличении продукции катехоламинов (КА) и глюкокортикоидов (ГК), инициирующих катаболизм биополимеров [3,5,10,12]. Биологическим смыслом начального этапа этой реакции (стадия тревоги стресса), в частности, при воспалении является образование молекул АТФ, необходимых для энергообеспечения повышенного уровня функционирования нейтрофилов и макрофагов, отграничивающих участки воспаления, а позднее (стадия резистентности стресса) — для стимуляции специфического иммунного ответа [3,7].

Толерантность адаптационных механизмов, выявляемая у больных с малосимптомными проявлениями заболевания, не является типичной реакцией макроорганизма на туберкулёз, наиболее благоприятное течение

которого сопровождается развитием адекватной стресс-реакции, способствующей развитию ограниченных процессов с преобладанием экссудативного компонента воспаления, подострым течением и формированием минимальных остаточных изменений при излечении [6,13]. Различия в реагировании адаптационных систем на туберкулёзную инфекцию являются, очевидно, генетически-обусловленными [6]. Их дальнейшее сравнительное изучение, а также определение характера влияния ГГАС и САС на систему иммунитета — основной способ противотуберкулёзной защиты организма — может открыть новые возможности для коррекции адаптационного звена патогенеза у больных с малосимптомным течением туберкулёза. Требуется дальнейшего изучения и возможность применения в лечении больных этой группы синтетического глюкокортикоидного гормона преднизолон в качестве средства, компенсирующего недостаточную продукцию эндогенных гормонов стресса, так как данные литературы об эффективности использования этого препарата неоднозначны [1,6,11].

Целью настоящего исследования явилось выявление различий в степени активации стресс-реализующих систем и иммунном статусе организма у больных с наиболее благоприятно протекающей подострой и неблагоприятно протекающей малосимптомной формами туберкулёза лёгких, а также эффективности применения преднизолон в лечении больных с продуктивным типом специфического воспаления.

Материалы и методы

Обследовано 65 впервые выявленных больных в возрасте от 18 до 50 лет, находившихся на стационарном лечении в отделениях лёгочного туберкулёза Иркутского ОТД. Обследованные были разделены на две группы: I группу (33 чел.) составили больные с преобладанием экссудативного компонента специфического воспаления и подострым течением туберкулёза лёгких. Эта группа формировалась в соответствии с данными клинико-анамнестических (подострое начало заболевания, умеренно выраженные лёгочные и интоксикационные симптомы) и рентгенологических (малая интенсивность теней, отсутствие наклонности к отграничению участков воспаления) проявлений заболевания. Вторая группа (32 чел.) была представлена больными с преобладанием продуктивного компонента воспаления. В группу отбирались больные со стёртым началом заболевания, умеренно выраженными лёгочными симптомами при отсутствии интоксикационных проявлений, наличием рентгенологических теней средней интенсивности и фиброзных изменений уже в момент выявления.

В выделенных группах большинство составили лица мужского пола (57,6% и 78,1% соответственно), преобладала инфильтративная форма туберкулёза лёгких (90,9% и 100% больных соответственно), у 9,1% больных 1 группы был диагностирован очаговый туберкулёз. По клинкорентгенологическим и лабораторным данным достоверно более благоприятной была группа больных с преобладанием экссудативной тканевой реакции: у больных этой группы определялись относительно ограниченные процессы с поражением, в среднем, $3,7 \pm 0,5$ сегментов лёгких (у 2 группы — $6,2 \pm 0,8$ сегментов лёгких, $p < 0,001$), распад лёгочной ткани был выявлен у 48,5±8,7% больных (во 2 — у 96,9±3,1%, $p < 0,001$), бактериовыделение — у 36,4±8,4% больных (во 2 — у 84,4±6,4%, $p < 0,001$).

Изучение состояния стресс-реализующих систем проводилось путём оценки глюкокортикоидной функции надпочечников и активности симпат-адреналовой системы. Глюкокортикоидную функцию коры надпочечников определяли методом иммуноферментного анализа по концентрации кортизола крови, взятой в ранние утренние часы. Активность симпат-адреналовой системы оценивали по индексу вегетативного равновесия (ИВР), который рассчитывали по показателям сердечного ритма как отношение амплитуды моды (АМо) к вариационному размаху (Δx). В качестве дополнительных критериев функционального состояния адаптационных систем использовались гематологические показатели периферической крови, являющиеся наиболее доступными индикаторами активации ГГАС и САС [4,7,8].

Иммунный статус организма изучался по показателям клеточного звена иммунитета — количеству Т-лимфоцитов, определяемых методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), среди которых выделялись теofilлин-резистентная (Т-хелперы) и теofilлин-чувствительная (Т-супрессоры) субпопуляции. Гуморальный иммунитет оценивался по содержанию сыровоточных иммуноглобулинов А, М, G, определяемых методом иммунодиффузии на агаре по Манчини, и уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Результаты исследований обработаны стандартными статистическими методами и сравнивались с данными, полученными в контрольной группе, представленной 30 здоровыми лицами аналогичного возраста.

Результаты и обсуждение

Анализ изучаемых показателей, проведённый при поступлении больных в стационар, показал, что у больных 1 группы определялась умеренная активация стресс-реализующих систем, проявляющаяся в увеличении концентрации кортизола (до верхней границы нормы) и умеренном симпатотоническом сдвиге показателя ИВР (табл. 1). Выявленные изменения соответствуют стадии резистентности стресс-реакции, для которой характерно сохранение умеренно повышенного уровня функционирования адаптационных систем, и свидетельствуют о том, что в момент выявления заболевания у больных этой группы уже наступила компенсаторная мобилизация неспецифических защитных резервов организма [4,9,11]. У больных 2 группы определялось отсутствие активации глюкокортикоидной функции надпочечников: концентрация кортизола в сыворотке крови не повышалась и соответствовала среднормальному значению. Величина ИВР выявляла умеренную симпатотонию, возможно, конституционального характера (табл. 1). Полученные нами результаты соответствуют данным литературы о развитии стресс-реакции у больных с преимущественно экссудативным типом воспаления и о толерантности адаптационных систем к туберкулёзу у больных с продуктивным характером специфических тканевых реакций [5].

Показатели периферической крови у больных 1 группы также имели характерные для стадии резистентности стресс-реакции особенности [7], проявляющиеся в увеличении, по отношению к контролю и ко 2

группе, количества лимфоцитов (табл. 1) в сочетании со снижением количества нейтрофильных лейкоцитов (палочкоядерных — по отношению только ко 2 группе, сегментоядерных — по отношению и к контролю, и ко 2 группе). Во 2 группе гематологические показатели не выходили за пределы физиологической нормы, что подтверждает внестрессовое состояние адаптационных систем у больных этой группы.

Межгрупповые различия по количественным соотношениям показателей клеточного иммунитета у больных изучаемых групп не выявлены, однако у больных с малосимптомным течением заболевания определялось достоверное по отношению к контролю повышение относительного числа Т-супрессоров (табл. 1). Показатели гуморального звена иммунитета имели достоверные межгрупповые отличия: у больных 1 группы продукция иммуноглобулинов всех классов соответствовала диапазону нормы, в то время как во 2 группе отмечалось выраженное, более чем в 2 раза, повышение уровня IgA и значительное достоверное повышение уровня IgG. Соответственно увеличенному антителообразованию, у больных 2 группы определялся и повышенный уровень ЦИК, что является прогностически неблагоприятным критерием, так как задержка элиминации и последующая фиксация иммунных комплексов способствуют развитию вторичной альтерации тканей. Выявленную у больных с малосимптомным течением туберкулёза недостаточность клеточного иммунитета (повышение относительного количества Т-супрессоров) в сочетании с выраженной активацией гуморального иммунитета (увеличение содержания IgA, IgG и ЦИК) можно расценить как одно из проявлений дисбаланса в системе иммунорегуляторных интерлейкинов (ИЛ). Известно, что продукция ИЛ осуществляется преимущественно активированными альвеолярными макрофагами, выделяющими в период презентации антигенных структур как ИЛ-12, инициирующий активацию клеточного иммунитета, так и ИЛ-1, стимулирующий развитие гуморального иммунитета [6].

Проведенное сопоставление полученных данных показало наличие взаимосвязи между состоянием стресс-реализующих систем, иммунным статусом организма и характером течения впервые выявленного туберкулёза лёгких. У больных 1 группы эта взаимосвязь проявляется в формировании стресс-реакции, адекватной развивающемуся в организме туберкулёзному процессу, стимулирующему влиянию умеренно повышенных доз гормонов стресса на иммунную систему и, очевидно, в прямом противовоспалительном эффекте ГК и КА, следствием чего явилось развитие относительно ограниченных процессов с преобладанием экссудативной воспалительной реакции. Выявленная у больных 2 группы толерантность стресс-реализующих систем (вероятно, конституционально-обусловленная) к развитию в организме туберкулёза и, соответственно, недостаточность противовоспалительного и иммуностимулирующего эффектов гормонов стресса приводят к дисбалансу иммунных реакций и, как следствие, к развитию более распространённых процессов с преобладанием продуктивного типа специфического воспаления.

Из вышесказанного следует, что возможными путями коррекции выявленных у больных с малосимптомным течением туберкулёза адаптационных и связанных

с ними иммунных нарушений может являться либо целенаправленное воздействие на продукцию цитокинов альвеолярными макрофагами, либо стимуляция (или компенсация) недостаточной продукции эндогенных ГК.

можно считать более благоприятной. Дополнительное назначение преднизолона, очевидно, провоцирует снижение продукции эндогенных ГК и КА по принципу обратной связи.

Таблица 1

Критерии активности ГГАС и САС, показатели гемограммы и характеристики иммунного статуса в группах больных с разными типами течения туберкулеза до начала лечения

| Показатели | Группы обследованных | | |
|---------------------------------|----------------------|---------------|-----------------------|
| | 1 (n=33) | 2 (n=32) | контрольная (n=30) |
| Кортизол (нмоль/л) | 547,5±32,7* | 464,1±20,2** | 406,7±43,3 |
| ИВР (%/сек) | 213,6±16,9* | 268,9±31,8* | 98,7±3,8 |
| Лейкоциты (*10 ⁹ /л) | 5,6±0,3 | 6,4±0,4 | 5,16±0,18 |
| Эозинофилы (%) | 3,97±0,5* | 3,47±0,4* | 2,54±0,2 |
| (*10 ⁹ /л) | 0,2±0,03* | 0,2±0,02* | 0,13±0,01 |
| ПЯ-нейтроф., (%) | 1,6±0,26 | 3,5±0,7*/** | 1,96±0,16 |
| (*10 ⁹ /л) | 0,096±0,02 | 0,24±0,06*/** | 0,1±0,008 |
| СЯ-нейтроф. (%) | 45,2±1,2* | 58,6±1,1** | 58,2±0,86 |
| (*10 ⁹ /л) | 2,56±0,16 | 3,87±0,26** | 3±0,04 |
| Лимфоциты (%) | 42,5±1,35* | 28,3±1,2** | 30,6±0,8 |
| (*10 ⁹ /л) | 2,33±0,12* | 1,8±0,14** | 1,58±0,04 |
| Т-лимфоциты (%) | 74,3±1,95 | 74,5±1,57 | 74,6±2,77 |
| (*10 ⁹ /л) | 1,58±0,09 | 1,4±0,12 | 1,34±0,001 |
| Т-хелперы (%) | 61,8±2,35 | 64,1±1,6 | 65,9±0,87 |
| (*10 ⁹ /л) | 1,31±0,09 | 1,14±0,09 | 1,08±0,01 |
| Т-супрессоры (%) | 7,1±1,5 | 8,3±1,3* | 5,1±0,8 |
| (*10 ⁹ /л) | 0,15±0,03 | 0,16±0,03 | 0,1±0,04 |
| IgA (г/л) | 2,83±0,25 | 5,5±0,5*/** | 2,38±0,1 |
| IgM (г/л) | 1,47±0,14 | 1,3±0,13 | 1,5±0,08 |
| IgG (г/л) | 12,8±0,76 | 16,9±0,8*/** | 11,48±0,42 |
| ЦИК (у.е.) | 30,1±1,86 | 91,1±3,9*/** | 32,9±1,64 |

Примечания: * - отличие от контроля (p<0,05), ** - отличие от показателя 1 группы (p<0,05).

Далее нами было проведено изучение эффективности коррекции выявленных у больных 2 группы патогенетических нарушений путём введения в курс лечения синтетического ГК – преднизолона. Препарат использовался в сочетании со стандартным комплексом этиотропных средств у 14 больных этой группы по стандартной схеме: с 20 мг в сутки с еженедельным снижением дозы на 5 мг и продолжительностью курса лечения в течение 4-х недель. Оценка эффективности лечения проводилась путём сравнения динамики изучаемых показателей у больных, получавших преднизолон (группа «ГК+»), с аналогичной динамикой показателей у 18 больных этой группы, получавших только этиотропные препараты (группа «ГК-»).

Динамика показателей, характеризующих активность ГГАС и САС, в процессе лечения получавших и не получавших преднизолон больных была различной. В группе «ГК+» после месячного курса терапии содержание эндогенного кортизола и активность САС стойко снижались, в то время как у больных группы «ГК-» в этот же период отмечалось повышение уровня кортизола до верхней границы нормы и длительное повышение активности САС (рис. 1). Учитывая мощное прямое противовоспалительное действие повышенных в физиологических пределах доз ГК и КА, динамику кортизола и ИВР у больных, не получавших преднизолон,

В содержании форменных элементов крови, включая количество лимфоцитов и Т-лимфоцитов, в процессе лечения больных изучаемых групп существенных различий выявлено не было, в течение всего периода стационарной терапии все показатели колебались в пределах нормальных значений. Вместе с тем, кривые динамики содержания хелперной и супрессорной субпопуляций Т-лимфоцитов у получавших и не получавших преднизолон больных были различными. В группе «ГК+» после курса лечения преднизолоном отмечалось более выраженное увеличение количества Т-лимфоцитов-хелперов и резкое стабильное снижение числа Т-супрессоров, в то время как в группе «ГК-» увеличение количества Т-хелперов было менее выраженным, а количество Т-супрессоров имело противоположную динамику – резко увеличивалось после месячного курса терапии, в последующем – снижалось, повторно резко возрастая к периоду окончания срока стационарного лечения (рис. 2). Известно, что разные по химической структуре глюкокортикоидные гормоны могут оказывать различное, иногда противоположное, влияние на формирование иммунных реакций [7]. Вероятно, уме-

ренные дозы синтетического глюкокортикоида преднизолона (группа «ГК+») оказывают цитолитическое действие в отношении супрессорной субпопуляции и стимулируют созревание хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов, в то время как умеренно повышенные дозы эндогенных глюкокортикоидов и катехоламинов (группа «ГК-») стимулируют формирование и Т-хелперов, и Т-супрессоров.

Различной в изучаемых группах была и динамика уровней IgA и ЦИК (рис. 3). У больных группы «ГК+» после завершения курса лечения преднизолоном отмечалось нарастание продукции IgA и стойкое сохранение повышенного содержания ЦИК, несмотря на последующее, после двух месяцев терапии, снижение антителопродукции. Стабильно высокий уровень ЦИК на фоне снижения концентрации иммуноглобулинов свидетельствует, очевидно, об угнетении фагоцитоза, так как элиминация иммунных комплексов осуществляется преимущественно нейтрофильными лейкоцитами. У больных группы «ГК-» отмечалось стабильное снижение уровня IgA, сопровождающееся колебаниями концентрации ЦИК с выраженной тенденцией к снижению. Динамика продукции иммуноглобулинов других классов у больных изучаемых групп достоверно не различалась и характеризовалась стабильно нормальным содержанием IgM и тенденцией к снижению IgG.

Результативность лечения была достоверно более высокой в группе больных, не получавших преднизолон: закрытие полостей распада было достигнуто у $41,2 \pm 8,7\%$, прекращение бактериовыделения — у $93,3 \pm 4,4\%$ больных этой группы, в то время как после лечения преднизолоном эти показатели составили $21,4 \pm 7,3\%$ ($p > 0,5$) и $66,7 \pm 8,3\%$ ($p < 0,05$) соответственно. Следует отметить, что вне зависимости от использования преднизолона, эффективность лечения всех больных с малосимптомными проявлениями туберкулёза была низкой — более 50% больных этой группы были пролечены в стационаре неэффективно.

Из приведенных данных следует, что применение преднизолона в лечении больных с преимущественно

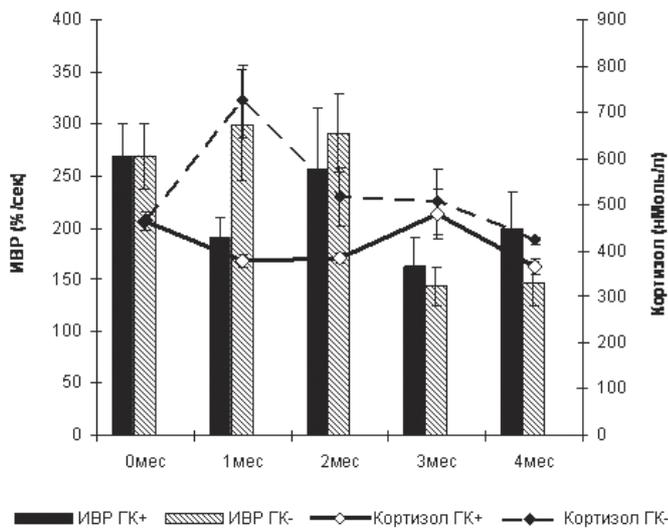


Рис. 1. Динамика концентрации кортизола и величины ИВР в процессе лечения больных с малосимптомным течением туберкулёза, получавших и не получавших преднизолон.

продуктивным типом туберкулёзного воспаления оказывает отрицательное влияние на различные патогенетические механизмы заболевания, что выражается в снижении продукции эндогенных гормонов стресса, длительном угнетении супрессорного звена клеточно-

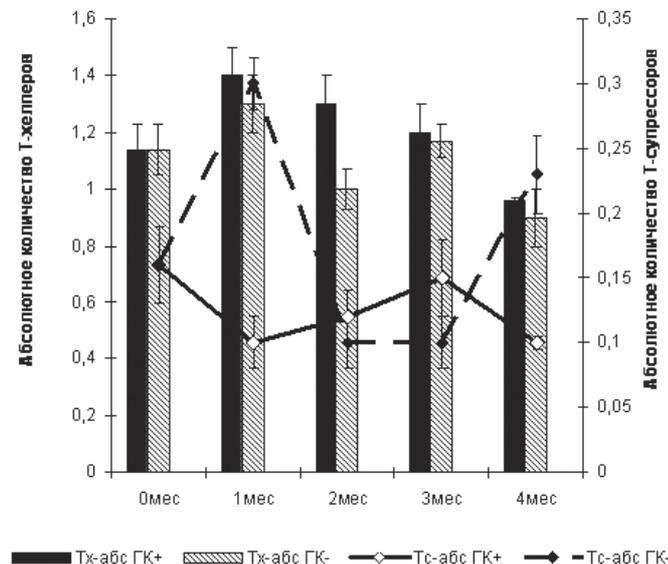


Рис. 2. Динамика абсолютного количества Т-хелперов и Т-супрессоров в процессе лечения больных с малосимптомным течением туберкулёза, получавших и не получавших преднизолон.

го иммунитета и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов, накоплении ЦИК. У больных, не получавших преднизолон, длительно сохранялся достоверно более высокий уровень противовоспалительных гормонов и супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, отмечалось снижение активации гуморального иммунитета, уменьшалась концентрация ЦИК. Очевидно, именно поэтому у больных данной подгруппы результативность лечения была достоверно выше, чем в подгруппе больных, получавших преднизолон, но все же оставалась на относительно низком уровне.

Таким образом, у больных с преимущественно продуктивным типом специфического воспаления выявляется толерантность стресс-реализующих систем к развитию туберкулёзного процесса, по-видимому, обусловленная конституционально. Относительная недостаточность гормонов стресса отражается на снижении противовоспалительного потенциала организма (фагоцитарной активности нейтрофилов и цитокиновой функции макрофагов, в том числе альвеолярных), что способствует формированию распространённых процессов, протекающих на фоне дисбаланса в системе иммунитета. Выявленные патогенетические нарушения усугубляются применением предни-

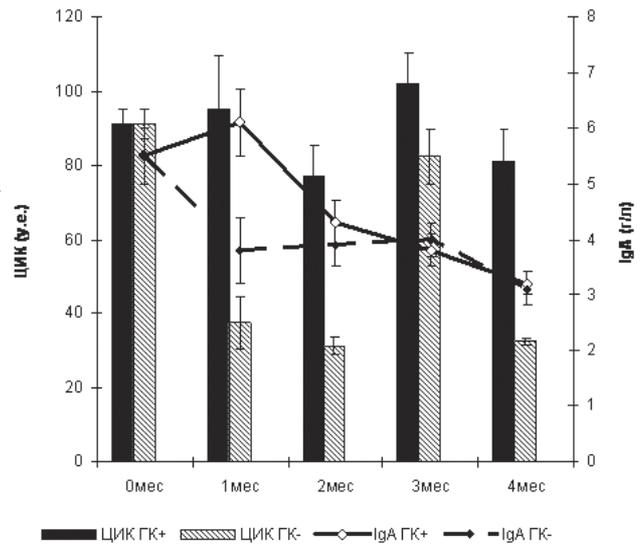


Рис. 3. Динамика уровня ЦИК и концентрации IgA в процессе лечения больных с малосимптомным течением туберкулёза, получавших и не получавших преднизолон.

золона, вызывающим снижение продукции эндогенных глюкокортикоидных гормонов и катехоламинов, еще большее угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов на фоне сохраняющегося иммунного дисбаланса, что приводит к снижению эффективности лечения больных. Без применения преднизолона эффективность лечения повышается, но в небольшой степени. Из этого следует, что попытка коррекции преднизолоном недостаточности глюкокортикоидного звена адапционных систем при малосимптомном течении туберкулёзного процесса неэффективна. По-видимому, толерантность адапционных систем при данной форме туберкулёза является не причиной, а следствием нарушения других защитных механизмов, в частности, дисбаланса в системе иммунитета. Этот вывод дает основание предполагать, что значительное

повышение результативности лечения больных этой группы может быть достигнуто при использовании им-

муномодулирующих препаратов, активирующих цитокиновую продукцию альвеолярными макрофагами.

THE USE OF PREDNISOLONE IN THE TREATMENT OF LESS SYMPTOMATIC COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS

T.P. Filippova, L.S. Vasiljeva
(Irkutsk State Medical University)

In the patients with less symptomatic course of pulmonary tuberculosis (mainly productive type of specific inflammation) tolerance of stress-realizing systems to tuberculous process, decrease of antiinflammatory action, immune disbalance development is revealed, promotes forming the spreading processes. The revealed pathogenetic disturbances are aggravated with the use of prednisolone, which cause decrease of production of endogenic glucocorticoid hormones and catecholamines, decrease of phagocytic activity of neutrophils on the background of lasting immune disbalance, that leads to reliable decrease of efficacy of treatment. One may expect that considerable increase in results of treatment of the patients of this group can be achieved with the use of preparations, which activate cytokin production of alveolar macrophages.

ЛИТЕРАТУРА

1. Басов П.В. Влияние глюкокортикостероидных гормонов на Т-лимфоциты у больных туберкулезом лёгких // Пробл. туберкулеза. — 1989. — № 4. — С.30-33.
2. Беллювский Е.М., Борисов С.Е., Дергаев А.В. и др. Заболеваемость туберкулезом в России: её структура и динамика // Пробл. туберкулеза. — 2003. — № 7. — С.8-11.
3. Васильева Л.С. Закономерности развития и пути коррекции воспалительного процесса при стрессе и активации стресс-лимитирующих систем организма: Автореф. дис....докт. биол. наук. — Иркутск, 1995. — 31 с.
4. Внелёгочный туберкулез: Руководство для врачей / Под ред. проф. А.В.Васильева. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. — 568 с.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов н/Д: Изд-во Ростов, 1979. — 170 с.
6. Турьева И.Г., Наровлянская С.Е., Новосёлова В.П. Типы течения туберкулеза как проявление различных адаптационных реакций организма // Пробл. туберкулеза. — 1988. — № 7. — С.17-21.
7. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. — Л., 1988. — 248 с.
8. Макарова О.А. Стресс-индуцированные нарушения в системе крови и их коррекция медиаторами и метаболитами стресс-лимитирующих систем: Автореф. дис.... канд. биол. наук. — Иркутск, 2003. — 20 с.
9. Мальшев В.В., Петрова В.А., Манухин Б.Н. Изменения уровня эозинофилов, кортикостерона и метаболизма катехоламинов в динамике эмоционально-болевого стресса // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1985. — Т. 99, №3. — С.267-269.
10. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.
11. Межебовский В.Р. Влияние терапии глюкокортикоидами, пирогеналом и лидазой на естественную резистентность больных туберкулезом лёгких. — 1986. — № 2. — С.34-38.
12. Селье Г. Стресс без дистресса. — М.: Прогресс, 1982. — 121 с.
13. Filippova T.P., Vasiljeva L.S., Kochkin A.V. The interconnection between condition of stress-realizing systems of organism and nature of course of pulmonary tuberculosis // The eleventh international symposium of the Japan — Russia medical exchange: Niigata, 2004. — P.389.

© МОСКВИТИНА В.В., НОВИКОВ О.М., ПОЛИКАРПОВ Л.С. — 2006

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ФАКТОРОВ РИСКА У РАБОТНИКОВ УГОЛЬНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

В.В. Москвитина, О.М. Новиков, Л.С. Поликарпов

(Красноярская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Поликарпов)

Резюме. На примере угольной промышленности с разработкой угольных месторождений открытым способом изучено влияние производственных факторов малой интенсивности на распространенность АГ среди рабочих. Установлена более высокая распространенность АГ среди ИТР, операторов, диспетчеров, машинистов, помощников машинистов экскаваторов, в производственной деятельности которых большое значение имеет психоэмоциональная нагрузка, ночные смены, шум, вибрация; показана зависимость распространенности АГ от стажа работы. Отмечено, что избыточную массу тела, гиперхолестеринемия можно считать значимыми факторами риска развития АГ для работников угольной промышленности.

Ключевые слова. Артериальная гипертония, распространенность, угольная промышленность.

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из самых актуальных проблем кардиологии. Это связано с тем, что АГ, во многом обуславливающая высокую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, характеризуется широкой распространенностью и в то же время отсутствием адекватного контроля в масштабе популяции [2].

АГ широко распространена среди трудоспособного населения и давно уже признана производственно обусловленной [4]. Производственные вредности способны вызвать не только профессиональные заболевания, но и влиять на течение общих заболеваний. Установление степени влияния на состояние здоровья работников, в

том числе и на показатели АД, профессиональных факторов малой интенсивности в сочетании с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний является одной из актуальных задач современной медицины.

Цель исследования: изучить влияние производственных факторов малой интенсивности (не превышающих ПДК, ПДУ) в сочетании с другими факторами риска артериальной гипертонии на рабочих угольной промышленности при разработке угольных месторождений открытым способом.

Материалы и методы

Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование

дование популяции мужчин, работников угольной промышленности с разработкой угольных месторождений открытым способом, в возрастной группе от 20 до 59 лет.

В исследовании использованы гигиенические, клинические, лабораторные, инструментальные, социологические и статистические методы.

Гигиеническая оценка уровня воздействия основных неблагоприятных производственных факторов (вибрация, шум) проводилась на основании анализа результатов инструментальных и лабораторных исследований промышленной лаборатории ОАО «Разрез - Бородинский».

В программу исследования входили анализ анамнестических данных с использованием анкет и амбулаторных карт. Измерение АД в положении сидя проводилось по стандартной методике. Наличие АГ оценивали по критериям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [5]. АГ диагностировали, если систолическое АД (САД) составляло 140 мм рт.ст. и более, диастолическое АД (ДАД) – 90 мм рт.ст. и более у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов. Стаж АГ выяснялся из анамнеза и уточнялся по данным медицинской документации. Анализировали распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: курения, употребления алкоголя, психоэмоционального напряжения, гиперхолестеринемии, ожирения, сменного труда, шума, вибрации.

Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ) [8]. За избыточную массу тела принимали значения ИМТ ≥ 29 кг/м². Гиперхолестеринемию (ГХС) диагностировали при уровне общего холестерина выше или равном 6,2 ммоль/л [6].

Курение выясняли по анкетным данным. Уровень психологического напряжения оценивали по опроснику личностной тревожности Спилберга.

Статистический анализ материала проводился с помощью: относительных показателей и критерия t (Фишера-Стьюдента) для их сравнения. Для оценки связей признаков применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Обследованные рабочие были разделены на 5 групп в зависимости от профессиональной деятельности и особенностей воздействия факторов производственной среды. В первую группу (1 – группа ИТР) вошли инженеры, горные мастера, операторы, диспетчеры – 21

машинисты и помощники машинистов экскаваторов – 82 (27,3%) чел., которые большую часть рабочего времени находятся в кабинах экскаваторов, на них оказывает воздействие шум и вибрация. Третья группа (3 – группа водителей) – 57 (19,0%) чел., водители большегрузных машин, автосамосвалов, буровых станков. На работающих этой группы воздействует шум и психоэмоциональное напряжение. Четвертая группа (4 – группа горнорабочих) – 69 (23,0%) чел. – монтеры путей, работа их связана с ремонтом железнодорожных путей, переносом тяжести, воздействием климата. Пятую группу (5 – группа ремонтников) составили ремонтные рабочие, обслуживающие горные машины – слесари, электрослесари, электрогазосварщики – 71 (23,7%) чел., периодически работающие в карьере. Группы 1-я и 2-я имели двухсменный режим труда.

Контингенты работников группировались по возрасту (табл. 1) и стажу (табл. 2).

В каждой из обследованных групп преобладали рабочие в возрасте старше 40 лет, в группе горнорабочих – молодой возраст – 20-29 лет – 42,0%.

В группе машинистов преобладали стажированные (более 20 лет) – 40,2%, в группе горнорабочих – мало стажированные (до 5 лет) – 40,6%, в остальных группах отмечалось относительно равномерное распределение рабочих по стажу.

Артериальная гипертензия выявлена у 128 (42,7%) обследованных рабочих угольного разреза, что выше, чем распространенность АГ среди мужчин 25-64 лет г. Томска (29,6%) и у жителей Сибири в целом (30,0%) [7], чем распространенность АГ в Европейской части России по данным исследования ЭПОХА-АГ (39,7%) [1], но несколько ниже, чем у рабочих нефтяной промышленности (84,6%) [4] и машиностроения (45,4%) [3].

Таблица 1

Возрастная структура рабочих в профессионально-производственных группах

| Возраст, лет | Группы обследованных | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 20-29 | 3 | 14,3 | 4 | 4,9 | 5 | 8,8 | 29 | 42,0 | 17 | 23,9 |
| 30-39 | 3 | 14,3 | 18 | 21,9 | 17 | 29,8 | 16 | 23,2 | 7 | 9,9 |
| 40-49 | 8 | 38,1 | 35 | 42,7 | 20 | 35,1 | 9 | 13,1 | 27 | 38,0 |
| 50-59 | 7 | 33,3 | 25 | 30,5 | 15 | 26,3 | 15 | 21,7 | 20 | 28,2 |
| 20-59 | 21 | 100,0 | 82 | 100,0 | 57 | 100,0 | 69 | 100,0 | 71 | 100,0 |

(7,0%) чел., в производственной деятельности которых большое значение имеет психоэмоциональная нагрузка. Вторую группу (2 – группа машинистов) составили

С целью изучения влияния производственных факторов на распространенность АГ нами рассмотрена распространенность АГ в профессионально-производственных группах (табл. 3).

Таблица 2

Структура работников угольного разреза в профессионально-производственных группах по стажу

| Стаж, лет | Группы обследованных | | | | | | | | | |
|-----------|----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 20-29 | 5 | 23,8 | 7 | 8,6 | 8 | 14,0 | 28 | 40,6 | 18 | 25,4 |
| 30-39 | 5 | 23,8 | 11 | 13,4 | 14 | 24,6 | 24 | 34,8 | 22 | 31,0 |
| 40-49 | 7 | 33,3 | 31 | 37,8 | 21 | 36,8 | 13 | 18,8 | 15 | 21,1 |
| 50-59 | 4 | 19,1 | 33 | 40,2 | 14 | 24,6 | 4 | 5,8 | 16 | 22,5 |
| 20-59 | 21 | 100,0 | 82 | 100,0 | 57 | 100,0 | 69 | 100,0 | 71 | 100,0 |

Распространенность АГ была выше среди группы ИТР и группы машинистов. Статистически значимые различия по распространенности АГ были обнаружены между группой машинистов и группой горнорабочих, между ИТР и группой ремонтников ($p < 0,05$).

Распространенность АГ в зависимости от стажа работы в группах машинистов и водителей возрастала, достигая максимального значения при стаже работы 10 лет и более.

В группах ИТР, горнорабочих, ремонтников распре-

Таблица 3

Распространенность артериальной гипертонии среди работников обследованных групп ($P \pm m$)

| | Группы обследованных | | | | | | | | | | p |
|----|----------------------|------------|------|-----------|------|----------|------|-----------|------|-----------|--------------------------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| АГ | 14 | 66,7±10,3* | 42 | 51,2±5,5* | 25 | 43,9±6,6 | 21 | 30,4±5,5* | 26 | 36,6±5,7* | P1,P5 $p < 0,05$ P2,P4 $p < 0,05$ |
| N | 21 | 100,0 | 82 | 100,0 | 57 | 100,0 | 69 | 100,0 | 71 | 100,0 | |

В связи с наличием статистически значимых различий по возрасту в профессионально-производственных группах мы проанализировали распространенность АГ в этих группах в зависимости от возраста (табл. 4).

деление лиц с АГ было равномерным и не зависело от стажа работы. Статистически значимые различия между группами по распространенности АГ в зависимости от стажа наблюдались в группах машинистов и горнорабочих.

Таблица 4

Распространенность АГ в профессионально-производственных группах в зависимости от возраста ($P \pm m$)

| Возраст, лет | Группы обследованных | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------|-----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|----------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 20-29 | 2 | 14,3±9,4 | 1 | 2,4±2,3 | 1 | 4,0±3,9 | 2 | 9,5±6,4 | 2 | 7,7±5,2 |
| 30-39 | 2 | 14,3±9,4 | 8 | 19,1±6,1 | 6 | 24,0±8,5 | 3 | 14,3±7,6 | 4 | 15,4±7,1 |
| 40-49 | 4 | 28,6±12,1 | 19 | 45,2±7,7 | 10 | 40,0±9,8 | 6 | 28,6±9,9 | 8 | 30,8±9,1 |
| 50-59 | 6 | 42,8±13,2 | 14 | 33,3±7,3 | 8 | 32,0±9,3 | 10 | 47,6±10,9 | 12 | 46,1±9,8 |
| 20-59 | 14 | 100,0 | 42 | 100,0 | 25 | 100,0 | 21 | 100,0 | 26 | 100,0 |

Достоверного различия распространенности АГ в профессионально-производственных группах в зависимости от возраста нами не установлено.

Изучив полученные данные, мы можем предполагать, что воздействие неблагоприятных производственных факторов малой интенсивности (шум, вибрация)

Таблица 5

Распространенность АГ в профессионально-производственных группах в зависимости от стажа ($P \pm m$)

| Стаж, лет | Группы обследованных | | | | | | | | | | p |
|-----------|----------------------|-----------|------|----------|------|----------|------|-----------|------|----------|------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| до 5 | 5 | 35,7±12,8 | 3 | 7,1±4,0 | 1 | 4,0±3,9 | 4 | 19,0±8,6 | 5 | 19,2±7,7 | |
| 5-10 | 2 | 14,3±9,4 | 5 | 11,9±5,0 | 5 | 20,0±8,0 | 9 | 42,9±10,8 | 8 | 30,8±9,1 | |
| 10-20 | 5 | 35,7±12,8 | 15 | 35,7±7,4 | 10 | 40,0±9,8 | 5 | 23,8±9,3 | 7 | 26,9±8,7 | |
| более 20 | 2 | 14,3±9,4 | 19 | 45,3±7,7 | 9 | 36,0±9,6 | 3 | 14,3±7,6 | 6 | 23,1±8,3 | P2,P4 $p < 0,05$ |
| Всего | 14 | 100,0 | 42 | 100,0 | 25 | 100,0 | 21 | 100,0 | 26 | 100,0 | |

Далее мы проанализировали распространенность АГ в зависимости от стажа работы по данной профессии (табл. 5).

на работников угольной промышленности основных профессий – машинистов, помощников машинистов экскаваторов вызывает повышение распространенно-

Таблица 6

Распространенность АГ среди группы машинистов и горнорабочими

| Возрастная структура | Группа машинистов (2) | | | | Горнорабочие (4) | | | |
|----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-----------------------|------|
| | структура обследованных | | распространенность АГ | | структура обследованных | | распространенность АГ | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 20-29 | 4 | 4,9 | 1 | 25,0 | 29 | 42,0 | 2 | 9,5 |
| 30-39 | 18 | 21,9 | 8 | 44,4 | 16 | 23,2 | 3 | 14,3 |
| 40-49 | 35 | 42,7 | 19 | 54,3 | 9 | 13,1 | 6 | 28,6 |
| 50-59 | 25 | 30,5 | 14 | 56,0 | 15 | 21,7 | 10 | 47,6 |
| 20-59 | 82 | 100,0 | 42 | 51,5 | 69 | 100,0 | 21 | 30,4 |

сти АГ. Нами установлена положительная корреляционная связь между уровнем САД и ДАД и стажем.

С целью определения возможного влияния возрастной структуры сравниваемых групп нами проведена прямая стандартизация по возрасту.

При сравнении групп машинистов и горнорабочих в качестве стандарта использована возрастная структура горнорабочих:

$$P2 = 51,5; R_{станд.} = 42,0 \times 25,0 + 44,4 \times 23,2 + 54,3 \times 13,1 + 56,0 \times 21,7 / 100 = 40,1.$$

Различия показателей распространенности сравниваемых групп несколько сгладились, однако остались более высокими в группе машинистов (табл. 6).

которые являются мощными факторами развития поражения артериального русла, вызывая нейрогенную гиперактивацию, сердечно-сосудистое ремоделирование и изменение почечной гемодинамики.

Мы провели обследование рабочих разных профессиональных групп по выявлению традиционных факторов риска, ассоциированных с АГ (табл. 8).

Уровень распространенности табакокурения в группе ремонтников был существенно выше ($p < 0,05$), чем в других группах. Избыточную массу тела чаще имели машинисты. Достоверные различия по распространенности ИМТ получены в сравнении с группой горнорабочих ($p < 0,05$).

Таблица 7

Распространенность АГ среди группы ИТР и ремонтниками

| Возрастная структура | Группа ИТР (1) | | | | Группа ремонтников (5) | | | |
|----------------------|-------------------------|-------|-----------------------|------|-------------------------|-------|-----------------------|------|
| | структура обследованных | | распространенность АГ | | структура обследованных | | распространенность АГ | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 20-29 | 3 | 14,3 | 2 | 66,7 | 17 | 23,9 | 2 | 11,8 |
| 30-39 | 3 | 14,3 | 2 | 66,7 | 7 | 9,9 | 4 | 57,1 |
| 40-49 | 8 | 38,1 | 4 | 50,0 | 27 | 38,0 | 8 | 29,6 |
| 50-59 | 7 | 33,3 | 6 | 85,7 | 20 | 28,2 | 12 | 60,0 |
| 20-59 | 21 | 100,0 | 14 | 66,7 | 71 | 100,0 | 26 | 36,6 |

Примечание: *- стандартизованные по возрасту различия между группой ИТР и группой ремонтников по распространенности АГ достоверны ($p < 0,05$).

Сравнивая, группы ИТР и ремонтников в качестве стандарта использована возрастная структура ремонтников:

$$P1 = 66,7; R_{станд.} = 66,7 \times 23,9 + 66,7 \times 9,9 + 50,0 \times 38,0 + 85,7 \times 28,2 / 100 = 65,7.$$

Показатели распространенности в группе ИТР остались достоверно выше, чем в группе ремонтников (табл. 7).

Для изучения взаимосвязи между развитием АГ и отдельными факторами риска проведен корреляционный анализ. Была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между уровнем САД и ДАД и возрастом ($r = 0,47$; $r = 0,37$ $p < 0,05$), ГХС ($r = 0,42$; $r = 0,45$, $p < 0,05$), ИМТ ($r = 0,47$; $r = 0,56$, $p < 0,05$). Между уровнем АД, курением и стрессом выявлена слабая положительная корреляционная связь. Положительной корреляции

Таблица 8

Распространенность факторов риска в профессионально-производственных группах ($P \pm m$)

| Факторы риска | Группы обследованных | | | | | | | | | | p |
|---------------|----------------------|-----------|------|-----------|------|----------|------|----------|------|-----------|-------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Курение | 5 | 23,8±9,3* | 47 | 57,3±5,5 | 37 | 64,9±6,3 | 43 | 62,3±5,8 | 51 | 71,8±5,3* | P1, P5 $p < 0,05$ |
| Алкоголь | 17 | 81,0±8,6 | 66 | 80,5±4,4 | 46 | 80,7±5,2 | 43 | 62,3±5,8 | 47 | 66,2±5,6 | |
| ГХС | 6 | 28,6±9,9 | 15 | 18,3±4,3 | 8 | 14,0±4,6 | 9 | 13,0±4,0 | 9 | 12,7±4,0 | |
| ИМТ | 6 | 28,6±9,9 | 29 | 35,4±5,3* | 13 | 22,8±5,6 | 6 | 8,7±3,4* | 10 | 14,1±4,1 | P2, P4 $p < 0,05$ |
| стресс | 10 | 47,6±10,9 | 36 | 43,9±5,5 | 28 | 49,1±6,6 | 31 | 44,9±5,9 | 39 | 54,9±5,9 | |
| Всего обслед. | 21 | 100,0 | 82 | 100,0 | 57 | 100,0 | 69 | 100,0 | 71 | 100,0 | |

Примечание: *- статистически значимые различия между профессионально-производственными группами по распространенности факторов риска.

Таким образом, было установлено, что структура групп сравнения не оказывает существенного влияния на величину показателя распространенности, это подчеркивает влияние производственных факторов на распространенность АГ.

По данным ряда авторов, значительная часть населения подвергается воздействию факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как курение, употребление алкоголя, ожирение, гиперхолестеринемия, гиподинамия, стресс. Лица, труд которых сопряжен с профессиональным воздействием таких факторов, как шум, вибрация, ночные смены, могут обладать целым рядом неблагоприятных факторов и состояний,

онной связи с приемом алкоголя и распространенностью АГ нами не получено.

После исключения из исследования лиц с традиционными факторами риска (табакокурение, ГХС, ИМТ, стресс) нами установлено, что число работающих с АГ в разных профессионально-производственных было выше в группе ИТР – 14,3%, на втором месте по распространенности была группа машинистов – 6,1%, третья – водители – 5,3%, четвертое – горнорабочие – 4,3%, наименьшей была распространенность в группе ремонтников – 1,4% (рис. 1). Статистически значимых различий между группами не отмечено.

Таким образом, установлено, что длительное воздей-

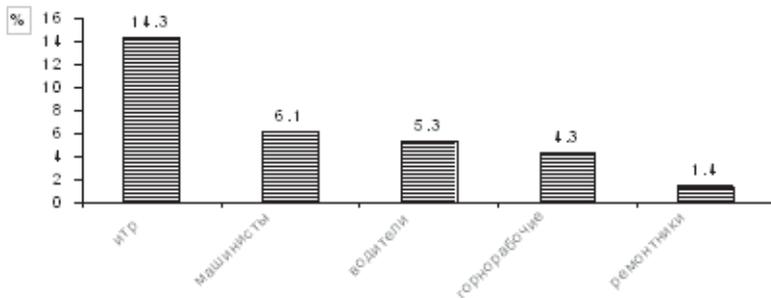


Рис. 1. Распространенность АГ в профессионально-производственных группах после исключения традиционных факторов риска АГ.

ствие комплекса основных неблагоприятных производственных факторов малой интенсивности (вибрация, шум, повышенная эмоциональная нагрузка) на работников угольной промышленности вызывает повышение производственно обусловленной распространенности артериальной гипертензии. Показано, что распространенность АГ зависит от стажа работы и возраста. Избыточную массу тела, гиперхолестеринемию можно считать значимыми факторами риска развития артериальной гипертензии для работников угольной промышленности.

PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTONY AND RISK FACTORS IN WORKERS OF COAL INDUSTRY

V.V. Moskvitina, O.M. Novikov, L.S. Polikarpov
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

By the example of coal industry (open-cast mining), we studied the influence of production factors on prevalence of arterial hypertension among workers. The high prevalence of hypertension was determined among engineers, operators, dispatchers, machinists, assistants of excavator machinists. Activity of these people connects with psychoemotional loads, night shifts, noise, vibration. The correlation between arterial hypertension and standing was revealed. There was defined, that overweight, hypercholesterolemia are risk factors for arterial hypertension development in workers of coal industry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность артериальной гипертензии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. // Кардиология. — 2004. — С.50-53.
2. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертензии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // Рос.мед.журн. — 1997. — № 9. — С.571-576.
3. Захарьева С.В., Пасечная Н.А. Факторы риска развития артериальной гипертензии у работников машиностроения // Медицина труда и промышленная экология. ? 2006. — № 1. — С.15-20.
4. Пенкнович А.А., Каляганов П.И. // Материалы I Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». — 2002. — С.229-231.
5. Тепляков А.Г. Первичная артериальная гипертензия. — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 2003. — 380 с.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2004).
7. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Первый доклад экспертов научного общества по изучению Артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ I) // Клинич. фармакол. и терапия. — 2000. - № 3. — С.5-30.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. — 2002. — № 1. — С.7-10.

© КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., ТЮРЮМИНА Е.Э., ГАЛЕЕВ Ю.М., ПОПОВ М.В. — 2006

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ И ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ

Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, Е.Э. Тюрюмина, Ю.М. Галеев, М.В. Попов

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Ф.И. Белялов, Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Проведена комплексная и сравнительная оценка функциональных изменений в гепатобилиарной зоне у больных с заболеваниями желчевыводящих путей (ЖВП) по данным ультрасонографии и динамической сцинтиграфии. В результате выявлены нарушения поглотительно-выделительной функции печени у больных дисфункцией желчного пузыря, хроническим некалькулезным холециститом, хроническим калькулезным холециститом и у больных после перенесенной холецистэктомии. Воспаление в стенке желчного пузыря способствует снижению абсорбционной, концентрированной и эвакуаторной функций желчного пузыря у больных с заболеваниями ЖВП.

Ключевые слова. Динамическая холесцинтиграфия, ультрасонография желчного пузыря, поглотительно-выделительная функция печени, абсорбционная, концентрированная и сократительная функции желчного пузыря, заболевания желчевыводящих путей, хронический некалькулезный холецистит, хронический калькулезный холецистит, дисфункция желчного пузыря.

Болезни желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (дисфункция, холецистит, желчнокаменная болезнь) являются одними из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Ранняя диагности-

ка и лечение патологии желчевыводящей системы имеет большое клиническое значение из-за трансформации функциональных нарушений в желчевыводящей системе в органическую патологию. Показано, что

пусковым моментом различных заболеваний гепатобилиарной зоны может быть нарушение абсорбционно-концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря [2,4,7]. В настоящее время динамическая гамма-сцинтиграфия (ДСГ) считается одним из наиболее специфичных и чувствительных способов оценки функционального состояния печеночной паренхимы, а также скорости желчевыделения. С помощью этого метода изучают поглотительно-выделительную функцию печени, абсорбционную, концентрационную и моторно-эвакуаторную функции желчного пузыря [10,11].

Ультрасонографическое исследование (УЗИ) желчного пузыря позволяет оценить его размеры, деформации, содержимое, толщину, уплотнение, наличие слоистости стенки желчного пузыря [1,3]. Работы, посвященные сопоставлению эхографической картины с данными гепатобилисцинтиграфии при билиарной патологии, единичные и в основном касаются изменений в печени. Показано, что причиной неравномерной экзогенной структуры печени является наличие холестаза, развитие которого связано с особенностями клинического течения хронического холецистита и развитием холестатического гепатита [1]. В то же время отсутствуют работы, оценивающие в сравнительном аспекте, изменения в желчном пузыре по данным УЗИ и ДСГ.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось выявление взаимоотношений между состоянием стенки желчного пузыря и накопительно-выделительной функции печени и желчного пузыря и их влияние на внутрипросветное содержимое желчного пузыря.

Материалы и методы

Было обследовано 88 больных с заболеваниями желчевыводящей системы: 13 – с дисфункцией желчного пузыря по гипомоторному типу (ДЖП), 45 – с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), 19 – с хроническим калькулезным холециститом в стадии обострения (ХКХ), 11 больных после перенесенной холецистэктомии, а также 2 группы клинического сравнения (ГКС) 1 (ГКС-1 для ультразвукового исследования гепатобилиарной зоны – 30 практически здоровых лиц и ГКС-2 для динамической гепатобилисцинтиграфии – 12).

Средний возраст больных составил $55,6 \pm 2,9$ лет, мужчин – 30, женщин – 58. Длительность заболевания у всех больных была свыше 5 лет. Больные предъявляли жалобы на тяжесть (24%), боли приступообразного (10%) или ноющего характера (49%) в правом подреберье, тошноту (25%), изжогу (22%), рвоту (3%), горечь во рту (35%), запоры (33%). При физикальном обследовании определялась болезненность в правом подреберье (80%), симптомы были положительны: Керра – в 57%, Василенко – в 49%, Орнтера – в 29%, болезненность в зоне Шоффара определялась в 10% случаев, в зоне Губергрица – в 30%, в точке Мейо-Робсона – в 17%, в точке Губергрица – в 19% случаев.

Диагнозы заболеваний были поставлены в соответствии: дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу – Римскими критериями II (1999 г.), ХНХ и ХКХ – с рекомендациями, изложенными в «Стандартах (Протоколах) диагностики и лечения болезней органов пищеварения», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 17.04.1998 г. № 125, пересмотренными и дополненными в 2002 г.

Кроме обычного клинико-лабораторного и инструментального обследования – общего и биохимического анализов крови (содержание сахара, билирубина и общего белка, активность трансаминаз, тимоловая проба), проводили УЗИ и динамическую сцинтиграфию печени и желчевыводящих путей (ДСГ). УЗИ печени, желчного пузыря и поджелудочной железы проводили на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе Aloka PND 4000 (с использованием секторных датчиков с углом сканирования 1150) с мультисекторным датчиком 2,5–6,5 МГц в лабора-

тории «Диагностического изображения в хирургии» НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. Исследование желчного пузыря включало определение длины ($D_{\text{ЖП}}$), диаметра ($d_{\text{ЖП}}$), толщины стенки ($TC_{\text{ЖП}}$) и объема желчного пузыря ($V_{\text{ЖП}}$).

ДСГ с радиофармпрепаратом (РФП) «Бромезида, ^{99m}Tc » активностью 1 мСi (37 MBq) выполняли в лаборатории радионуклидной диагностики Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН (НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН) (зав. – к.м.н. Ю.М. Галеев) на гамма-камере «Multispect II» (Siemens, Германия). Регистровали: Т-макс. печени – время (мин) максимального накопления препарата в печени, $T_{1/2}$ печени – время (мин) полувыведения РФП полигональными клетками печени, Т-нач. желчного пузыря – время (мин) начала поступления препарата в желчный пузырь, Т-макс. желчного пузыря – время (мин) максимального наполнения желчного пузыря, $T_{1/2}$ желчного пузыря – время (мин) полувыведения РФП из желчного пузыря, Т киш. – время (мин) начала поступления препарата в кишечник. Также рассчитывали эвакуаторную функцию в процентах.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию u-Манна-Уитни.

Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

У больных ДЖП объем желчного пузыря был увеличен на 40% ($p < 0,005$) по сравнению с ГКС. У 8% больных ДЖП определялся минимальный уровень осадочных структур в просвете ЖП.

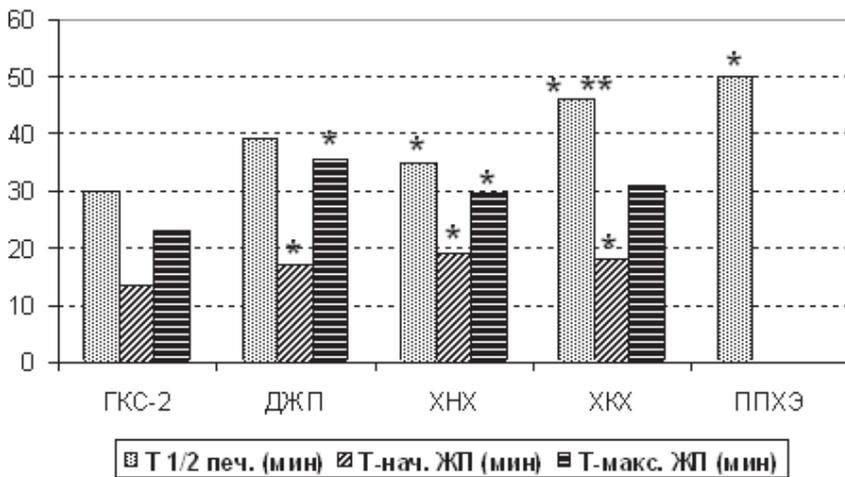
В группе больных ХНХ объем желчного пузыря был увеличен на 34% ($p < 0,05$). Содержимое желчного пузыря было изменено у 1/3 больных ХНХ в виде небольшого уровня осадочных структур, неоднородного содержимого, билиарного сладжа различного характера: облаковидного, преципитирующего, рассеянного, замазкообразной желчи, взвеси микролитов. У 62% больных ХНХ, имеющих измененное содержимое ЖП, толщина стенки ЖП была 5 мм и более. У 17% больных ХКХ помимо желчных камней выявляли наличие билиарного сладжа, замазкообразную желчь и неоднородное содержимое.

У больных ХНХ толщина стенки желчного пузыря была увеличена в 2 раза, ХКХ в 1,5 раза ($p < 0,05$). В группе больных ХКХ уменьшение толщины стенки желчного пузыря по отношению к больным ХНХ, возможно, обусловлено развитием атрофии слизистой и склероза в стенке желчного пузыря.

Поглотительная функция печени была нарушена более чем в 70% случаев у больных ДЖП, ХНХ, ХКХ и более 80% – больных ППХЭ (рис. 1).

Выделительная функция печени была нарушена в 69% случаев как у больных ДЖП, так и больных ХНХ, в 89% – у больных ХКХ и в 82% – у больных ППХЭ. Время полувыведения РФП гепатоцитами было значимо больше в группе больных ХКХ по сравнению с ХНХ ($p < 0,05$).

Снижение выделительной функции гепатоцитов и замедление внутривнутрипеченочного тока печеночной желчи характерно для хронического «мягкого» внутривнутрипеченочного холестаза, который сопровождается уменьшением объема секреции печеночной желчи, повышением концентрации липидов и протеинов в печеночной желчи [5,8,12]. По-видимому, формирование хронического «мягкого» внутривнутрипеченочного холестаза начинается уже у больных ДЖП, достигая своего пика у больных ППХЭ.



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с ГКС-2; ** - различия достоверны между группами ХНХ и ХКХ.

Рис. 1. Характеристика накопительно-выделительной функции печени и желчного пузыря у больных с заболеваниями желчевыводящих путей по данным динамической гаммасцинтиграфии (Т_{1/2} печени; Т-нач. желчного пузыря; Т-макс. желчного пузыря). ГКС-2 - группа клинического сравнения 2; ДЖП - группа больных дисфункцией желчного пузыря; ХНХ - группа больных хроническим некалькулезным холециститом; ХКХ - группа больных хроническим калькулезным холециститом; ППХЭ - группа больных после перенесенной холецистэктомии.

Нарушения абсорбционной функции желчного пузыря выявлены более чем у 60% больных с ДЖП, ХНХ и ХКХ.

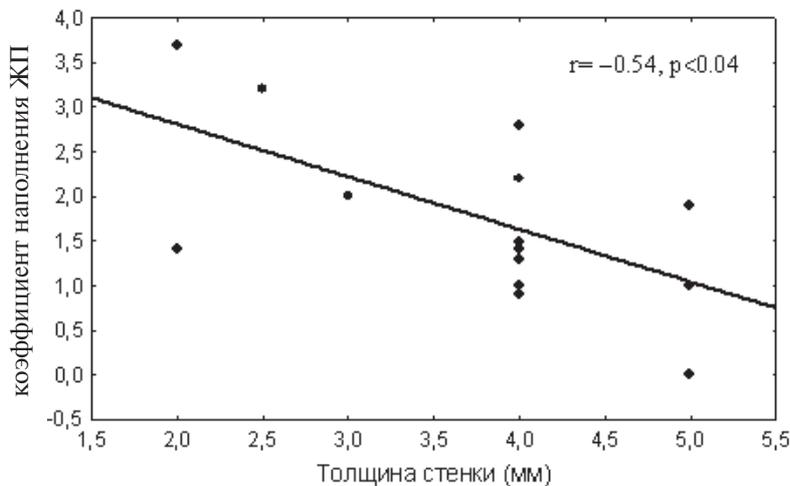


Рис. 2. Отрицательная взаимосвязь между коэффициентом наполнения желчного пузыря (К-нап. ЖП) и толщиной стенки желчного пузыря у больных с заболеваниями ЖВП.

В общей группе больных ДЖП, ХНХ и ХКХ коэффициент наполнения желчного пузыря отрицательно коррелировал с толщиной стенки ЖП ($r_s = -0,54, p < 0,05$) (рис. 2). Это свидетельствует, что концентрационная функция снижается при увеличении толщины стенки ЖП, то есть при увеличении степени выраженности воспалительного процесса.

При ХНХ увеличение длины ЖП сопровождалось снижением абсорбционной (Т-нач. ЖП) и концентрационной (Т-макс. ЖП) функции ЖП ($r_s = +0,35, p < 0,05$ и $r_s = +0,37, p < 0,04$, соответственно). Увеличение объема ЖП также способствовало уменьшению абсорбционной (Т-нач. ЖП) функции ЖП ($r_s = +0,36, p < 0,04$).

У больных ХКХ Т-нач. ЖП отрицательно коррелировала с толщиной стенки ЖП ($r_s = -0,71, p < 0,05, n = 9$),

т.е. при увеличении степени выраженности воспаления снижается абсорбционная функция ЖП. Степень выраженности воспаления в стенке желчного пузыря, наличие атрофии слизистой и выраженности склероза в стенке желчного пузыря могут являться основными факторами, способствующими снижению абсорбционной, концентрационной, эвакуаторной функций и повышению секреторной функции желчного пузыря у больных ХКХ.

Обнаружено снижение выделительной функции желчного пузыря более чем у 50% больных с ХКХ, ХНХ и 100% ДЖП желчного пузыря (рис. 4).

У больных ХНХ снижение эвакуаторной функции ЖП коррелировало с увеличением толщины стенки ЖП ($r_s = -0,41, p < 0,05$) (рис. 3).

Учитывая, что скорость поступления РФП с печеночной желчью в желчный пузырь обусловлено скоростью абсорбции воды слизистой желчного пузыря, увеличение Т-нач. ЖП у больных ДЖП может быть связано с уменьшением скорости абсорбции воды слизистой желчного пузыря.

Снижение абсорбционной функции желчного пузыря способствует уменьшению концентрационной функции желчного пузыря и, как следствие, уменьшению концентрации общих желчных кислот в пузырной желчи. Снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря может сопровождаться уменьшением стабильности коллоидного состояния пузырной желчи и преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина. Это согласуется с данными УЗИ ЖП у больных ДЖП, где у 8% выявлен минимальный уровень осадочных структур.

Снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря свидетельствует о формировании хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза в желчном пузыре (снижение накопительно-выделительной функции желчного пузыря) у больных ДЖП.

Уменьшение поступления печеночной желчи в желчный пузырь повышает ее выделение в двенадцатиперстную кишку, увеличивая тем самым количество циклов пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, и стимулирует образование гидрофобной гепатотоксичной ДХК [6], что в свою очередь снижает желчно-кислотно-зависимый тип секреции печеночной желчи и стимулирует формирование хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза [9].

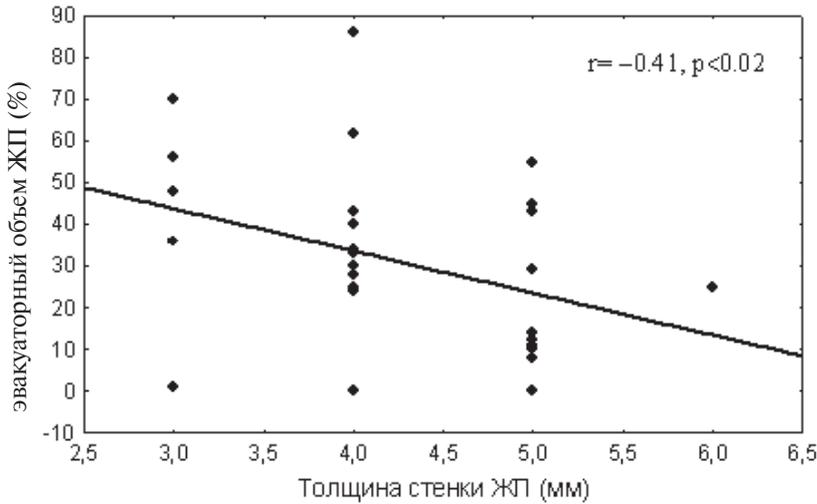
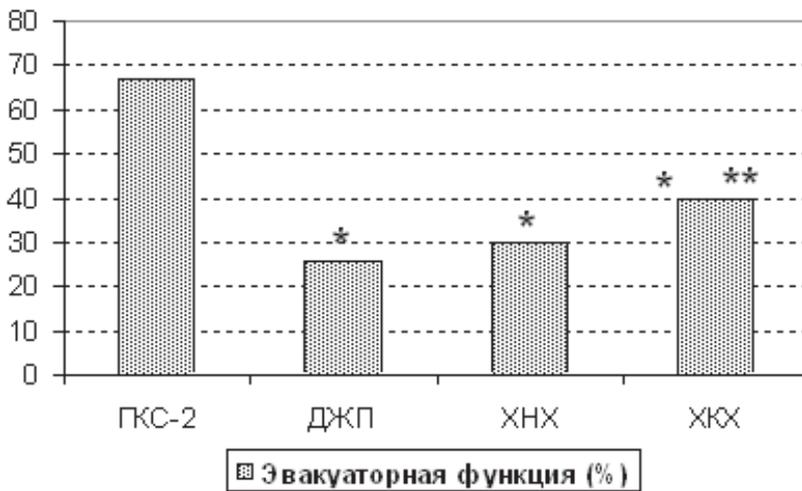


Рис. 3. Отрицательная взаимосвязь между эвакуаторным объемом желчного пузыря (%) и толщиной стенки желчного пузыря у больных ХНХ.

У больных с заболеваниями ЖВП наблюдается нарушение выделительной функции печени, что свидетельствует о наличии хронического «мягкого» внутри-

повышения секреторной функции желчного пузыря и формирования хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза у больных с заболеваниями ЖВП.



Примечание: * - различия достоверны по сравнению с ГКС-2; ** - различия достоверны между группами ХНХ и ХКХ.

Рис. 4. Характеристика выделительной функции желчного пузыря у больных с заболеваниями желчевыводящих путей по данным динамической гаммасцинтиграфии.

ГКС-2 - группа клинического сравнения 2; ДЖП - группа больных дисфункцией желчного пузыря; ХНХ - группа больных хроническим некалькулезным холециститом;

ХКХ - группа больных хроническим калькулезным холециститом; ППХЭ - группа больных после перенесенной холецистэктомии.

печеночного холестаза. Холецистэктомия не улучшает поглотительно-выделительную функцию печени и не влияет на сформированный хронический «мягкий» внутрипеченочный холестаза.

Таким образом, более чем в 50% случаев при дисфункции желчного пузыря, хронических некалькулезном и калькулезном холециститах наблюдается нарушение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря, что свидетельствует о наличии хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза. Наличие воспаления в стенке желчного пузыря у больных ХНХ может являться основным фактором снижения абсорбционной, концентрационной, эвакуаторной функций и

При заболеваниях ЖВП с возрастом снижаются поглотительная функция печени (Т-макс. печени) ($r_s = +0,24, p < 0,02$), абсорбционная функция ЖП (Т-нач. ЖП) ($r_s = +0,27, p < 0,05$). Возможно, с этим связано более частое образование камней в желчном пузыре у лиц среднего и пожилого возраста.

Таким образом, уменьшение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря у больных с заболеваниями ЖВП свидетельствует о наличии хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза; снижение поглотительно-выделительной функций печени у больных с заболеваниями ЖВП показывает наличие хронического «мягкого» внутрипеченочного холестаза. Воспаление в стенке желчного пузыря способствует снижению абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря у больных с заболеваниями ЖВП.

COMPARATIVE STUDY OF THE FUNCTIONAL CHANGES OF HEPATO-BILIARY SYSTEM IN THE PATIENTS WITH BILIARY DISEASES ACCORDING TO THE ULTRASONOGRAPHY AND CHOLESCINTIGRAPHY

N.M. Kozlova, J.L. Turumin, H.E. Turumina, Y.M. Galeev, M.V. Popov

(Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery ESSC SB RAMS)

The complex and comparative estimation of the functional changes of hepato-biliary system in the patients with biliary diseases according to the ultrasonography and dynamic radionuclide scintigraphy revealed the following results: disorders of absorption and elimination functions of hepatocytes in the patients with chronic calculous cholecystitis, with chronic acalculous cholecystitis, with hypomotor dysfunction of gallbladder and in patients after cholecystectomy. The inflammation in gallbladder promotes disorders of absorption, concentration and evacuation functions of the gallbladder in the patients with biliary diseases.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зубовский Г.А.* Лучевая и ультразвуковая диагностика заболеваний печени и желчных путей. — М.: Медицина, 1988. — 240 с.
2. *Ильченко А.А.* Желчнокаменная болезнь. — М.: Анахарсис, 2004. — 200 с.
3. *Митьков В.В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М: Видар, 1996. — Т.1. — 336 с.
4. *Тюрюмин Я.Л.* Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: Дисс. ...д-ра мед. наук. — Иркутск, 2000. — 258 с.
5. *Arias I.M.* Cyclosporin, the biology of the bile canaliculus, and cholestasis // *Gastroenterology*. — 1993. — Vol. 104. — P.1558-1560.
6. *Carey M.C., Duane W.C.* Enterohepatic circulation // *The Liver, Biology and Pathobiology*: Ed. I. M. Arias, J.L. Boyer, N. Fausto et al. 3rd ed. — New York: Raven Press, 1994. — P.719-767.
7. *Dowling R.H.* Review: pathogenesis of gallstones // *Aliment Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 14 (Suppl. 8). — P.39-47.
8. *Dann A.T., Kenyon A.P., Seed P.T. et al.* Glutathione s-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 40, № 6. — P.1406-1414.
9. *Honda A., Yoshida T., Tanaka N. et al.* Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease // *J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P.61-66.
10. *Krishnamurthy G.T.* Constancy and variability of gallbladder ejection fraction: impact on diagnosis and therapy // *J. Nucl. Med.* — 2005. — Vol. 45, № 11. — P.1872-1877.
11. *Krishnamurthy G.T.* Hepatic bile entry into and transit pattern within the gallbladder lumen: a new quantitative cholecintigraphic technique for measurement of its concentration function // *J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 43, № 7. — P.901-908.
12. *Meier P.J.* Regulation of bile acid carrier expression in normal and diseased liver // *Bile Acids in Hepatobiliary Diseases: Basic Research and Clinical Application*: Ed. G. Paumgartner, A. Stiehl, W. Gerok. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. P.95-103.
13. *Trauner M.* Bile Salt Transporters: Molecular Characterization, Function, and Regulation // *Physiol. Rev.* — 2003. — Vol. 83. — P.633-671.

© КУЗНЕЦОВ С.Р. — 2007

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ УКОРОЧЕННЫХ КУРСОВ ОБЩИХ УГЛЕКИСЛЫХ ВАНН И ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И АРИТМИЮ БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С.Р. Кузнецов

(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)

Резюме. Проведено обследование 107 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией 2 функционального класса (ФК) с желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией в сочетании с гипертонической болезнью 2 степени по классификации ВОЗ в условиях санатория. Больные получали лечение общими искусственными углекислыми ваннами в сочетании с физическими тренировками на велоэргометре или лечебной гимнастикой. Состояние физической работоспособности оценивалось с помощью спироэргометрии, велоэргометрии; влияние физических факторов на нарушения ритма и ишемию миокарда — мониторингования ЭКГ по Холтеру. Доказано, что общие углекислые ванны в сочетании с физическими тренировками на велоэргометре оказывают достоверно одинаковое повышение непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с ИБС и гипертонической болезнью при укороченных (14 дней) и обычных (21 день) курсах санаторного лечения.

Ключевые слова. Углекислые ванны, физические тренировки, укороченные курсы санаторного лечения, физическая работоспособность, нарушение ритма, стабильная стенокардия, гипертоническая болезнь.

Немедикаментозные методы приобретают все большее значение в реабилитации больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Недостаточно исследованы возможности применения укороченных курсов бальнеотерапии, преформированных физических факторов комбинированной физиотерапии у больных сочетанной патологией стабильной стенокардии и гипертонической болезнью с нарушениями сердечного ритма. Настоящая работа является частью многоцентровых исследований по проблеме применения бальнеотерапии, гидрокинезотерапии и физических тренировок, в том числе укороченными курсами в восстановительном лечении у больных сочетанной патологией ишемической болезни сердца и гипертонической болезнью с нарушениями ритма [1-10]. Эти исследования позволили выявить некоторые особенности влияния различных бальнеофакторов на ИБС и определить дифференцированные подходы к их назначению. Вместе с тем, до сих пор остаются мало исследованными вопросы комбинированного применения укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок у больных сочетанной патологией стабильной стенокардии и гипертонической бо-

лезнью с нарушениями ритма, особенно в условиях пригородного санатория.

Целью настоящего исследования является изучение влияния комбинированного применения укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре на физическую работоспособность и нарушения ритма у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени по классификации ВОЗ в условиях пригородного санатория.

Материалы и методы

Обследовано 107 больных ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК по Канадской классификации в сочетании с гипертонической болезнью 2 степени по классификации ВОЗ. Средний возраст больных 50±3 года.

Больные были разделены на 3 равноценные группы, сопоставимые по основным клиническим показателям.

Первая группа — 37 больных ИБС, получавших курс общих искусственных углекислых ванн с концентрацией углекислоты 1,2 г/л и физических тренировок на велоэргометре (2 дня подряд, день отдыха). Курс лечения 14 дней. Вторая группа — 38 больных ИБС, получавших курс общих искусственных углекислых ванн с концентрацией углекислоты 1,2 г/л и физических тренировок на велоэргометре (2 дня подряд, день отдыха). Курс лечения 21 день. Третья — 32 больных ИБС, получавших курс общих искусственных углекислых ванн с концентрацией углекислоты

1,2 г/л и лечебной гимнастики (2 дня подряд, день отдыха). Курс лечения 21 день. Лечение осуществлялось в пригородном санатории «Магистраль» г. Красноярск. Физические факторы назначались со второго дня пребывания больных в санатории. Больные ИБС первой группы получали по 9 ванн и физических тренировок. Во второй и третьей группе – по 12 соответственно.

До и после лечения больным ИБС всех трех групп проводили спиривелоэргометрическое исследование (аппараты ВЭ-02, Мингограф – 34, Спироли-2).

На высоте физической нагрузки определяли потребление кислорода на 1 кг массы тела, частное отдыха, двойное произведение (пульс x давление). Амбулаторное мониторирование ЭКГ осуществлялось с помощью комплекса «Хьюлет-Паккард». До и после лечения записывали ЭКГ на магнитную ленту в отведениях V2 и V5 в течение 24 часов. Определяли за 24 часа следующие показатели: среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну (1971); среднее число наджелудочковых экстрасистол, среднее число эпизодов болевой (БИМ) и «немой» (НИМ) ишемии миокарда, общую длительность БИМ, НИМ (мин.), среднюю длительность 1 эпизода БИМ, НИМ (мин.). Исследование рандомизированное, контролируемое. Медикаментозное лечение в группах больных ИБС осуществлялось β-блокаторами, антагонистами кальция, нитратами, амиодароном, моноприлом.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась на персональном компьютере «Intel Pentium II». Достоверность различий анализировали с помощью критерия Стьюдента для связанных и несвязанных выборок в доверительном интервале более 95%, при нормальном распределении вариационного ряда. Для связи признаков применяли корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции (r). Достоверность коэффициентов корреляции и их различий принимали при $r < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группах больных ИБС до лечения достоверной разницы в величине показателей физической работоспособности не отмечалось (табл. 1). Следовательно, уровень физической работоспособности и коронарного резерва сердца у больных ИБС 1-3 групп существенно не различался. После курса лечения показатели физической работоспособности больных ИБС всех трех

до лечения у больных ИБС 1-3 группы среднее число желудочковых и наджелудочковых аритмий достоверно не различалось. После курса лечения достоверно уменьшилось в 1 группе больных ИБС среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну на 82,1%, наджелудочковых экстрасистол – на 91,0%. Во 2 группе больных ИБС после курса лечения достоверно уменьшилось среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну на 81,3%, наджелудочковых экстрасистол – на 91,8%. В 3 группе больных ИБС после курса лечения достоверно уменьшилось среднее число желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну на 63,5%, наджелудочковых экстрасистол – на 80,7%. Уменьшение среднего числа желудочковых аритмий 1-3 класса по Б. Лауну, наджелудочковых экстрасистол после курса лечения в 1 и 2 группах больных ИБС достоверно не различались и были большими, чем в 3.

Следовательно, комбинированное применение укороченных курсов (14 дней) и обычных курсов (21 день) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре оказывает достоверно одинаковое тренирующее и антиаритмическое воздействие у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 стадии с нарушениями ритма.

В 1-3 группах больных ИБС до лечения достоверных различий показателей, характеризующих БИМ и НИМ, не отмечалось. После курса лечения у больных ИБС 1 группы достоверно уменьшилось: среднее количество эпизодов БИМ – на 82,1%, средняя длительность 1 эпизода БИМ – на 51,2%, общая длительность БИМ – на 56,7%, среднее количество эпизодов НИМ – на 72,3%, средняя длительность 1 эпизода НИМ – на 50,0%, общая длительность НИМ – на 73,2%. Во 2 груп-

Таблица 1

Показатели физической работоспособности у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью на пороговой нагрузке до и после лечения углекислыми ваннами и физическими тренировками

| Показатели физической работоспособности | Группы больных | Средние величины показателей (M+m) и достоверность различий | | | | |
|--|----------------|---|------------|--------|------------------|--------|
| | | до лечения | после | p | p | |
| | | | | | до лечения | после |
| Мощность пороговой нагрузки (Вт) | 1 | 104,2±1,2 | 128,8±0,8 | <0,001 | $p_{1,2} > 0,05$ | >0,05 |
| | 2 | 103,8±1,0 | 129,2±0,4 | <0,001 | $p_{1,3} > 0,05$ | <0,001 |
| | 3 | 102,7±1,3 | 117,3±0,4 | <0,001 | $p_{2,3} > 0,05$ | <0,001 |
| Частное отдыха (ед.) | 1 | 2,10±0,04 | 2,55±0,01 | <0,001 | $p_{1,2} > 0,05$ | >0,05 |
| | 2 | 2,21±0,03 | 2,58±0,01 | <0,001 | $p_{1,3} > 0,05$ | <0,001 |
| | 3 | 2,15±0,03 | 2,35±0,01 | <0,001 | $p_{2,3} > 0,05$ | <0,001 |
| Потребление кислорода на 1 кг массы тела (мл/мин/кг) | 1 | 205,7±2,2 | 262,2±1,1 | <0,001 | $p_{1,2} > 0,05$ | >0,05 |
| | 2 | 205,7±1,3 | 263,2±1,1 | <0,001 | $p_{1,3} > 0,05$ | <0,001 |
| | 3 | 204,3±1,2 | 234,2±1,4 | <0,001 | $p_{2,3} > 0,05$ | <0,001 |
| Двойное произведение (ед.) | 1 | 19,12±0,13 | 23,20±0,16 | <0,001 | $p_{1,2} > 0,05$ | >0,05 |
| | 2 | 19,14±0,10 | 23,43±0,11 | <0,001 | $p_{1,3} > 0,05$ | <0,001 |
| | 3 | 19,12±0,16 | 21,18±0,11 | <0,001 | $p_{2,3} > 0,05$ | <0,001 |

групп возросли: достоверно увеличилась мощность пороговой нагрузки, частное отдыха, потребление кислорода на 1 кг массы тела, двойное произведение. Причем у больных 1 и 2 группы показатели физической работоспособности после лечения достоверно не различались, и были большими, чем в 3.

По данным амбулаторного мониторирования ЭКГ,

после курса лечения достоверно уменьшилось среднее число эпизодов БИМ на 82,3%, средняя длительность 1 эпизода БИМ – на 50,6%, общая длительность БИМ – на 56,3%, среднее количество эпизодов НИМ – на 72,3%, средняя длительность 1 эпизода НИМ – на 53,5%, общая длительность НИМ – на 73,6%. В 3 группе больных ИБС после курса лечения

достоверно уменьшилось среднее число эпизодов БИМ на 72,0%, средняя длительность 1 эпизода БИМ – на 23,8%, общая длительность БИМ – на 37,7%, среднее количество эпизодов НИМ – на 51,8%, средняя длительность 1 эпизода НИМ – на 19,5%, общая длительность НИМ – на 63,3%. В 1 и 2 группах больных ИБС уменьшение показателей БИМ и НИМ после курса лечения достоверно не отличались и были достоверно большими, чем в 3. Следовательно, комбинированное применение укороченных курсов (14 дней) и обычных курсов (21 день) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре оказывает достоверно одинаковое влияние на БИМ и НИМ (50,0–82,1%) и (50,6–82,3%) соответственно у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 стадии с нарушениями ритма.

Установлено, что у больных ИБС 1 и 2 группы антиаритмическое влияние коррелировало с уменьшением ишемии миокарда. Так, коэффициент корреляции (r) между средним количеством желудочковых аритмий 1–3 класса по Б. Лауну за 24 часа составил в 1 группе – +0,62, во 2 – +0,64, между средним количеством эпизодов НИМ и средним количеством желудочковых аритмий 1–3 класса по Б. Лауну – +0,63 и +0,66 соответственно. Можно полагать, что антиаритмическое влияние комбинированного применения укороченных курсов (14 дней) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени с нарушениями ритма во многом обусловлено уменьшением ишемии миокарда.

Оценивая результаты лечения больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени с желудочковыми аритмиями 1–3 класса по Б. Лауну, наджелудочковой экстрасистолией следует сказать, что комбинированное применение укороченных курсов (14 дней) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре существенно улучшает клиническое течение заболевания. При этом отмечается исчезновение или урежение периодов стенокардии, уменьшение ощущений перебоев в работе сердца в покое и при физических нагрузках, снижение систолического и диастолического АД. Переносимость лечения была хорошей, приступы стенокардии во время процедур и после них не отмечались. У 35 (94,6%) больных ИБС 1 группы, у 36 (94,7%) больных ИБС 2 группы после курса лечения отмечалось повышение физической работоспособности и коронарного резерва сердца. У 2 (5,4%) больных ИБС 1 группы, у 2 (5,3%) – 2 группы показатели физи-

ческой работоспособности снизились, т. е. происходило снижение уровня их физической работоспособности и коронарного резерва сердца.

Установлено, что у больных ИБС 1 и 2 группы со снижением уровня физической работоспособности, при пробе с физической нагрузкой обнаружена ишемия миокарда, которая не наблюдалась до лечения. При амбулаторном мониторинге ЭКГ после лечения у данных больных общая длительность болевой и «немой» ишемии миокарда увеличилась, что указывает на ухудшение коронарного кровообращения. При мониторинге ЭКГ после лечения у данных больных регистрировались желудочковые аритмии 4а класса по Б. Лауну. Надо отметить, что у этих больных до лечения желудочковые аритмии 4а класса по Б. Лауну выявлялись, но после курса антиаритмической терапии (амиодарон) они исчезли и больные включились в лечение.

Следовательно, комбинированное применение укороченных курсов (14 дней) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре противопоставлено больным сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени с желудочковыми аритмиями 4а класса по Б. Лауну.

Таким образом, комбинированное применение укороченных курсов (14 дней) общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени оказывает достоверно одинаковое антиаритмическое воздействие в сравнении с обычными курсами лечения (21 день). Антиаритмическое влияние укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре коррелирует у больных ИБС с уменьшением проявлений болевой и «немой» ишемии миокарда. Комбинированное применение укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре дает существенный тренирующий эффект у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени с желудочковыми аритмиями 1–3 класса по Б. Лауну, наджелудочковой экстрасистолией, который проявляется повышением уровня физической работоспособности и коронарного резерва сердца. Ограничением для назначения укороченных курсов общих углекислых ванн и физических тренировок на велоэргометре у больных сочетанной патологией ИБС со стабильной стенокардией 2 ФК и гипертонической болезнью 2 степени является выявление при мониторинге ЭКГ по Холтеру желудочковой аритмии 4а класса по Б. Лауну, так как при этом происходит ухудшение коронарного кровообращения.

INFLUENCE OF COMBINED APPLICATION OF SHORT COURSES OF GENERAL CARBONIC ACID GAS BATHS AND PHYSICAL TRAININGS ON PHYSICAL EFFICIENCY AND PATIENTS' ARRHYTHMIA WITH ASSOCIATED PATHOLOGY OF STABLE STENOCARDIA AND HYPERTANTION

S.R. Kuznetsov
(Krasnoyarsk State Medical Academy)

There was carried out an examination of 107 patients who have ischemic heart-disease (IHD) with a stable stenocardia of the second functional class (FC) with ventricular and supraventricular premature beats together with the second stage hypertension according to the WHO classification in sanatorium conditions. Patients were treated with general not natural

carbonic acid gas baths in combination with physical trainings on bicycle ergometer or curative gymnastics. Condition of physical efficiency was estimated with the help of spiroergometry, bicycle ergometry; influence of physical factors on rhythm disturbance and myocardial ischemia - monitoring of electrocardiogram per Holter. It's proved, that the general carbonic acid gas baths with physical trainings on bicycle ergometer give authentically identical increase of the direct and follow up results of treatment of patients with coronary heart disease (CHD) and hypertonic illness on short (14 days) and usual (21 day) courses of sanatorium treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клеменков С.В., Левицкий Е.Ф., Давыдова О.Б. Физиотерапия больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма. — Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. — 336 с.
2. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Давыдова О.Б. и др. Бальнеотерапия и физические тренировки в восстановительном лечении больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости. — Красноярск-Томск-М.: Сибирь, 2002. — 296 с.
3. Клеменков С.В., Явися А.М., Разумов А.Н. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости длительным комбинированным применением бальнеотерапии и физических тренировок. — Красноярск-М.: Сибирь, 2002. — 125 с.
4. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Разумов А.Н. и др. Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов. Т.1. — Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. — 332 с.
5. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Левицкий Е.Ф., Клеменков А.С. Восстановительное лечение больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма и проводимости с помощью физических факторов. Т.2. — Красноярск-М.-Томск-Пятигорск: Кларетианум, 2003. — 276 с.
6. Кубушко И.В., Каспаров Э.В., Клеменков С.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением бальнеотерапии с электротерапией или физическими тренировками. — Красноярск-М.: Сибирь, 2003. — 151 с.
7. Клеменков С.В., Каспаров Э.В., Петрова М.М. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных коронарной болезнью сердца с нарушением ритма комбинированным применением электросна с психотерапией или углекислыми ваннами. — Красноярск: Кларетианум, 2004. — 144 с.
8. Клеменков С.В., Разумов А.Н., Каспаров Э.В. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца с нарушением ритма длительным применением бальнеотерапии в амбулаторных условиях. — Красноярск-М.: Кларетианум, 2004. — 120 с.
9. Мышенко О.А. Качество и эффективность укороченных сроков санаторно-курортного лечения больных ишемической болезнью сердца в сочетании с начальной дисциркуляторной энцефалопатией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Томск, 2006. — 24 с.
10. Серебряков В.Г., Клеменков С.В., Клеменков А.С. и др. Оптимизация восстановительного лечения больных стабильной стенокардией с нарушением ритма (непосредственные и отдаленные результаты) разными методами бальнеотерапии в амбулаторных условиях. — Красноярск-М.: Кларетианум, 2005. — 124 с.

© ГОЛУБЕВ С.С., КОЗЛОВА Н.М., ТЮРЮМИН Я.Л., РАЕВСКАЯ Л.Ю., НЕСТЕРОВ Н.Г. — 2006

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 И ВЫРАЖЕННОСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ В СТЕНКЕ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

С.С. Голубев, Н.М. Козлова, Я.Л. Тюрюмин, Л.Ю. Раевская, Н.Г. Нестеров

(Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр, гл. врач — к.м.н. М.Л. Меньшиков; Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Ф.И. Белялов; Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН, директор — д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Изучен уровень экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчных пузырей, полученных от больных хроническим калькулезным холециститом после холецистэктомии. Повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% — в гладкомышечных, в 57% — в стромальных клетках, в 71% — в стенках сосудов, в 37% — синусах Рокитанского-Ашоффа. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках и стенках сосудов.

Ключевые слова. Экспрессия циклооксигеназы-2, хронический калькулезный холецистит, асептическое воспаление.

В настоящее время начало хронического некалькулезного холецистита связывают с развитием асептического воспаления в слизистой оболочке желчного пузыря (ЖП) [2].

Не вызывает сомнения тот факт, что некалькулезный холецистит представляет собой начальную стадию калькулезного холецистита, то есть еще до развития камней в желчном пузыре уже обнаруживаются литогенные свойства желчи [1].

Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) вовлечена в воспалительный ответ при хронических холециститах [10].

Повышение экспрессии ЦОГ-2 обнаружено в препаратах ЖП, полученных после холецистэктомии (ХЭ) при хронических холециститах, а также при экспериментальном остром холецистите [5,6,7,11]. Степень экспрессии циклооксигеназы-2 в строме ЖП при хроническом холецистите значительно выше, чем в норме [6].

При анализе современной литературы нам не встретилось исследований, посвященных уровню экспрес-

сии ЦОГ-2 в зависимости от выраженности воспаления при хронических холециститах.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось изучить уровень экспрессии ЦОГ-2 в зависимости от степени выраженности воспаления в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ).

Материалы и методы

Проводили гистологическое (n=52) и иммуноморфологическое исследования (n=21) препаратов стенки желчных пузырей, полученных во время холецистэктомии у больных ХКХ. Кроме того, была обследована контрольная группа препаратов желчных пузырей (гистологическое исследование), полученных при аутопсии умерших от заболеваний, не связанных с патологией органов пищеварения (без наличия камней и признаков воспаления в желчном пузыре) (n=21).

Микроскопическое исследование стенки желчного пузыря проводилось после стандартной фиксации 10% нейтральным формалином и подготовки микропрепарата. Окраска гистологических препаратов проводилась гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Для количественного морфометрического изучения объек-

тов и их подсчета была использована система компьютерного анализа цветового изображения «ВидеоТест – Морфо 4,0». Количественные измерения проводились в 3-х препаратах (дно, тело, шейка желчного пузыря) в 5 репрезентативных полях со стандартной измерительной рамкой при увеличениях $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. При исследовании препаратов проводилась количественная оценка следующих параметров: 1) количество клеточных элементов воспаления в поле зрения; 2) лимфо-плазматический индекс; 3) среднее число нейтрофилов в поле зрения; 4) среднее число эозинофилов в поле зрения; 5) среднее число плазматических клеток в поле зрения. Кроме того, полуколичественно определяли интенсивность воспалительного инфильтрата, наличие острого или хронического воспаления, метаплазии, воспаление в синусах Рокитанского-Ашоффа, наличие очаговой и диффузной лимфоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки.

Иммуноморфологическое исследование проводили по протоколу DakoCytomation с первичным моноклональным антителом Cyclooxygenase-2 (Novocastra). Экспрессию ЦОГ-2 в стенке ЖП оценивали полуколичественно.

Статистическую обработку проводили, используя программу Statistica 5 for Windows. Достоверность различий определяли по критерию u -Манна-Уитни. Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря после холецистэктомии у больных ХКХ ($n=52$) преобладали: 1) слабо выраженные (52% в дне, 56% - в шейке, 46% - в теле) и умеренно выраженные признаки хронического воспаления (40% - в дне, 29% - в шейке, 56% - в теле); 2) очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (79%); 3) диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря (21%); 4) умеренно выраженная атрофия слизистой оболочки ЖП (44% - в дне, 52% - в шейке, 48% - в теле); 5) умеренно выраженный склероз стенки (54% - в дне, 52% - в шейке, 58% - в теле); 6) умеренно выраженная гипертрофия мышечного слоя (44% - в дне, 56% - в шейке, 44% - в теле); 7) метаплазия по желудочному типу (29% - в дне, 25% - в шейке, 29% - в теле). Все приведенные гистологические изменения значительно различались по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Наши результаты согласуются с данными литературы [1,2,3,4].

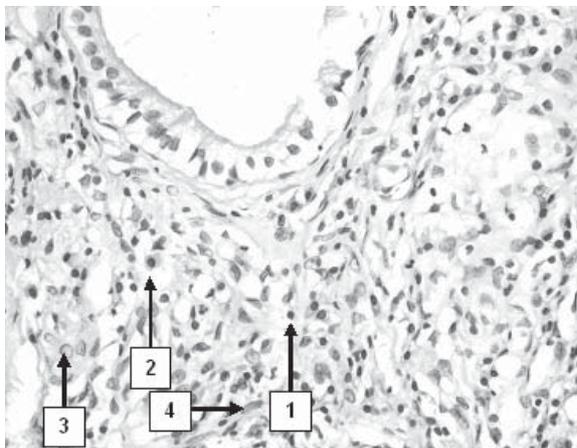


Рис.1. Хронический воспалительный инфильтрат. Лимфоциты (1), плазматические клетки (2), макрофаги (3), фибробласты (4). Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Количество клеточных элементов в поле зрения: в дне – 32,0 (23,0-48,5) ($p < 0,05$, по отношению к контролю), в шейке – 28,0 (15,5-50,0) ($p < 0,05$), в теле – 33,0 (22,0-50,0) ($p < 0,05$) (рис. 1). Лимфо-плазматический индекс составил 9/1 ($p < 0,05$).

Повышенная экспрессия ЦОГ-2 в стенке ЖП в препаратах, полученных после ХЭ от больных ХКХ ($n=21$) была определена в 81% в эпителиальных клетках, в 86% – в гладкомышечных, в 57% – в стромальных клетках, в 71% – в стенках сосудов, в 37% – синусах Рокитанского-Ашоффа (рис. 2). При интенсивности воспаления в стенке ЖП слабой степени ($n=12$) повышенная экспрессия

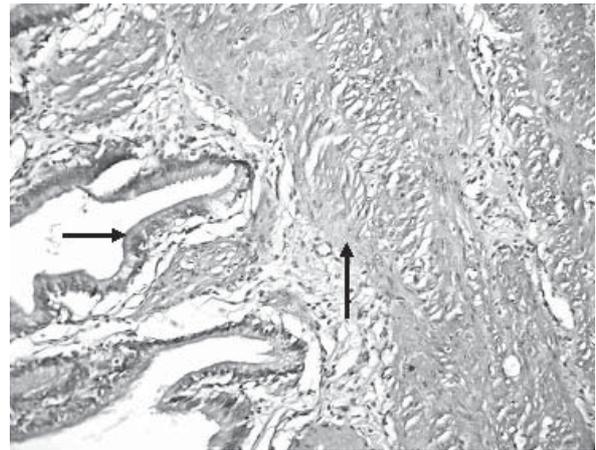


Рис. 2. Экспрессия COX-2 в эпителии слизистой и мышечном слое. РАР-метод. DAB. Увеличение $\times 200$.

рессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителии – 83%, в гладкомышечных клетках – 75%, в стромальных – 33%, в стенке сосудов – 78%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 17%. В группе, включающей более выраженную степень воспаления (умеренную и резкую, $n=9$), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена в эпителиальных клетках – 78%, в гладкомышечных – 100%, в стромальных клетках – 78%, в стенках сосудов – 89%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 67%. Выявлена положительная корреляция между выраженностью воспаления в стенке ЖП и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ($r_s = +0,71$, $p < 0,001$) и стенках сосудов ($r_s = +0,51$, $p < 0,05$) (рис. 3 и 4).

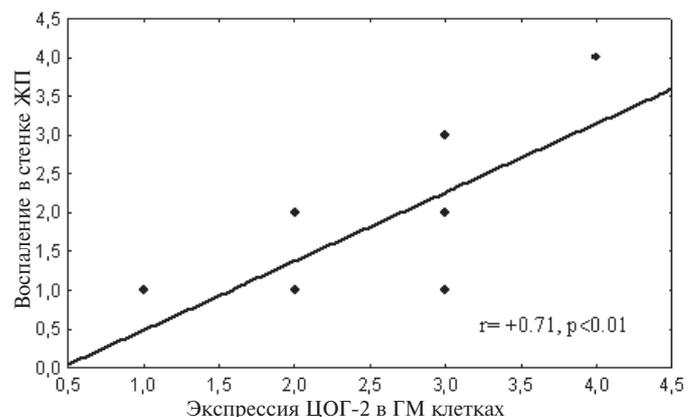


Рис. 3. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХКХ ($n=21$).

В группе желчных пузырей, имеющих желудочную метаплазию слизистой оболочки (n=8), повышенная экспрессия ЦОГ-2 была определена: в эпителиальных клетках – 100%, в гладкомышечных – 87%, в стромальных – 63%, в стенках сосудов – 75%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 37%.

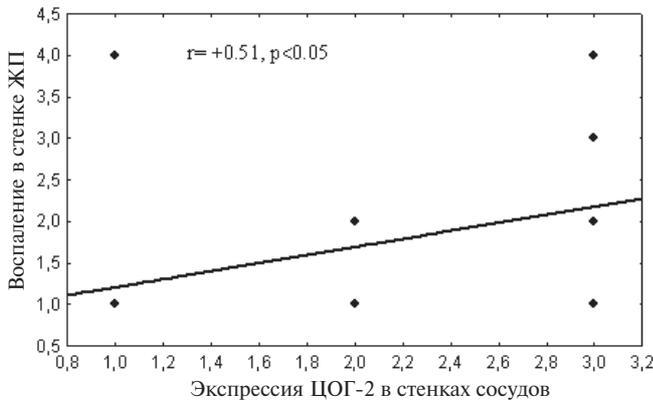


Рис. 4. Положительная взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в стенках сосудов у больных ХКХ (n=21).

В этой группе обнаружена корреляция между интенсивностью воспаления и выраженностью экспрессии ЦОГ-2 в стромальных клетках ($r_s = +0,72, p < 0,05$).

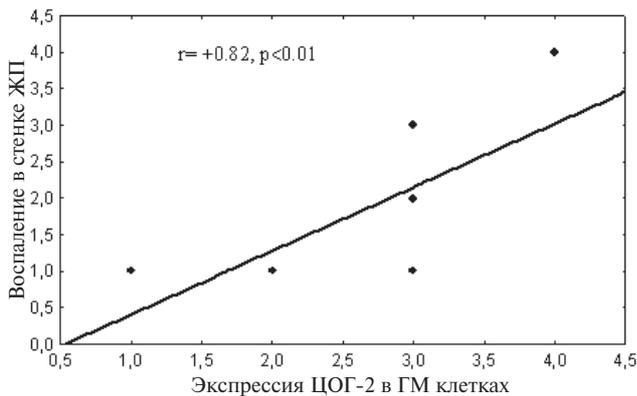


Рис. 5. Взаимосвязь между выраженностью степени воспаления в стенке желчного пузыря и выраженностью экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) в гладкомышечных клетках (ГМ) у больных ХКХ (n=13, без метаплазии).

При исследовании желчных пузырей без метаплазии (n=13) повышенная экспрессия ЦОГ-2 обнаружена в эпителиальных клетках – 69%, в гладкомышечных – 85%, в стромальных – 54%, в стенках сосудов – 69%, в синусах Рокитанского-Ашоффа – 38%.

Интенсивность воспаления в стенке ЖП зависела от экспрессии ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках ($r_s = +0,82, p < 0,001$) в этой группе (рис. 5).

Повышение экспрессии ЦОГ-2 обнаружено также другими авторами в эпителиальных и стромальных клетках препаратов ЖП, полученных после ХЭ при острых и хронических холециститах, а также в гладкомышечных клетках при экспериментальном остром холецистите [6,7,8].

Мы не встретили указаний на повышенную экспрессию ЦОГ-2 в стенках сосудов и в синусах Рокитанского-Ашоффа.

На модели острого и хронического холециститов продемонстрировано, что увеличение освобождения простагландинов PGE₂, 6-keto-PGF₁-alpha в мышечных клетках, вызванное увеличением синтеза ЦОГ-2, приводит к воспалению в желчном пузыре [8] и блокируется селективными ингибиторами ЦОГ-2 [10]. В эксперименте показано, что количество рецепторов к холецистокинину уменьшается, а к PGE₂, напротив, повышается при остром холецистите [12]. Холецистокинин подавляет освобождение PGE₂ [9].

Учитывая выше сказанное, повышение экспрессии ЦОГ-2 в эпителиальных клетках может быть причиной нарушения абсорбционной функции, в гладкомышечных клетках – снижения моторики ЖП, то есть повышенная экспрессия в указанных клетках может быть причиной хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза. Повышенная экспрессия в гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и стенках сосудов может быть причиной развития хронического асептического воспаления стенки желчного пузыря.

Таким образом, повышенная экспрессия ЦОГ-2 в гладкомышечных клетках, эпителиальных клетках и стенках сосудов может быть причиной хронического асептического воспаления, хронического «мягкого» внутрипузырного холестаза и гипомоторной дисфункции ЖП. Избыточная экспрессия ЦОГ-2 в эпителиальных клетках может быть важным патогенетическим звеном воспалительно-метапластического процесса.

THE LEVEL OF THE CYCLOOXYGENASE-2 EXPRESSION AND THE DEGREE OF INFLAMMATION IN THE GALLBLADDER WALL OF PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOSIS CHOLECYSTITIS

S.S. Golubey, N.M. Kozlova, J.L. Turumin, L.Ju. Raevskaja, N.G. Nesterov

(Irkutsk Regional Diagnostic Centre, Irkutsk State Medical University, Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery, ESSC SB RAMS)

The level of COX-2 expression in the gallbladder wall was studied depending on the degree of inflammation in the pts with CCC. The increase of COX-2 expression in the gallbladder wall (n=21) was determined in 86% of the smooth muscle cells, in 81% of the epithelial cells, in 71% of the vascular smooth muscle cells, in 57% of the stromal cells and in 37% of the Rokitansky-Aschoff sinuses. Positive correlations were revealed between the degree of inflammation in the gallbladder wall and the degree of COX-2 expression in the smooth muscle cells and in the vascular smooth muscle cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галкин В.А. Хронический некалькулезный холецистит. – М.: Медицина, 1986. – 128 с.
2. Ильченко А.А. Хронический бескаменный холецистит // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С.456-459.
3. Тюрюмин Я.Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: Дисс. ...д-ра мед. наук. – Иркутск, 2000. – 258 с.

4. Шапочников А.В. Холецистит. Патогенез, диагностика и хирургическое лечение. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1984. — 224 с.
5. Fumino S., Tokiwa K., Ono S. et al. Cyclooxygenase-2 expression in the gallbladder of patients with anomalous arrangement of pancreaticobiliary duct // J. Pediatr. Surg. — 2003. — Vol. 38, № 4. — P.585-589.
6. Ghosh M., Kawamoto T., Koike N. et al. Cyclooxygenase expression in the gallbladder // Int. J. Mol. Med. — 2000. — Vol. 6, № 5. — P.527-532.
7. Longo W.E., Panesar N., Mazuski J.E. et al. Synthetic pathways of gallbladder mucosal prostanoids: the role of cyclooxygenase-1 and 2 // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. — 1999. — Vol. 60, № 2. — P.77-85.
8. Myers S.I., Bartula L.L., Colvin M.P. et al. Bile duct ligation induced acute inflammation up-regulates cyclooxygenase-2 content and PGE2 release in guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2005. — Vol. 72, № 5. — P.327-333.
9. Myers S.I., Bartula L.L., Colvin M.P. et al. Cholecystokinin (CCK) down regulates PGE2 and PGI2 release in inflamed Guinea pig gallbladder smooth muscle cell cultures // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. — 2005. — Vol. 73, № 2. — P.121-126.
10. Nilsson B., Delboro D., Hedin L. et al. Role of cyclooxygenase-2 for fluid secretion by the inflamed gallbladder mucosa // J. Gastrointest Surg. — 1998. — Vol. 2, № 3. — P.269-277.
11. Orellana M., Rodrig R., Thielemann L. et al. Bile duct ligation and oxidative stress in the rat effects in liver and kidney // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 126, № 2. — P.105-111.
12. Xiao Z.-L., Chen Q., Biancani P. et al. Abnormalities of gallbladder muscle associated with acute inflammation in guinea pigs // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2001. — Vol. 281. — P.G490-497.

ЗДОРОВЬЕ, ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© КАПОРСКАЯ Т.С., КИСЕЛЕВ И.В., СИЛИН А.П., СЕНДЕРОВА О.М., РОМАНОВА Е.В.,
КАПОРСКАЯ Д.В. — 2006

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.С. Капорская, И.В. Киселев, А.П. Силин, О.М. Сендерова, Е.В. Романова, Д.В. Капорская

(ГУЗ «Иркутская областная клиническая больница», гл. врач — к.м.н. П.Е. Дудин, Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Представлены результаты наблюдения с 1986 по 2005 гг. 373 больных с морфологически и иммунохимически подтвержденным диагнозом множественной миеломы. В структуре заболеваемости гемобластозами множественная миелома стойко занимает третье место. Заболеваемость множественной миеломой за анализируемый период выросла с 0,62 в 1992 г. до 1,37 в 2004 г. Накопление больных происходило в основном, за счет проживающих в промышленных районах области, что свидетельствует о повышении онкологической настороженности врачей.

Ключевые слова. Множественная миелома, гемобластоз, заболеваемость.

Множественная миелома (ММ) — клональный В-лимфопрлиферативный процесс, представляющий собой опухоль, возникающую на уровне самых ранних предшественников В-лимфоцитов. Моноклональный пул потомков первично-трансформированной клетки сохраняет способность к дифференцировке до конечного этапа — плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины [1,2]. Основной морфологический субстрат ММ представлен плазмочитами той или иной степени зрелости, часто с чертами атипичности, хотя в состав опухолевого пула входят и моноклональные лимфоциты — предшественники в периферической крови и костном мозге [1,3].

Характерными чертами ММ является поражение костного мозга (диффузное, диффузно-очаговое, реже — очаговое), сопровождающееся костно-деструктивными изменениями (остеопороз, остеолит), и развитие моноклональной иммуноглобулинопатии (сывороточ-

ный М-компонент и/или белок Бенс-Джонса в моче) [1]. ММ — широко распространенное тяжелое заболевание, частота которого неуклонно растет [1,2,3]. Болезнь отличается чрезвычайным разнообразием форм и вариантов, многоликостью клинической симптоматики, которая определяется, с одной стороны, поражением костного мозга и костей (миелодепрессия, синдром остеодеструкции — боли, патологические переломы, костные опухоли, гиперкальциемия), с другой — наличием моноклональной иммуноглобулинопатии (синдром белковой патологии — нефропатия, амилоидоз; полинейропатия; синдром повышенной вязкости, нарушение гемостаза) и вторичным гуморальным иммунодефицитом за счет снижения уровней нормальных иммуноглобулинов (рецидивирующие бактериальные инфекции, синдром недостаточности антител) [9,10]. Висцеральные поражения редки. Все это затрудняет своевременную диагностику заболевания и его лечение.

Между тем, успехи в исследовании миеломы за последние 20-30 лет позволяют считать это заболевание одним из наиболее изученных [4,5,6].

По литературным данным частота множественной миеломы колеблется от 5,3 до 6,5 на 100 000 населения в год; по данным российских исследователей — миелома встречается с такой же частотой [2,3,7,8]. Мужчины и женщины болеют, примерно, с одинаковой частотой — 1,5 случая на 100 000 мужчин и 1,3 случая на 100 000 женщин. Максимум заболеваемости приходится на 50-70 лет жизни.

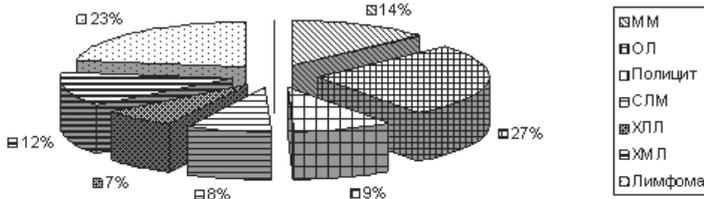


Рис. 1. Структура заболеваемости гемобластозами в Иркутской области.

Причины развития множественной миеломы у человека и учащение этого заболевания в последние десятилетия остаются неясными. Обсуждаются ряд факторов: генетическая предрасположенность, влияние хронической антигенной стимуляции вследствие ухудшения экологической ситуации, радиационные и химические воздействия, обусловленные техногенной революцией в науке и технике.

Иркутская область является одним из регионов России с хорошо развитым промышленным производством.

В Иркутской области в структуре заболеваемости гемобластозами множественная миелома стойко занимает третье место (14%) (рис.1). Заболеваемость множественной миеломой за анализируемый период выросла с 0,62 в 1992 г. до 1,37 в 2004 г. Накопление больных происходит, в основном, за счет проживающих в промышленных районах области, что свидетельствует о повышении онкологической настороженности врачей.

Материалы и методы

За период с 1986 по 2005 гг. в гематологическом отделении Иркутской областной больницы наблюдались 373 больных с впервые установленным диагнозом множественной миеломы. У всех больных диагноз установлен на основании данных морфологического исследования костного мозга, иммунохимического исследования крови и мочи, рентгенологического и скинтиграфического исследования костей скелета [6]. Уточнение стадии заболевания осуществляли в период первой госпитализации. В зависимости от степени распространения патологического процесса различали 3 стадии заболевания.

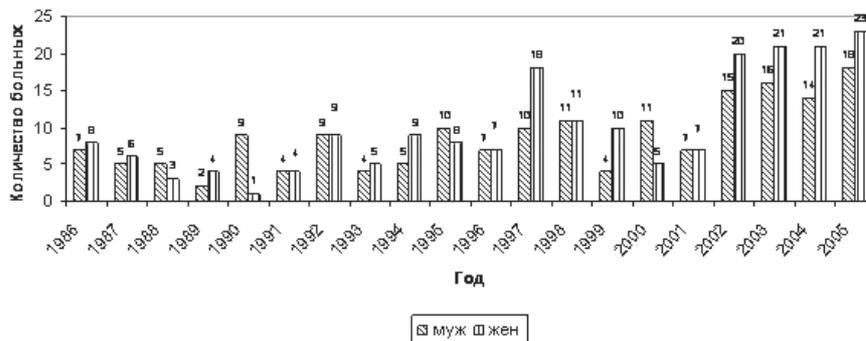


Рис. 3. Распределение первичных больных по годам, мужчины/женщины.

Расчеты показателей выполнены при использовании пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0. Для построения графического материала использованы программы Statistica и Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и обсуждение

Из находившихся под наблюдением 373 больных: женщин — 197, мужчин — 176 в возрасте от 20 до 83 лет. Анализ распределения больных по возрастным группам показал, что наибольшее количество больных заболевает в возрасте 50-70 лет (табл. 1), что согласуется с литературными данными.

Таблица 1

Распределение больных множественной миеломой по возрастным группам

| Возраст | Количество больных | |
|---------------|--------------------|------|
| | n | % |
| до 40 лет | 9 | 2,4 |
| 40-50 лет | 52 | 13,9 |
| 50-60 лет | 108 | 28,9 |
| 60-70 лет | 123 | 32,9 |
| старше 70 лет | 81 | 21,7 |
| Всего | 373 | 100 |

В последнее десятилетие отмечается устойчивый рост заболеваемости множественной миеломой (p<0,05) как в мире, так и в Иркутской области, что вероятно объясняется улучшением лабораторной базы и соответственно, улучшением диагностики среди населения (рис. 2).

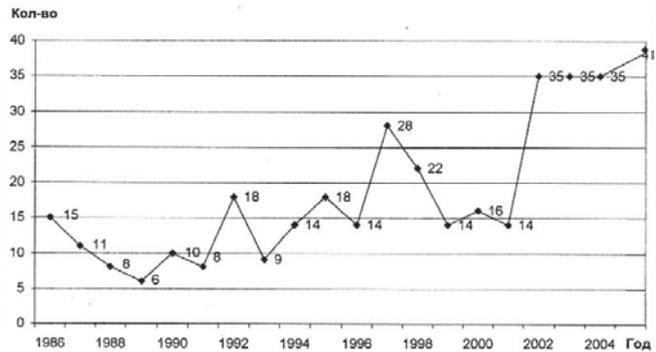


Рис. 2. Частота выявления множественной миеломы в Иркутской области.

При изучении показателей заболеваемости ММ в различных возрастно-половых группах выявлено, что кривая заболеваемости этой формой гемобластозов, в основном, обусловлена случаями болезни у женщин в возрасте 50-70 лет, пик заболеваемости приходился на 1997 и 2002, 2003 и 2004 гг. (было выявлено 18, 20 и 21, 21 больных, соответственно) (рис. 3).

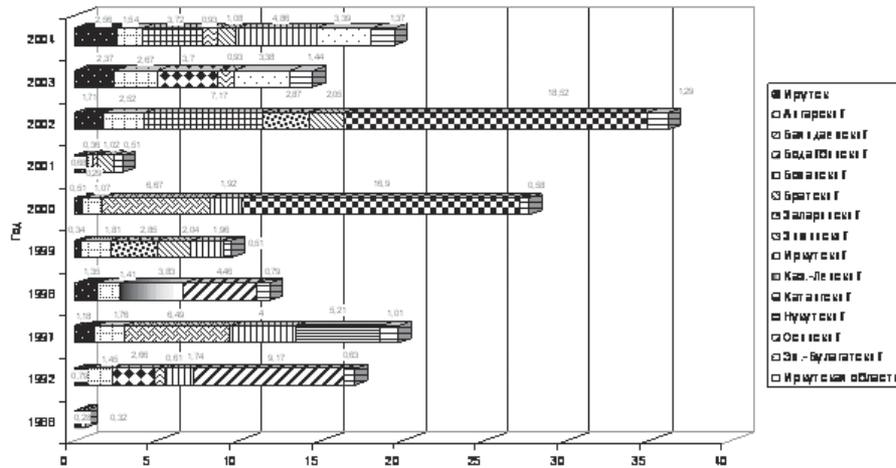


Рис. 4. Заболеваемость множественной миеломой в Иркутской области.

Лидерами по данному заболеванию являются районы с крупными промышленными центрами (Иркутский, Ангарский, Братский, Усольский), где заболеваемость растет медленно в последние годы (рис. 4).

Таким образом, проблема множественной миеломы

в Иркутской области, как и в мире, в последние годы стоит очень остро из-за вновь выявляемых больных, вследствие чего необходимо более пристальное внимание уделять вопросам диспансеризации и лечения данных больных.

THE ANALYSIS OF INCIDENCE OF MULTIPLE MYELOMA IN IRKUTSK REGION

T.S. Kaporskaja, I.V. Kiselyov, A.P. Silin, O.M. Senderova, E.V. Romanova, D.V. Kaporskaja
(Irkutsk State Regional Hospital, Irkutsk State Medical University)

Under our supervision from 1986 to 2005 373 patient were observed with morphologically and immunochemically confirmed diagnosis of multiple myeloma. In structure of incidence of hemoblastosis multiple myeloma takes the third place. Incidence of multiple myeloma for the analyzed period has grown with 0,62 in 1992 up to 1,37 in 2004. Accumulation of patients occurs basically, due to the patients from industrial regions of area that testifies the increase of oncological vigilance of doctors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение множественной миеломы: Методическое пособие. — М.: Новартис, 2001. — 28 с.
2. Андреева Н.Е. Множественная миелома (прошлое, настоящее, будущее) // Гематология и трансфузиология. — 1998. — № 3. — С.4-11.
3. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003. — С.151-173.
4. Андреева Н.Е., Чернохостова Е.В. Иммуноглобулинопатии. — М.: Медицина, 1985. — 240 с.
5. Брайен Г.М., Дьюри Г.М. Множественная миелома и родственные моноклональные гаммапатии. Последние достижения // Современная гематология и онкология / Под ред. В.Ф. Фербенкса. — М.: Медицина, 1987. — С.244-291.
6. Голенков А.К., Шабалин В.Н. Множественная миелома. — СПб.: Гиппократ, 1995. — 144 с.
7. GLOBOCAN 2002 database of cancer prevalence and incidence. <http://www-depdb.iarc.fr/globocan/GLOBOframe.htm>.
8. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T., et al. Cancer statistics 2001 // C.A. Cancer J. Clin. — 2001. — Vol. 51. — P.15-36.
9. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzing T.E., et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma // Mayo Clin Proc. — 2003. — Vol. 78. — P.21-33.
10. Longo D. Plasma cell disorders // Harrison's Principles of Internal Medicine / Ed. Fauci A., et al., 14th ed. New York. — New York: McGraw-Hill, 1998. — P.712-718.

ОБРАЗ ЖИЗНИ. ЭКОЛОГИЯ

© МАРТЫНОВИЧ Н.Н., ПРОКОПЬЕВА О.В. — 2006

МЕСТО ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ В СТРУКТУРЕ ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ

Н.Н. Мартынович, О.В. Прокопьева

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра педиатрии № 1, зав. — д.м.н. Н.Н. Мартынович, кафедра детских болезней, зав. — д.м.н., проф. Л.А. Решетник)

Резюме. Представлены основные причины, приводящие к инвалидизации детей с патологией органов мочевой систе-

мы: врожденные аномалии развития, нефриты, пиелонефриты, опухолевые процессы. Дана структура инвалидности, возрастной и половой состав пациентов. Выявлено преобладание детей возрастной группы старше 13 лет (47,9%). При распределении по полу преобладают мальчики над девочками в соотношении 1,5:1. По нозологическим формам: мальчики лидируют среди пороков развития мочевой системы и нефритов, девочки – среди микробно-воспалительных заболеваний; опухоли почек с одинаковой частотой встречаются как у мальчиков, так и у девочек. Определены группы риска по раннему формированию хронической почечной недостаточности.

Ключевые слова. Врожденные нефроуропатии, структура инвалидности, пиелонефрит, нефрит.

Врожденная и наследственная патологии занимают одно из ведущих мест среди причин детской инвалидности, составляя около 20% от всех нозологических форм. Анализ структуры врожденных аномалий развития (ВАР) свидетельствует о том, что лидирующее место занимает патология опорно-двигательного аппарата (28,5%), второе – ВАР сердечно-сосудистой системы (25,2%), третье – порокам органов мочевой системы (15,9%) [3].

Врожденные и наследственные заболевания почек по своему происхождению подразделяются на три группы. Первую группу составляют заболевания, в генезе которых основное значение придается эндогенным факторам, т.е. мутациям или изменениям наследственных структур на генном и хромосомном уровнях. Вторая группа связана с различными экзогенными факторами, действующими в период беременности и способными вызвать развитие аномалий без повреждения наследственных структур. Заболевания третьей группы возникают вследствие совместного воздействия генетических и экзогенных факторов [2].

Доказано, что большинство причинных факторов оказывают свое действие на самых ранних этапах становления плода, начиная со 2-3-ей недели внутриутробного развития. В происхождении врожденных заболеваний мочевой системы имеют значение как генетические, так и средовые факторы (физические факторы – ионизирующая радиация, токи высокой частоты, вибрация, а также химические факторы, инфекционные агенты и др.) [2]. Согласно классификации, врожденные пороки мочевой системы включают заболевания с анатомическими аномалиями органов – количественные, позиционные, аномалии формы, чашечно-лоханочной системы (агенезия, удвоение, дистопия, ротация почек, подковообразная, S-, L-образные почки, мегакаликоз и др); с изменениями на тканевом и клеточном уровнях – аномалии формирования почечной ткани с дефицитом паренхимы (гипоплазия почек), аномалии дифференцировки почек – бескостозные, кистозные дисплазии, одиночные кисты, эмбриональная опухоль и др.

Другой причиной инвалидизации является прогрессирующая гибель нефронов и стромы вследствие поражения гломерулярного аппарата почек и тубулоинтерстициальной ткани при первичных и вторичных гломерулонефритах, интерстициальном нефрите [2]. А прогностически неблагоприятные клиничко-морфологические варианты хронических гломерулонефритов с рецидивирующим, персистирующим и прогрессирующим течением являются у детей причиной развития хронической почечной недостаточности.

Непрерывно-рецидивирующее течение микробно-воспалительных процессов почек также может послужить основой для медицинского освидетельствования и переосвидетельствования инвалидности.

Особое место в структуре детской инвалидности занимают опухоли почек.

По данным комитета здравоохранения администрации Иркутской области с каждым годом отмечается рост числа детей-инвалидов, составляя от всего детского населения области около 2,1%, среди которых патология органов мочевой системы занимает стабильно 7-8 место, а среди пороков развития ВАР мочевой системы – третье место [3].

Материалы и методы

При анализе историй болезней пациентов, госпитализированных в нефрологическое и урологическое отделения Ивано-Матренинской детской клинической больницы по поводу медицинского освидетельствования и переосвидетельствования инвалидности, численность детей-инвалидов с патологией органов мочевой системы по городу Иркутску на 1 января 2004 года составила 163 ребенка (табл. 1). Обработка результатов проводилась методами математической статистики.

Таблица 1

Нозологическая структура инвалидности у детей с заболеваниями органов мочевой системы

| Нозологическая форма | Количество больных | |
|------------------------------|--------------------|------|
| | абс. | % |
| Врожденные аномалии развития | 125 | 76,7 |
| Нефриты | 21 | 12,9 |
| Пиелонефрит | 12 | 7,4 |
| Опухолевые процессы | 5 | 3 |
| Всего | 163 | 100 |

Результаты и обсуждение

Среди заболеваний лидируют врожденные нефроуропатии – 76,7%. Второе место в структуре занимают нефриты – 12,9%, в том числе острый (4 пациента) и хронический (7) гломерулонефрит, нефротический синдром с минимальными изменениями (5), интерстициальный нефрит (4), наследственный нефрит (1). В данной группе преобладают мальчики в соотношении 1,6:1. На третьем месте микробно-воспалительных заболеваний: непрерывно-рецидивирующий пиелонефрит с вторичным сморщиванием почек – 7,4%, с преобладанием девочек в соотношении 1,2:1. Следует подчеркнуть, что возраст всех детей данной группы старше 12 лет. Пятеро детей (3 мальчика и 2 девочки) наблюдаются после нефрэктомии по поводу опухоли почек (4 – с нефробластомой, 1 – с саркомой) (табл. 1), с давностью нефрэктомии от 6 до 8 лет.

При анализе возрастной структуры обращает на себя внимание преобладание практически в два раза детей возрастной группы старше 13 лет (47,9%). Группу от 8 до 12 лет составляют 24,5% детей, от 4 до 7 лет – 17,2%, от 0 до 3 – 10,4%. При распределении по полу преобладают мальчики над девочками в соотношении 1,5:1 (соответственно 60,7% и 39,3%). По нозологическим формам: мальчики лидируют среди пороков развития мочевой системы и нефритов, девочки – среди микробно-воспалительных заболеваний; опухоли почек с одинаковой частотой встречаются как у мальчиков, так и у девочек.

Анализ структуры врожденных нефроуропатий свидетельствует о том, что самой частой патологией является обструктивная уропатия – гидронефроз, диагностируемый у 54 пациентов. Второе место принадлежит аномалиям пузырно-мочеточникового соустья – везико-рентальному рефлюксу – 26 случаев. На третьем месте – аномалии формирования почечной ткани с дефицитом паренхимы – 20 пациентов. 15 детей с кистозной дисплазией почек. Аномалии количества почек выявлены только у 8 пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Врожденные и наследственные нефроуропатии, обусловившие возникновение инвалидности

| Аномалии органов мочевой системы | Количество больных | |
|----------------------------------|--------------------|------|
| | абс. | % |
| Гидронефроз | 54 | 43,2 |
| Везико-рентальный рефлюкс | 26 | 20,8 |
| Гипоплазия почек | 20 | 16 |
| Кистозные дисплазии почек | 15 | 12 |
| Количественные аномалии: | | |
| агенезия | 5 | 4 |
| удвоение почек | 3 | 2,4 |
| Другие аномалии | 2 | 1,6 |
| Всего | 125 | 100 |

Анализируя группу детей с гидронефротической трансформацией почек, обращает на себя внимание преобладание мальчиков (практически 83%). В 7,4% случаев имел место двухсторонний процесс с последующей нефрэктомией. Сочетание аномалий пиелoureтерального сегмента и пузырно-мочеточникового соустья регистрируется в 12,9% случаев. Комбинированные пороки развития почек и мочеточников выявлены у 16 детей (гидронефроз подковообразной, ротированной почки, сочетание с гипоплазией или агенезией другой

почки).

Среди больных с везико-рентальным рефлюксом преобладают девочки (61,5%). У трети пациентов диагностируется двухсторонний рефлюкс, у пятой части отмечается сочетанный порок развития – везико-рентальный рефлюкс в гипоплазированную почку. Дети с рефлюкс-нефропатией в 19% случаев старше 10 лет.

Практически с одинаковой частотой у мальчиков и девочек встречаются кистозные дисплазии и количественные аномалии почек. В 5% случаев регистрируется двухсторонняя гипоплазия почек, у 20% отмечается сочетание с аномалией количества, положения и взаиморасположения почек. Кортикальные кистозные поражения почек – мультикистоз (с нефрэктомией) имеют место в 5,6%, поликистоз почек – 6,4%.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) диагностирована в 3,7% случаев. Основными этиологическими факторами в данной группе явились пороки развития, осложненные инфекцией мочевых путей.

Таким образом, давность заболевания и структура имеющейся патологии свидетельствует о том, что у большинства детей ВАР мочевой системы диагностируется на 1-3 годах жизни. Дети с первично-хроническими гломерулонефритами, непрерывно-рецидивирующим течением микробно-воспалительных процессов должны быть включены в группу риска по раннему формированию ХПН.

Имеющиеся данные являются основой для продолжения работы по формированию банка данных детей-инвалидов вследствие заболеваний органов мочевой системы.

С целью улучшения реабилитации больных целесообразно активное наблюдение за детьми с нефропатиями из «группы высокого риска» по раннему формированию ХПН.

PLACE OF DISEASES OF ORGANS OF URIC SYSTEM IN STRUCTURE OF PHYSICAL INABILITY OF CHILDREN

N.N. Martynovich, O.V. Prokopyeva
(Irkutsk State Medical University)

The principal causes leading to physical inability of children with a pathology of organs of uric system are presented. The structure of physical inability, age and sexual structure of patients are given. Groups of risk of early formation of chronic insufficiency have been defined.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.В. Детская нефрология. – Л., Медицина. – 1989. – 455 с.
2. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб: СОТИС, 1997. – С.145-231.
3. Бойко Т.В., Голенецкая Е.С. Состояние здоровья детей Иркутской области // Актуальные вопросы педиатрии. Тез. докл. 1 съезда детских врачей Иркутской области. – Иркутск, 2002. – С.2-10.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ

©ЧХЕНКЕЛИ В.А., ОГАРКОВ Б.Н., ЧХЕНКЕЛИ Г.Д., ОГАРКОВА Г.Р., САМУСЁНОК Л.В. – 2006

СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КСИЛОТРОФНЫХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ

В.А. Чхенкели, Б.Н. Огарков, Г.Д. Чхенкели, Г.Р. Огаркова, Л.В. Самусёнок

(Иркутский филиал Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СО РАСХН, директор – к.в.н. В.Л. Тихонов, лаборатория биотехнологии, зав. – д.б.н. В.А. Чхенкели; Научно-исследовательский институт биологии при Иркутском государственном университете, директор – к.б.н. Л.С. Измestьева, лаборатория экспериментальной биотехнологии, зав. – д.б.н., проф. Б.Н. Огарков)

Резюме. Установлено, что при глубинном культивировании некоторые ксилотрофные базидиомицеты синтезируют экзополисахариды. Изучен состав β -D-глюкан-протеиновых комплексов грибов. Показано, что внеклеточные полисахариды стимулировали развитие гуморального иммунного ответа, индуцированного эритроцитами барана.

Ключевые слова. Базидиомицеты, экзополисахариды, иммунотропная активность.

В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает изучение биологической активности полисахаридов и гликопротеинов базидиальных грибов. Уже стало очевидным, что, если не все базидиальные грибы, то многие из них содержат биологически активные противоопухолевые и иммуностимулирующие полисахариды различного типа. Полисахариды по своей природе являются водорастворимыми β -D-глюканами с сильно разветвлённой структурой, в состав которых могут входить глюкоза, ксилоза, манноза, галактоза и другие моно- и полисахаридные комплексы, а также β -D-глюкан-протеиновые комплексы (протеогликаны), которые, как правило, обладают иммуностимулирующей активностью [11]. В настоящее время в Японии производятся полисахаридные препараты онкостатического действия: крестин (PSK), получаемый из мицелия *Trametes (Coriolus) versicolor*, представляющий собой β -D-глюкан-протеиновый комплекс с молекулярной массой 100.000, лентиан, получаемый из плодовых тел *Lentinus edodes* (Berg.) Sing., который представляет собой β -глюкан с высокой молекулярной массой (500.000) и сонифлан (SPG), более известный как шизофиллан, который получают из культуральной жидкости *Schizophyllum commune* Fr. при культивировании на жидких средах, представляющий собой высокомолекулярный β -глюкан (450.000) [12,14].

Как исследования, так и практические разработки многих авторов направлены на изучение химического состава и биологической активности эндополисахаридов глубинного мицелия базидиальных грибов: *L. edodes* [4,13], *T. versicolor* [3], *T. pubescens* [10,11], *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. [2,13]. В китайской медицине издавна широко используются не только высшие базидиальные грибы, но и представители других классов. Так, например, онкостатически активный активный β -глюкан получают из *Cordyceps ophioglossoides* (семейство *Vicicipitaceae*). Механизм фармакологического действия высокомолекулярных природных β -D-глюканов, подробно изученный на примере лентиана, основан на усилении иммунитета клеток хозяина, т.е. они действуют как индукторы интерферона, обнаруживая наряду с онкостатической, активность против ряда вирусов, включая, в отдельных случаях, вирусы СПИДа и гепатита.

Однако, на наш взгляд, на сегодняшний день наиболее перспективным является изучение экзополисахаридов с целью создания новых иммуностимулирующих препаратов, что связано не только с их высокой биологической активностью, но и с технологическими особенностями получения таких препаратов, стабильностью их состава и возможностью жёсткого контроля их качества как фармакологических средств.

Цель настоящей работы заключалась в выделении, сравнительном изучении химического состава экзополисахаридов некоторых ксилотрофных базидиальных грибов при культивировании на жидких средах и их иммунотропной активности.

Материалы и методы

В работе использовали культуры грибов *L. edodes*, *G. lucidum* из коллекции лаборатории экспериментальной биотехнологии НИИ биологии при Иркутском государственном университете, культуру *T. pubescens* (Schumach.) Pilat, штамм 0663 – возбудителя белой гнили древесины – из коллекции Ботанического института им. В.Л. Комарова РАН (г. Санкт-Петербург). Грибы выращивали на глюкозо-пептонной среде или неохмелённом пивном сусле с добавлением отвара вешенки в колбах Эрленмейера на круговой качалке при 200-220 об./мин. при температуре 26-28°C в течение 4-10 сут. Культуральную жидкость (КЖ) отделяли от биомассы центрифугированием при 6000 об./мин. в течение 10-15 мин. и концентрировали в 2-3 раза на вакуумном ротационном испарителе ИР-12М (Россия) при 400С. Для выделения экзополисахаридов концентрированную КЖ осаждали этиловым спиртом (1:1), оставляли при температуре 40С до полного осаждения. Затем осаждённые полисахариды отделяли центрифугированием, диализовали, переосаждали спиртом, отделяли центрифугированием и сушили при температуре 400С [2].

ИК-спектры поглощения экзополисахаридов в виде прессованных таблеток с бромистым калием снимали на приборе Specord M-80 (Германия) в области 4000-400 см⁻¹.

Для проведения кислотного гидролиза 20 мг полисахарида заливали 2 мл 72%-ной серной кислоты и оставляли на 16 ч при комнатной температуре. Затем пробы разводили водой до 7%-ной концентрации кислоты и гидролизывали на водяной бане в течение 5 ч.

Сахара, входящие в состав полисахаридов определяли методом ГЖХ в виде триметилсилильных (ТМС) производных на хроматографе Chrom-5 (Чехия) с пламенно-ионизационным детектором. ТМС производные углеводов и метчиков (ксилоза, галактоза, манноза, глюкоза, маннит, арабит, арабиноза, «Sigma», США) получали по методу [6,7].

Имунотропную активность экзополисахаридов исследовали в соответствии с общепринятой методикой [5,8].

Математическую обработку результатов экспериментов и оценку достоверности проводили по критерию Стьюдента

та для уровня вероятности не менее 95% с использованием пакета программ Microsoft Excel 97.

Результаты и обсуждение

При экзополисахаридах из КЖ исследуемых культур грибов было установлено, что *T. pubescens*, *L. edodes*, *G. lucidum* синтезировали до 4,6, 3,8, 6,5 г/л внеклеточных полисахаридов, соответственно.

Динамика накопления биомассы, потребления глюкозы и биосинтетической активности продуцента *T. pubescens* при культивировании на глюкозо-пептонной среде показана на рис. 1.

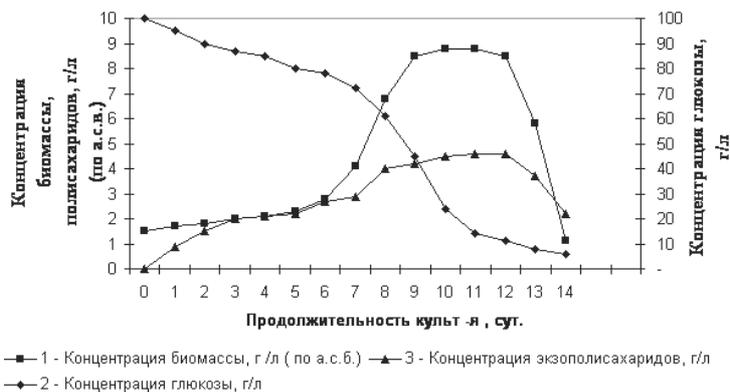


Рис. 1. Динамика потребления глюкозы, накопления биомассы и биосинтетической активности при глубинном культивировании *T. pubescens* на глюкозо-пептонной среде: 1 — накопление биомассы гриба, г/л; 2 — содержание глюкозы в среде, г/л; 3 — накопление экзополисахаридов, г/л.

Изучение роста *T. pubescens* в глубинных условиях показало, что максимальный уровень биомассы достигал 8,8 г/л на 10-12 сут., а количество экзополисахаридов увеличивалось до 4,4-4,6 г/л.

Установлено, что экзополисахариды всех исследуемых культур слабо растворялись в воде, лучше — в щёлочи (0,5-0,7% гидроокиси натрия), при этом их растворимость повышалась с увеличением концентрации едкого натра.

В составе внеклеточных полисахаридов базидиомицетов обнаружено значительное количество белка: *L. edodes* — 9,6%, *G. lucidum* — 8,5%, *T. pubescens* — 9,5%.

После обработки КЖ грибов (перед выделением полисахаридов) трихлоруксусной кислотой количество белка не изменялось, что позволило отнести синтезируемые полисахариды к гликопротеинам.

Углеводный состав экзополисахаридов, синтезируемых базидиомицетами

| Культура | Углеводы, % | | | | |
|---------------------|-------------|---------|-----------|---------|-----------|
| | глюкоза | манноза | галактоза | ксилоза | арабиноза |
| <i>L. edodes</i> | 86,3 | 12,9 | 0,8 | следы | следы |
| <i>G. lucidum</i> | 89,2 | 10,7 | 0,1 | следы | следы |
| <i>T. pubescens</i> | 74,6 | 16,9 | следы | 8,5 | следы |

Хроматографический анализ гидролизатов экзополисахаридов базидиомицетов показал, что они являются гетерогликанами с различным соотношением моносахаридов (глюкозы, маннозы, ксилозы, галактозы, арабинозы). Результаты представлены в табл. 1.

Для идентификации экзополисахаридов были записаны и проанализированы их ИК-спектры. Известно, что полисахариды — один из самых трудных объектов для ИК-спектроскопии — из-за большого количества ОН- и СН-групп [13]. Однако ИК-спектры дают цен-

ную информацию о строении полисахаридов, типах связей этих интересных и ценных объектов. Установлено, что наиболее сильные полосы поглощения находятся в области 3400 см⁻¹. Их следует рассматривать как проявление валентных колебаний — ОН-групп, которые включены в меж- и внутримолекулярные водородные связи. Об этом свидетельствует смещение максимума в область меньших волновых чисел относительно максимума поглощения свободного гидроксила (3615 см⁻¹). Полоса 2940 см⁻¹ в коротковолновой области соответствует проявлению колебаний СН₂-групп. Полоса 1550 см⁻¹ относится к колебаниям =NH- групп. Наличие полосы поглощения при 1550 см⁻¹ подтверждает тот факт, что экзополисахариды исследуемых культур базидиомицетов содержат азот (белок) и относятся к гликопротеинам.

Самой главной является область 1200-800 см⁻¹ — область «отпечатков пальцев углеводов», о чём свидетельствует наличие полос, свойственных деформационным колебаниям пиранозного кольца. Для образцов экзополисахаридов наиболее интенсивной полосой в области 1200-800 см⁻¹ является пик 1075-1074 см⁻¹, что характерно для хитина и хитозана [2,13].

Наибольшую информацию о структуре полисахарида несёт ближняя ИК-область спектра (аномерный регион, 800-900 см⁻¹), наличие полос в которой характеризует направление и тип связей в макромолекуле, а также конформационные и конфигурационные особенности полимера. В этой области очень хорошо видны структурные различия полисахаридов. Так, в спектре экзополисахаридов присутствует полоса 898-900 см⁻¹, свидетельствующая о наличии β- типа связи: β-(1 → 3), β-(1 → 6). С этим согласуются данные по растворимости. По данным литературы [4], многие полисахариды, имеющие β-(1 → 3) связи, т.е. β-(1 → 3) — глюканы, плохо растворимы в воде. Их растворимость в значительной степени определяется молекулярной массой (чем она выше, тем хуже растворимость).

На основании проведённых исследований можно считать, что экзополисахариды, синтезируемые базидиомицетами *L. edodes*, *G. lucidum*, *T. pubescens*, являются гликопротеинами, а основным их мономером является глюкоза. Экзополисахариды грибов представляют собой глюканы с β-(1 → 3)-связью. Аналогичные связи со-

держатся в структурах молекул полисахаридов грибного, микробного [9] и растительного происхождения [1], обладающих биологической активностью.

Исследование иммуностропной активности полисахаридов гриба *T. pubescens* показало, что при введении мышам один раз в сутки per os в дозе 0,8 г/кг полисахариды не оказывают влияния на массу тела, уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, фагоцитарную активность и состояние системы комплемента, оказывают незначительное влияние на показатель специфичес-

кого клеточного иммунитета, индуцированного эритроцитами барана – реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ).

Таблица 2

Влияние экзополисахаридов гриба *T. pubescens* на показатели неспецифической резистентности у мышей

| Показатели | Группы | |
|--|---------------------|-----------------|
| | контрольная n=12 | опытная n=12 |
| Масса селезёнки, г | 0,25±0,05 | 0,28±0,06 |
| Селезёночный индекс | 1,05±0,40 | 1,28±0,35 |
| Число антителообразующих клеток селезёнки (в 1000 спленоцитов) | 145,3±40,2 | 169,4±19,2 |
| Титр гемагглютининов Ig M, log ₂ | 3,8±0,58 | 5,9±0,53 |
| Титр гемагглютининов Ig G, log ₂ | 2,7±0,52 | 3,1±0,42 |
| Выраженность реакции ГЗТ-индекс ГЗТ, % | 6,6±2,5 | 6,9±2,7 |

Однако полисахариды стимулировали развитие гуморального иммунного ответа, индуцированного по стандартной схеме. Эта стимуляция проявлялась высоким в сравнении с группой контроля увеличением уровня антител к эритроцитам барана—Ig M, а также тенденцией к увеличению гемагглютининов Ig G числа антителообразующих клеток селезёнки и селезёночного индекса (табл. 2).

Таким образом, проведённые исследования показали, что изучаемые базидиомицеты синтезируют экзополисахариды при культивировании в глубинных условиях, которые представляют собой глюкопротеины, основным мономером которых является глюкоза. Экзопполисахариды грибов являются β-D-глюканы с β-(1 → 3)-связью и обладают иммуностимулирующей активностью.

STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF EXTRACELLULAR POLYSACCHARIDS OF XYLOTROPHIC BAZIDIOMYCETES

V.A. Chhenkeli, B.N. Ogarkov, G.D. Chhenkeli, G.R. Ogarkova, L.V. Samusyonok

(Irkutsk Department of Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East, Siberian

Department of RAAS; Scientific Research Institute of Biology of Irkutsk State University)

It is established, that at deep cultivation researched xylotrophic basidiomycetes synthesize exopolysaccharides. The structure of glucan-protein complexes of mushrooms is investigated. It is shown, that extracellular polysaccharides stimulate development of humoral immune response, induced by sheep red blood cells.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева С.А., Шевченко Н.М., Кусайкин М.И. и др. Полисахариды диатомовых водорослей озера Байкал // Прикл. биохим. и микробиол. – 2005. – Т. 41. – С. 213-219.
2. Бабицкая В.Г., Щерба В.В., Пучкова Т.А. и др. Факторы, влияющие на образование полисахаридов *Ganoderma lucidum* // Прикл. биохим. и микробиол. – 2005. – Т. 41, № 2. – С. 194-199.
3. Горшина Е.С., Скворцова М.М., Бирюков В.В. Технология получения биологически активной субстанции лекарственного гриба кориола опушённого // Биотехнология. – 2003. – № 2. – С. 45-53.
4. Лобанок А.Г., Бабицкая В.Г., Пленина Л.В. и др. Состав и биологическая активность глубинного мицелия ксилотрофного базидиомицета *Lentinus edodes* // Прикл. биохим. и микробиол. – 2003. – Т. 391, № 1. – С. 69-73.
5. Методические рекомендации по оценке иммунотоксических свойств фармакологических средств / Под ред. В.П. Фисенко. – М., Наука, 1999. – 10 с.
6. Методы изучения и свойства целлюлолитических ферментов / Под ред. С.Д. Варфоломеева. – М.: ВИНТИ, 1993. – 152 с.
7. Руководство по методам анализа качества и безопасности пищевых продуктов / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. – М.: Брандес, Медицина, 1998. – С. 123-127.
8. Сычёв И.А., Порядин Г.В., Смирнов В.М. Действие полисахаридов на систему крови крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2006. – № 5. – С. 530-533.
9. Чхенкели В.А. Биологически активные вещества *Coriolus pubescens* (Shum.:Fr.) Quel. и их использование в медицине, ветеринарии, экологии и пищевой промышленности. – Новосибирск: ООО «Юпитер», 2006. – 259 с.
10. Чхенкели В.А., Знамировская А.В., Скворцова Р.Г. и др. Полисахариды высших базидиомицетов в коррекции иммунопатологических состояний // Мат. 2-ой межрег. научн. конф. «Человек и окружающая среда». – Рязань, 1998. – С. 246-247.
11. Чхенкели В.А., Малова Т.Н., Чхенкели Г.Д. и др. Пептидо-полисахаридные комплексы *Coriolus pubescens* (Shum.:Fr.) Quel. как иммуностимуляторы природного происхождения // Тез. III ежегодной научно-практ. конф. «Актуальные вопросы медицинского обеспечения при чрезвычайных ситуациях и катастрофах», 16-17 сентября 1999 г. – Иркутск, 1999. – С. 40-41.
12. Чхенкели В.А., Тихонова И.В. Современные представления о возможности использования пептидополисахаридных комплексов базидиальных грибов как иммуностимуляторов // Сиб. мед. журн. – 2000. – № 1. – С. 11-17.
13. Щерба В.В., Бабицкая В.Г. Углеводы глубинного мицелия ксилотрофных базидиомицетов // Прикл. биохим. и микробиол. – 2004. – Т. 40, № 6. – С. 634-638.
14. Wasser S.P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides // Appl. Microbiol., Biotechnol. – 2002. – Vol. 60. – P. 258-274.

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

© ЗОБНИН Ю.В., ПРОВАДО И.П., ПЕШКОВ Д.М., ТЕТЕРИНА И.П., ЛЕЛЮХТ.Д. – 2006

К ВОПРОСУ О МАССОВОМ ОТРАВЛЕНИИ СОДЕРЖАЩИМИ АЛКОГОЛЬ ЖИДКОСТЯМИ, ОСЛОЖНЕННОМ ТОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Ю.В. Зобнин, И.П. Провадо, Д.М. Пешков, И.П. Тетерина, Т.Д. Лелюх

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра внутренних болезней с курсами ПП и ВПТ, зав. – к.м.н., доц. С.К. Седов; МУЗ г. Иркутска «МСЧ ИАПО», гл. врач – Н.П. Матвейчук; Бюро судебно-медицинской экспертизы Главного управления здравоохранения администрации Иркутской области, нач. – к.м.н., доц. В.Н. Проскурин)

Резюме. Представлены сведения о клинических проявлениях, лабораторных, ультразвуковых признаках и некоторых результатах стационарного лечения больных с отравлением содержащими алкоголь жидкостями, осложненным поражением печени с выраженным синдромом холестаза. Приведены результаты гистологического исследования печени и почек.

Ключевые слова. Отравление содержащими этанол жидкостями, токсический гепатит, холестаз.

Клинические проявления токсического повреждения печени и почек обнаруживаются более чем в 30% случаев острых отравлений. Существует два основных патогенетических механизма токсических повреждений печени и почек: специфический, связанный с нарушением их выделительной обезвреживающей функции, и неспецифический, зависящий от участия этих органов в поддержании гомеостаза. Повреждение печени и почек при остром отравлении обусловлено общими филогенетическими и анатомическими особенностями этих органов, их тесной функциональной связью [4]. Выделяют облигатные (истинные) гепатотоксиканты, вызывающие дозо-зависимый эффект, как правило, воспроизводимый в эксперименте, а также идиосинкратические гепатотоксиканты, повреждающие орган лишь у чувствительных индивидов, дозо-независимо и невоспроизводимо в эксперименте [11]. В основе идиосинкразии предполагаются генетически детерминированные особенности метаболизма ксенобиотиков и иные, в том числе иммунные, причины повышенной чувствительности, например, аллергия. Патологические изменения печени химической этиологии могут быть отнесены к одному из двух типов: цитотоксические и холестатические. Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом, стеатозом, канцерогенезом, холестатические – нарушением секреции желчи на интралобулярном (гепатоцеллюлярном и каналикулярном) или экстралобулярном (дуктулярном) уровнях [8,9]. К числу холестатических гепатотоксикантов относят ряд лекарственных препаратов (эритромицин, метилтестостерон, мерказолил и др.) и промышленных веществ (органические соединения мышьяка, этанол и др.), механизмы их действия практически неизвестны [3].

В истории известны случаи острых массовых отравлений, с развитием поражения печени, связанных с пищевыми продуктами. Так, в 1965 г. в Англии, попадание в муку метилендианилина (4,4-диаминофенилметана) привело к развитию токсического гепатита у 84 пострадавших (“Epping jaundice”), попадание в корм для скота полибромистых дифенилов в Мичигане (1973) вызвало нарушение функциональных показателей печени у 92 чел., с загрязнением рисового масла полихло-

ристыми дифенилами связывают увеличение числа случаев рака печени в 1968 г. в Японии (Yucho – “rice oil disease”), и в 1979 г. в Тайване (Yu-Cheng – “oil disease”). Указывается, что холестатический гепатит был одним из проявлений эпидемического токсического синдрома – “toxic oil syndrome” (пневмонит, эозинофилия, легочная артериальная гипертензия, склеродермиеподобные и нейромышечные изменения), развившегося в 1981 г. в Испании в результате загрязнения анилином рапсового масла (этиологический фактор этого массового отравления точно установить не удалось). В результате отравления пострадали 19000 человек, умерли, по меньшей мере, 340 человек [10].

В России острые массовые отравления алкогольсодержащей жидкостью впервые были зарегистрированы с мая по август 2004 г. в Верхней Салде Свердловской области, когда в Центральную городскую больницу поступили 90 больных с признаками острого неинфекционного гепатита. Расследование причин отравления выявило, что все пострадавшие употребляли жидкость «Хелиос» – антисептическое средство для дезинфекции помещений тубдиспансеров, содержащее 93% этилового спирта, около 7% – диэтилфталатов и 0,1% полигексаметиленгуанидина гидрохлорида. Токсикодинамические и токсикокинетические характеристики жидкости «Хелиос» и ее аналогов не изучены [6].

В июле-августе 2006 г. случаи подобных отравлений были зарегистрированы в Тверской, Белгородской, а затем и других областях. По данным Министерства по чрезвычайным ситуациям отравления алкогольсодержащими жидкостями с развитием своеобразного поражения печени зарегистрированы в 15 субъектах РФ, а также в Белоруссии и Литве.

В Иркутской области первая информация о массовых отравлениях поступила в середине октября из Заларинского, Балаганского и Усть-Удинского районов, где пострадавшие, еще в конце сентября, стали поступать в лечебные учреждения с диагнозом вирусный гепатит. Однако, признаков инфекционного характера гепатита выявлено не было. На конец декабря 2006 г. данные отравления были зарегистрированы в 29 регионах области, а общее число пострадавших составляло

4927, из них умерших — 200 чел. Больше всего пострадавших в Усолье-Сибирском, Ангарске, Иркутске, Усть-Ордынском Бурятском автономном округе. В целом, Иркутская область занимает одно из первых мест по числу пострадавших в России.

Сразу после появления сообщений о случаях массового отравления алкогольсодержащими жидкостями с необычной клинической картиной, Территориальным центром медицины катастроф Иркутской области были организованы выезды специалистов в города и районы области. Главный токсиколог области И.П. Провадо выезжал в лечебные учреждения Иркутска и Иркутской области для оказания консультативной помощи пострадавшим. Врачи-токсикологи давали консультации врачам по телефону.

Обследование пострадавших специалистом-токсикологом выявило у абсолютного большинства из них однотипную клиническую картину заболевания, что свидетельствовало об едином этиологическом факторе, обусловившем развитие массового отравления. Анализ имевшейся информации позволил предположить, что заболевание аналогично таковому, зарегистрированному в Свердловской области в 2004 году. Главным управлением здравоохранения Иркутской области были разосланы по лечебным учреждениям информационные письма [2,5]. Отделом экспертиз материалов, веществ и изделий центра экспертно-криминалистического центра ГУВД Иркутской области во всех спиртосодержащих жидкостях, изъятых на территории Ангарска, Усолья-Сибирского, Зимы, райцентров Залари и Куйтун, обнаружен полигексаметиленгуанидин (метацид), а также диэтилфталат [1].

К концу декабря 2006 г. в лечебные учреждения города Иркутска были госпитализированы 560 пострадавших, из них в Иркутский центр острых отравлений (отделение острых отравлений и реорганизованное в токсикологическое отделение, гастроэнтерологическое отделение МУЗ «МСЧ ИАПО») - 272 пациента с отравлением алкогольсодержащими жидкостями, осложненным токсическим гепатитом. Число умерших в городе Иркутске к этому моменту составило 21 чел. Среди госпитализированных больных преобладали мужчины (60,7%). Возраст больных от 19 до 74 лет (средний возраст $43,4 \pm 0,62$ лет). Наибольшую долю (83,4%) составляли лица, официально не работавшие, имевшие инвалидность, пенсионеры.

Все больные предъявляли жалобы на появление желтухи (склер и кожи), потемнение цвета мочи (от темно-желтого до темно-коричневого), слабость, снижение аппетита, тошноту. Реже жаловались на появление кожного зуда, легкий озноб, повышение температуры обесцвечивание кала.

Все пациенты при целенаправленном опросе подтвердили употребление алкоголя за 3-5-7-10 дней до появления желтухи. Большинство пациентов связывали заболевание с приемом «спирта», приобретенного в известных им точках или принесенного кем-то. Данный «спирт» употреблялся без других алкогольных напитков или «вдогонку» алкогольным напиткам, приобретенным в официальных торговых точках. Значительно меньше пациентов называли крепкие сорта пива или говорили об употреблении «водки», имевшей внешне обычные тару и этикетки. Некоторые пациенты указы-

вали на не совсем обычный, сладковатый или ароматический привкус. Часть пациентов указывали, что употребляли данную алкогольсодержащую жидкость в компании, при этом, заболевание, по анамнестическим данным, развивалось не у всех участников трапезы. Поводом для обращения за медицинской помощью было появление желтухи, обнаруженной родственниками или самими пациентами, а также сообщения в средствах массовой информации о случаях токсического гепатита. Количество выпитой алкогольсодержащей жидкости вспоминали с трудом, называя от двух-трех рюмок, до двухсот миллилитров и до литра.

Около трети больных сообщили о перенесенном ранее инфекционном гепатите, наличии других заболеваний печени. При настойчивом расспросе пациенты подтверждали, что длительное время злоупотребляют алкоголем.

При поступлении состояние большинства пациентов было расценено, как средней тяжести. Сознание сохранено, адекватны, легкая оглушенность, не критичность в отношении собственного состояния здоровья. Удовлетворительное самочувствие. В некоторых случаях обнаруживались признаки алкогольного опьянения или абстинентного синдрома. Психометрическое исследование с использованием теста связи чисел (тест Рейтона) выявило увеличение времени выполнения теста до 80 сек, что соответствует печеночной энцефалопатии 1-2 ст. [7].

У всех больных выявлялись интенсивное желтушное окрашивание слизистых рта (уздечка языка), склер, кожи. В большинстве случаев обнаруживалась сухость кожи, скудность волосяного покрова в подмышечной и лобковой областях. Практически не обнаруживаются такие признаки, как сосудистые звездочки, печеночные ладони. У значительной части больных выявляется глухость тонов сердца, тенденция к гипотонии, тахикардия и брадикардия. У всех больных выявлено увеличение печени (от 1-2 до 6-8 см ниже реберной дуги). У всех больных наблюдалось потемнение мочи.



Рис. 1. Эхограмма печени больного токсическим гепатитом с холестатическим синдромом.

При ультразвуковом исследовании у большинства больных выявлено диффузное увеличение печени, структура ее паренхимы умеренно неоднородная, эхогенность умеренно повышенная, желчные ходы не расширены (рис. 1). В большинстве случаев не выявлено увеличения площади селезенки, признаков портальной гипертензии,

асцита. В значительной части случаев не выявлено признаков нарушения акустических свойств почек.

По лабораторным данным в крови выявлена легкая и умеренная анемия, умеренный лейкоцитоз или тенденция к лейкопении с палочко-ядерным сдвигом влево, не выявлено явной эозинофилии; гипербилирубинемия с увеличением обеих фракций билирубина с преобладанием конъюгированного (прямого) билирубина, увеличение активности ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы), значительное увеличение активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и уровня холестерина в сыворотке крови, положительная тимоловая проба. Выявлялись нарушения свертывающей системы крови — удлинение протромбинового времени, снижение или увеличение содержания фибриногена. В большинстве случаев показатели уровня мочевины, креатинина, общего белка крови близки к нормальным. В моче у всех больных выявлены резко положительная реакция на желчные пигменты, умеренная (до 1 г/л) протеинурия.

В лечении пациентов основной являлась инфузионная или пероральная детоксикационная терапия (5% р-р глюкозы, 0,9% р-р хлорида натрия, р-р Рингера, Реамберин по 400-800 мл/сут., обильное питье, минеральные воды «Аршан», «Ордайская», «Мальтинская»), а также витаминотерапия (р-ры аскорбиновой кислоты, тиамин брома, пиридоксина хлорида). Большинство больных получали Эссенциале Н — 5 мл в/в — 5-10 мл/сут. внутривенно; Эссенциале-форте Н — 300 мг в капсулах — по 2 капсулы 2-3 раза в день, препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк), а также метионин. Единичные случаи применения Гепасола, Гептрала, Гепта-Мерца, печеночных растительных сборов, в том числе солянки холмовой. Небольшая часть больных получала преднизолон в дозе 10-20 мг/сут. Тяжелым больным преднизолон назначали в дозе от 30 до 120 мг.

Сеансы дискретного плазмафереза по стандартной методике были проведены 20 пациентам с выраженной гиперхолестеринемией ($15,4 \pm 8,4$ ммоль/л) и явными признаками цитолитического синдрома. Эксфузия плазмы составляла 20-30% объема циркулирующей крови, восполнение проводилось кристаллоидами до 800-1200 мл. В программу инфузионной терапии были включены реамберин и гипохлорит натрия (8 чел.), свежемороженая плазма и альбумин (4 чел.). В некоторых случаях (4 чел.) проведена обработка эритроцитов суточной дозой цефалоспоринов III поколения с экспозицией при 37°C в течение 60 мин. Общее количество сеансов плазмафереза составило от 4 до 7, суммарный объем эксфузии плазмы 120-194% ОЦК пациента. В процессе лечения отмечено снижение уровня холестеринемии ($9,1 \pm 2,5$ ммоль/л), значительное (у 4 чел.) или умеренное снижение и стабилизация уровня билирубина в крови.

Динамическое наблюдение за больными свидетельствует о том, что данное заболевание отличается длительным течением, трудно поддается лечению. В целом, течение патологического процесса относительно благоприятно, хотя часть пострадавших была госпитализирована повторно в связи со значительным ухудшением состояния. О неблагоприятном течении заболевания может свидетельствовать нарастание признаков цитолитического синдрома и печеночной недостаточности,

появление кровоточивости. Быстрый смертельный исход, как правило, наблюдался у больных, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания или тяжелую предшествующую патологию печени. Не исключено, что продолжение употребления алкоголя способствовало прогрессированию заболевания и фатальному исходу у части умерших больных.

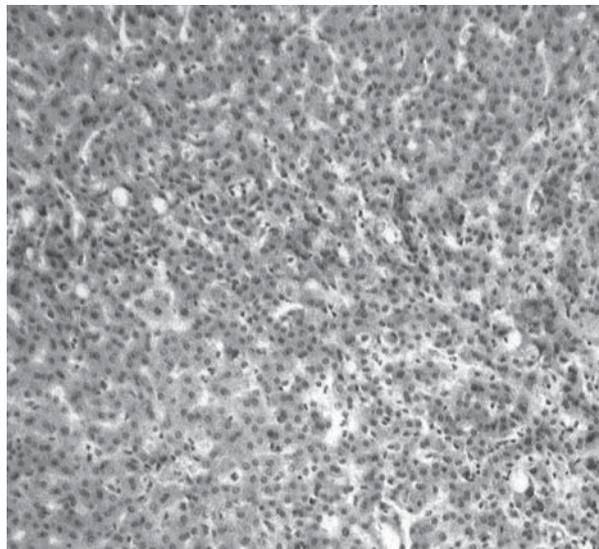


Рис. 2. Микропрепарат печени. Токсический гепатит с холестатическим синдромом.

Судебно-медицинское исследование трупов выявило интенсивное желтушное окрашивание органов и тканей, гепатомегалию и признаки сопутствующих заболеваний (отек мозга, пневмония, панкреатит, дистрофические изменения в миокарде, туберкулез и др.). При патогистологическом исследовании в печени выявлено неравномерное расширение портальных трактов, склерозирование и лейкоцитарная инфильтрация в отдельных зонах, набухание слабо зернистой цитоплазмы, некробиотические и некротические изменения гепатоцитов, их крупнокапельное ожирение, холестаза (рис. 2). В почках неравномерное и слабое кровенаполнение сосудов, эпителий канальцев с набухшей слабо зернистой цитоплазмой, часто окрашенной в желто-зеленый цвет, в просветах большинства канальцев структуры, напоминающие желчный пигмент (рис. 3).

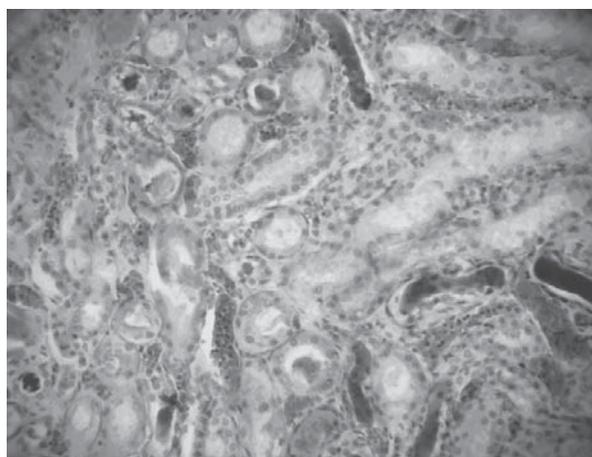


Рис. 3. Микропрепарат почки. Билирубинурный нефроз.

После стационарного лечения больные нуждаются в диспансерном наблюдении и лечении по месту жи-

тельства. Основываясь на опыте лечения пострадавших в эпизоде массового отравления жидкостью «Хелиос», имевшем место в 2004 г. в Свердловской области, длительность лечения составляла от 3-х недель до 3-х месяцев с улучшением состояния и показателей функции печени [6]. Дальнейший прогноз во многом определяется фоновым заболеванием (алкогольный гепатит и цирроз печени), а также образом жизни пострадавших.

Таким образом, наиболее вероятной причиной массового отравления явилось неоднократное употребление жидкостей, содержащих, наряду с этиловым спир-

том, полигексаметиленгуанидин гидрохлорид и диэтилфталат, которые у лиц, имевших предшествующие заболевания печени, в результате метаболических изменений приобрели гепатотоксические свойства. Основным клиническим проявлением данного отравления является токсическая гепатопатия с выраженным холестатическим и умеренным цитолитическим синдромами, а также умеренно выраженная нефропатия. Более точные характеристики данного массового заболевания возможны после проведения целенаправленных и углубленных исследований.

TO THE PROBLEM OF MASS POISONING WITH FLUIDS KEEPING ALCOHOL COMPLICATED WITH THE TOXIC LESION OF THE LIVER

Y.V. Zobnin, I.P. Provado, D.M. Peshkov, I.P. Teterina, T.D. Leljuh
(Irkutsk State Medical University)

Data on clinical manifestations, laboratory, ultrasonic attributes and some results of hospitalization of patients with the poisoning with the fluids keeping alcohol complicated with lesion of liver with the expressed set of symptoms of cholestasis are presented. Results of histological research of liver and kidneys are presented as well.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдова Е. Раскрыто вещество-отравитель // Вост.-Сиб. правда. Конкурент. — 2006. — 09 декабря.
2. Zobnin Y.V., Provado I.P. Информационное письмо по отравлению неуточненными спиртами (в т.ч. жидкостью «Хелиос») с рекомендациями по лечению в остром и восстановительном периоде. — Иркутск: ГУЗИО. Утверждено Начальником ГУЗИО И.В. Ушаковым 01 ноября 2006 г.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. — СПб: Фолиант, 2004. — С.637-658.
4. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — С.215-244.
5. Остапенко Ю.Н., Хонелидзе Р.С., Рожков П.Г. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение отравлений спиртосодержащей жидкостью, осложнившихся токсическим поражением печени: Информационное письмо. Утверждено зам.министра здравоохранения и социального развития Р.А. Хальфиным (№ 5847-РХ от 02 ноября 2006 г.). — М.: ФГУ «Научно-практический токсикологический центр Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», 2006. — 6 с.
6. Острые отравления спиртами / Под ред. проф. В.Г. Сенцова. — Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2004. — 32 с.
7. Печеночная энцефалопатия: Уч.-метод. пособие / Под ред. проф. И.В. Маева. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2005. — 36 с.
8. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций // Consilium Medicum. Приложение «Гастроэнтерология». — 2004. — Т. 6, № 2. — 7 с.
9. Delaney K.A. Hepatic Principles // Goldfrank's toxicologic emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. - 6th ed. — Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998. — P.213-228.
10. Wax P.M. Toxicologic Plagues and Disasters in History // Goldfrank's toxicologic emergencies / Ed. L.R. Goldfrank. - 6th ed. — Stamford, Connecticut: Appleton & Lange, 1998. — P.19-28.
11. Zimmerman H., Maddrey W. Toxic and drug-induced hepatitis // Diseases of the liver / Ed. L.Chiff, E.R.Chiff. - 5th ed. — Philadelphia, Toronto, 1982. — P.621-692.

© КОЗЛОВ Д.Л., ГАЗИНСКИЙ В.В., ВЯЗЬМИН А.Я., АНДРЕЕВ П.Ю. — 2006

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Д.Л. Козлов, В.В. Газинский, А.Я. Вязьмин, П.Ю. Андреев

(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 визуализация височно-нижнечелюстного сустава с помощью рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии как современных методов диагностики нарушений внутри сустава.

Ключевые слова. Височно-нижнечелюстной сустав, синдром дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Методы визуализации височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) имеют большое значение в постановке диагноза и позволяют проводить коррекцию ортопедического лечения данной патологии. Наиболее часто для получения изображения сустава используются обзорная рентгенография, томография, ортопантомография и артрография с контрастированием [2,3,4]. Информация, о суставе, полученная с помощью данных методик, не всегда позволяет выявить патологические функциональные и морфологические изменения в силу технологических особенностей этих методов. Значительно

повышается качество диагностического процесса с внедрением в комплекс методов обследования большого рентгеновской компьютерной томографии (РКТ).

Данный метод исследования заключается в послойном просвечивании объекта изучения рентгеновскими лучами в различных плоскостях. В дальнейшем количественные оценки оптической плотности тканевых структур выдаются на компьютер, где происходит реконструкция изображения исследуемого объекта в заданной плоскости. При обычном рентгеновском исследовании излучаемый пучок, пройдя через объект, вос-

принимается 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 в свою очередь обрабатываются компьютером. В этом случае в его памяти хранится несколько изображений, каждое из которых соответствует определённому срезу тканей. При помощи специальной программы врач может отобразить на экране монитора наиболее информативный срез или несколько срезов, а также провести его реконструкцию в двух и трёхмерном пространстве с последующим анализом и распечаткой на рентгеновскую пленку [1,5].

В настоящее время в диагностический процесс активно внедряется метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). В его основе лежат магнитные свойства отдельных атомных ядер, которые, находясь в магнитном поле, поглощают энергию в радиочастотном диапазоне равном или близком к частоте Лармора, а затем излучают эту энергию при переходе к своей первоначальной ориентации. Данный метод исследования позволяет получать высококачественное изображение костных, мышечных и хрящевых анатомических образований [6].

Целью нашего исследования являлось разработать унифицированные комплексные методы диагностики заболеваний ВНЧС с использованием методов рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии.

РКТ-исследование было проведено двум группам больных. В первую группу (контрольную) вошли 5 практически здоровых лиц с ортогнатическим прикусом и интактными зубными рядами, у данной группы отсутствовали жалобы на ВНЧС. Вторую группу составили 19 больных с жалобами, которые выражались в болях, хрусте, щелчках в ВНЧС, заложенности в ушах, снижении слуха, ограниченном открывании рта, болях в области жевательных и латеральных крыловидных мышц. У 13 (68%) больных второй группы ранее проведённое рентгеновское исследование не выявило патологических изменений в суставе, и возникли сложности с постановкой диагноза. Для проведения исследований ВНЧС мы использовали рентгеновский компьютерный томограф четвёртого поколения SOMATOM AR.C., напряжение составляло 130 кВ, ток 70 мА, толщина среза 2 мм, время исследования до 8 мин., время изображения среза 3-5 сек.

Исследовали при положении больного на спине, голову фиксировали в краниостате, центрирование осуществляли по средней линии лица в соответствие со световыми индикаторами. Положение головы обследуемого и симметричность укладки имеют большое значение, для получения достоверной информации. Позиционирование её без наклона позволяет осуществить равномерное сканирование обоих суставов без искажений. На первом этапе исследование выполняли при закрытом рте, зубные ряды находились в положении центральной окклюзии. На втором этапе сканировали при открытом рте, степень открывания рта у каждого больного была различной и зависела от степени развития патологического процесса в ВНЧС, но всегда максимальной. Нижнюю челюсть фиксировали в заданном

положении при помощи специально изготовленного устройства. Для того чтобы получить качественное и достаточно информативное изображение ВНЧС, производили от 18 до 24 срезов. Нижняя граница среза проходила по верхнему краю второго позвонка, верхняя граница по дну турецкого седла. При таком прохождении плоскости срезов не возникают артефакты от металлических включений в полости рта (амальгамовых пломб, металлических вкладок и зубных несъемных протезов). Реконструкцию изображения сустава выполняли в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. В процессе РКТ-исследования проводили коррекцию изображения на экране монитора, используя для этого ширину и глубину окна, которые позволяли подробно изучить морфологию элементов ВНЧС. В процессе исследования сустава использовали «костные» и «мягко тканые» окна. Это было необходимо для того, чтобы попытаться при помощи РКТ уточнить положение внутрисуставного диска. Методом денситометрического анализа изучали плотность костных суставных элементов. Учитывая, что плотность губчатого вещества костной ткани составляет 300-500 ед. Н, кортикальной 600-1000 ед. Н, плотность хрящевой ткани 60-80 ед. Н различны, то не всегда возможна визуализация внутрисуставного диска. Аналогичная ситуация возникает при исследовании мягких тканей, окружающих сустав, их различная плотность, по сравнению с диском, часто не позволяет чётко определить его местоположение.

При анализе компьютерных томограмм оценивали соотношение размеров переднего, верхнего и заднего отделов суставной щели, состояние сочленованных поверхностей бугорка, ямки и суставной головки, симметричность расположения головок в суставной впадине.

Методом магнитно-резонансной томографии нами было обследовано 2 больных из первой группы, у которых отсутствовали жалобы на ВНЧС и 9 — из второй, в возрасте от 20 до 49 лет с жалобами на боли, щелчки в околоушно-височной области, усталость жевательных мышц при жевании, ограниченное открывание рта. Для этих целей использовали магнитно-резонансный томограф "Magnetom-Open", фирмы Siemens, с резистивным электромагнитом с напряженностью магнитного поля 0,2 Тесла.

Больного укладывали на стол томографа на спину, голову помещали в радиочастотную катушку. На первом этапе исследование осуществляли при смыкании зубных рядов в положении центральной окклюзии, на втором — при максимально открытом рте. Для устранения артефактов, обусловленных движением нижней челюсти, её фиксировали специально изготовленным немагнитным устройством. Использовали спин-эхо (SE) и турбо-спин-эхо (TSE), импульсные последовательности. Применяли косые сагиттальные, перпендикулярные мышечкам проекции, а также при положении «рот закрыт» прямую коронарную проекцию.

T1-взвешенная спин-эхо последовательность с параметрами: TR 500/TE 15, FOV 180, толщина среза 4 мм, пропуски между срезами 0,1, матрица 255x256, количество усреднений 3, время исследования 6,2 мин. T1 применяли для оценки состояния внутрисуставного диска и костных элементов сустава при косых сагиттальных и коронарной проекциях.

T2-взвешенная турбо-спин-эхо последовательность

с параметрами: TR 3100/TE 102, FOV 180, среза 4 мм, пропуски между срезами 0,1 мм, матрица 252x256, количество усреднений 2, время исследования 3,5 мин. T2 применяли для определения воспалительных явлений в суставе и окружающих его тканях, использовали коую сагиттальную проекцию.

При анализе РКТ у первой группы больных не было выявлено патологических изменений. У 7 больных второй группы (37%) был диагностирован хронический артрит, а у 12 (63%) – по косвенным признакам синдром дисфункции ВНЧС. При реконструкции томограмм больных с артритом в коронарной проекции суставная ямка была деформирована и увеличена в размерах, скаты суставных бугорков деформированы. В аксиальной проекции отмечалось асимметричное положение головок нижней челюсти в ямках и различный уровень их расположения в вертикальной плоскости, а также нарушение формы суставных ямок.

У 12 (63%) больных с синдромом дисфункции ВНЧС выявлены смещения головок нижней челюсти, при этом степень смещения с обеих сторон была различной. Для того чтобы установить дистальный сдвиг головок, достаточно произвести реконструкцию РКТ в аксиальной и сагиттальной проекциях, а реконструкция в коронарной проекции в данном случае малоинформативная.

Анализируя полученные результаты, следует отметить, что в сагиттальной проекции хорошо диагностируется дистальный сдвиг головок, четко определяется ее форма, при этом возможно измерение переднего, верхнего и заднего отделов суставной щели, а также выявление эрозивных изменений сочленованных суставных поверхностей. Реконструкция томограмм в коронарной проекции воспроизводит высококачественное изображение обеих головок, при этом появляется возможность оценить уровень их расположения относительно друг друга. Хорошо визуализируется дно суставной ямки и суставная щель, при необходимости можно определить ее линейные параметры. В этой проекции, при «мягкотканном» режиме окна хорошо просматриваются жевательные и медиальные крыловидные мышцы, местоположение внутрисуставного диска определить невозможно.

При анализе МРТ были получены следующие результаты: переднее смещение внутрисуставного диска наблюдалось у 2 (22%) больных, переднее медиальное смещение – у 3 (34%), переднее латеральное смещение – у 2 (22%), деформация внутрисуставного диска – у 1 (11%), дегенеративные изменения внутрисуставного диска – у 1 (11%) больного второй группы. У больных первой исследуемой группы при анализе МРТ смещения внутрисуставного диска и его патологических изменений выявлено не было.

В косой сагиттальной проекции при переднем смещении внутрисуставного диска он визуализируется впереди от головки нижней челюсти. Диагностическим признаком переднего смещения является наличие его заднего полюса перед головкой нижней челюсти, которая отчетливо видна в косой сагиттальной проекции при открытом рте.

При коронарной проекции изображение диска на срезах, проходящих через дистальную поверхность головки, не определяется.

В положении «рот закрыт» задний полюс диска на-

ходится перед головкой нижней челюсти, а при закрытом рте вновь занимает своё прежнее положение, значит, в данном случае будет наблюдаться переднее смещение диска с вправлением. Если задний полюс диска остается впереди головки после закрывания рта, то имеет место переднее смещение диска без вправления.

Медиальное и латеральное смещения внутрисуставного диска в чистом виде нами диагностированы не были, они всегда сочетались с передним. Для диагностики передних медиальных и латеральных смещений необходимо применять коронарную проекцию, так как одной сагиттальной недостаточно.

В одном случае была диагностирована аномалийная форма головки нижней челюсти, она имела цилиндрическую форму, на диске наблюдались дегенеративные изменения, которые определялись в виде сигнала различной интенсивности. У больного с деформацией диска в косой сагиттальной и коронарной проекциях отмечали его истончение в центральной части, поверхность не имела четких контуров.

Применение РКТ для диагностики заболеваний ВНЧС, обусловленных функциональными нарушениями взаимодействия костных элементов, а также морфологическими изменениями, значительно повышает качество информации и позволяет проводить наиболее эффективное лечение. Показаниями к РКТ могут служить: 1) подозрение на наличие остеофитных и других дегенеративных изменений в костных суставных элементах; 2) дисфункция ВНЧС, обусловленная травмой зубочелюстно-лицевой области, 3) околоуставные и лицевые боли, не купирующиеся лечебными мероприятиями, 4) дисфункция ВНЧС, не поддающаяся ортопедическим методам лечения и обусловленная наличием дефектов и деформаций зубных рядов, 5) стойкий тризм жевательной мускулатуры, не поддающийся лечебным мероприятиям, 6) деформации челюстно-лицевого скелета, осложнённые дисфункцией ВНЧС.

РКТ является достоверным и информативным методом, позволяющим судить о состоянии и структурных патологических перестройках ВНЧС. С его помощью врач может провести диагностику заболеваний сустава на более качественном уровне и наметить новые направления в комплексной оценке функционального состояния ВНЧС как в норме, так и при патологии. Достаточно спорным является вопрос об изображении внутрисуставного диска методами РКТ, так как не каждая компьютерная программа позволяет проводить его визуализацию. Возможности РКТ для визуализации мягких тканей ограничены и более предпочтительной является для этих целей магнитно-резонансная томография. Практически невозможно методами РКТ выявить дегенеративные процессы в диске, его перфорацию. Судить о процессах, происходящих в диске и его местоположении, возможно только по косвенным признакам. В связи с этим является проблематичным диагностирование мышечно-суставной дисфункции ВНЧС на ранней стадии и выявление дегенеративных процессов непосредственно в самом диске.

Недостатки РКТ-исследования заключаются в незначительном дискомфорте, который выражается в том, что обследуемому приходится находиться с открытым ртом в течение 6-8 минут и возникающими при этом мышечными спазмами. Этот недостаток может быть ни-

велирован использованием специального приспособления.

Анализ магнитно-резонансных томограмм ВНЧС показал возможность визуализации суставных мягкотканых элементов. Это имеет большое диагностическое значение, так как позволяет получить информацию о внутрисуставной патологии, не прибегая к артрографии. В косой сагиттальной проекции хорошо визуализируется смещение диска в переднем и заднем направлении, а также места прикрепления верхнего пучка латеральной крыловидной мышцы к переднему полюсу диска и прикрепление заднего полюса диска к стенке суставной ямки. Для выявления комбинированного смещения диска: переднего медиального и переднего латерального, необходимо производить реконструкцию в коронарной проекции.

Показаниями к МРТ служат: 1) наличие симптомов, присущих внутрисуставным расстройствам, не установленных на рентгенограммах, томограммах и РКТ; 2) болевые ощущения в околоушно-височной области, жевательной мускулатуре с иррадиацией в область затылка, шеи; 3) планирование оперативных вмешательств на ВНЧС при его аномалиях и деформациях; 4) выявление внутренних расстройств сустава, возникших вследствие травмы; 5) подозрение на наличие дегенеративных изменений в диске; 6) подозрение на деформацию и разрушение диска и связочно-капсулярного аппарата; 7) неэффективность физиотерапевтического и ортопедического лечения суставной патологии; 8) подозрение на смещение суставного диска; 9) острых и

хронический вывих суставного диска; 10) хронические и острые боли в околоушно-височной области с подозрением на мышечную патологию; 11) бруксизм, дневное сжатие челюстей; 12) суставные и лицевые боли, не купирующиеся лечебными мероприятиями; 13) хронические суставные, лицевые и головные боли неясной этиологии; 14) стойкий тризм жевательной мускулатуры, не поддающийся лечебным мероприятиям.

Противопоказаниями к магнитно-резонансной томографии можно считать: 1) внутрисуставные металлические зажимы при аневризме сосудов; 2) металлические кохлеарные имплантаты; 3) имплантированные устройства для введения инсулина или химиотерапии; 4) кардиостимуляторы; 5) сердечные металлические клапаны; 6) клаустрофобия.

Таким образом, метод магнитно-резонансной томографии височно-нижнечелюстного сустава позволяет получить более достоверные данные о состоянии мягкотканых элементов сустава. Этот метод лучше переносится больными, в отличие от метода рентгеновской компьютерной томографии, при котором обследуемому приходится длительное время находиться с открытым ртом, а также позволяет получать высококачественные изображения костных, мышечных и хрящевых анатомических образований. В диагностике височно-нижнечелюстного сустава методы РКТ и МРТ значительно повышают качество диагностического процесса. Это позволяет проводить ортопедическое лечение данной патологии, основываясь на достоверно подтвержденные данные обследования больного.

THE METHODS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINTS IMAGING

D.L. Kozlov, V.V. Gazinsky, A.Ya. Vazjmin, P.U. Andreev
(Irkutsk State Medical University)

This article deals with the temporomandibular joint imaging by the X-ray computer tomography and the magneto resonance as the modern diagnostic methods of joint damages .

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вязьмин А.Я.* Комплексный подход к визуализации височно-нижнечелюстного сустава // *Современные вопросы стоматологии: Сб. науч. тр. к 70-летию В.Н. Копейкина.* — М., 1999. — С.87-91.
2. *Курляндский В.Ю., Хватова В.А., Воложин А.И., Лавочник М.И.* Методы исследования в ортопедической стоматологии. — Ташкент: Медицина, 1973. — С.64-71.
3. *Латий З.П., Оскольский Г.И.* Томографическое изучение височно-нижнечелюстных суставов при изменении высоты прикуса // *Тез. докл. итог. науч. конф., посвящ.*
4. *Хватова В.А.* Заболевания височно-нижнечелюстного сустава // *Важнейшие вопросы стоматологии.* — М.: Медицина, 1982. — С.46-49.
5. *James V. Manzione* Internal Derangements of the Temporomandibular Joint: Diagnosis by Direct Sagittal Computed Tomographi // *Radiology.* — 1984. — Vol. 138. — P.111-115.
6. *Katzberg R.W., Bessette R.W., Tallents R.H.* Normal and Abnormal Temporomandibular Joint // *Radiology.* — 1986. — Vol. 158. — P.183-189.

СТРАНИЦЫ ИСТОРИИ НАУКИ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

© ЯКУБОВИЧ А.И., КУЗНЕЦОВА Н.П. – 2006

КАФЕДРЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ ИРКУТСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА – 85 ЛЕТ!

А.И. Якубович, Н.П. Кузнецова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра дерматовенерологии, зав. – д.м.н., проф. А.И. Якубович)

Резюме. Представлен очерк истории кафедры дерматовенерологии ИГМУ.
Ключевые слова. Кафедра дерматовенерологии, ИГМУ, история.

История кафедры и клиники кожных и венерических болезней Иркутского государственного медицинского университета тесно связана с историей высшего медицинского образования в Восточной Сибири. В разное время на кафедре работали и продолжают работать: преподаватели Ф.Л. Юдалевич, Л.И. Юдович, И.Н. Переводчиков, Е.П. Мальковская, С.И. Гойзнер, В.Д. Скородумова, К.И. Стратиевская, М.А. Акулин, М.С. Каплун, М.Я. Явербаум, М.И. Ковайкина, С.В. Ильина, Н.П. Кузнецова, Л.М. Тартаковская, А.Н. Кононова, Л.В. Ефимова, В.Т. Куклин, С.А. Цыренова, Н.С. Спичак, А.И. Якубович, Н.М. Рудых, И.О. Малова, А.Ю. Чашин, О.Г. Судакова; старшие лаборанты М.М. Васькина, Л.М. Полякова, З.Н. Позднова, Т.Б. Величанская; рабочий Б.А. Демьянович.



Профессор Ф.Л. Юдалевич

В 1918 г. в Иркутске декретом А.В. Колчака был открыт государственный университет, а в августе 1919 г. – медицинское отделение при физико-математическом факультете, которое позже выделилось в самостоятель-

ную учебно-административную единицу – медицинский факультет Иркутского университета. В первые годы существования медицинского факультета клинические кафедры возглавили крупные ученые профессора – представители Казанской и Томской медицинских школ. Из Томска приехал Фадей Леонтьевич Юдалевич, который в 1921 г. был избран ассистентом кожно-венерологической клиники, с поручением организовать кафедру. В феврале 1921 г. была создана кафедра кожных и венерических болезней. Ф.Л. Юдалевич заведовал кафедрой с 1921 по 1935 гг., умер в 1935 г.

В 1935 г. заведование кафедрой кожных и венерических болезней было поручено доценту Лиии Вениаминовне Штамовой.

С ноября 1936 по февраль 1940 г. кафедрой кожных и венерических болезней Иркутского медицинститута заведовал доцент Лев Ильич Юдович.

В феврале 1940 г. по назначению Министерства здравоохранения СССР, в Иркутск на должность директора Иркутского медицинского института приехал Мануэль Самойлович Каплун, избранный ранее (в 1939 г.) по



Профессор М.С. Каплун

конкурсу на должность заведующего кафедрой кожных и венерических заболеваний, которой и руководил в течение 32 лет.

В 1972 г. на должность заведующей кафедрой была избрана доцент Нина Петровна Кузнецова, которая в 1974 г. защитила докторскую диссертацию на тему: «Поздняя кожная порфирия — полисистемное заболевание». За время заведования кафедрой Н.П. Кузнецовой значительно улучшилась материальная база клиники: увеличилась её площадь за счет освобождения полуподвального этажа, где разместились 4 учебные комнаты, кабинеты фотохимиотерапии и лазеротерапии. Аудитория оборудована проекционной аппаратурой для демонстрации учебных фильмов.

С сентября 2005 г. кафедрой дерматовенерологии ИГМУ заведует профессор Андрей Игоревич Якубович.

Научная деятельность сотрудников кафедры и клиники постоянно определялась запросами практического здравоохранения. Это можно проследить по публикациям с момента организации клиники. В первые годы исследования были посвящены вопросам борьбы с венерическими заболеваниями. Изучались социально-эпидемиологические аспекты сифилиса, его лечения и профилактики. Особое внимание уделялось обследованию различных групп населения на сифилис, в связи с эпидемиологическим неблагополучием по заболеваемости в Восточной Сибири (Ф.Л. Юдалевич, Л.И. Юдович). Проводились комплексные исследования по лепре не только по изучению ее дерматологических проявлений, но и поражений других органов и систем (И.Н. Переводчиков, Л.И. Юдович, Л.В. Штамова). Изучалась краевая патология кожи и использование местных санаторно-курортных факторов при лечении дерматологических больных (Л.И. Юдович, В.Д. Скородумова, С.И. Гойзнер и др.).

В послевоенные годы проблема сифилидологии продолжала оставаться актуальной в связи с ростом числа венерических заболеваний как одного из санитарных последствий войны. Совместно с Областным кожно-венерологическим диспансером (ОКВД) разрабатывались организационно-методические вопросы борьбы с сифилисом. Итогом этих исследований явилась кандидатская диссертация М.Я. Явербаума «30 лет борьбы с сифилисом в Иркутской области». Одновременно изучались вопросы диагностики и терапии гонорей (Л.И. Юдович, Ф.И. Хворостьянов, К.И. Ташлыкова). Научно-практические обобщения по проблеме женской гонорей делались ежегодно с участием акушеров-гинекологов и обсуждались на заседаниях научного общества.

Наряду с проблемами, связанными с вензаболеваемостью, не менее актуальными являлись вопросы эпидемиологии, клиники и терапии грибковых заболеваний. Эти важные разделы дерматологии решались сотрудниками клиники совместно с врачами ОКВД (К.И. Стратиевская, И.М. Покацкая, Л.М. Тартаковская, Э.И. Киселёва и др.). Была выполнена интересная работа

Л.М. Тартаковской «Эпидемиология, лечение и организация борьбы с трихомикозами в Иркутской области». Инфекционная патология кожи издавна привлекала внимание и была объектом пристального изучения иркутских дерматологов. На протяжении 20 лет клиника кожных болезней занималась туберкулёзом кожи (С.В. Ильина). Этому способствовало создание при клинике отделения для лечения больных туберкулёзом кожи. Был накоплен и обобщён в научных трудах опыт комплексной терапии различных клинических форм туберкулёза кожи, изучены отдалённые результаты.

Постоянный интерес проявляли сотрудники кафедры и клиники к проблеме лепры. Этот интерес был заложен ещё И.Н. Переводчиковым, доцентом кафедры и первым организатором Иркутского клинического лепрозория (1926 г.). Все последующие годы профессор М.С. Каплун непосредственно участвовал и руководил научной деятельностью иркутских лепрологов (Н.В. Шилов, В.М. Козельский, Н.А. Тетьева, Л.П. Каминская, С.А. Пасшак, В.Д. Бондарева).

В 60-е годы возникла необходимость изучения хронических дерматозов (поздняя кожная порфирия, псориаз, красная волчанка), особенностей их течения, терапии и профилактики в Восточной Сибири. По этой проблеме были выполнены одна докторская (Н.П. Кузнецова) и три кандидатские диссертации (А.Н. Кононова, Л.В. Пономарева, В.Т. Куклин).

В 70-е годы сотрудники кафедры были включены в комплексную бригаду медицинского института, которая занималась профилактикой заболеваний у строителей БАМа. Проводились комплексные научные исследования по изучению структуры кожной патологии и особенностей течения хронических дерматозов у строителей БАМа с учетом иммунологической реактивности организма. Кроме того, проводился комплекс орга-



Сотрудники кафедры кожных и венерических болезней. 1970 г.

низационно-методических и профилактических мероприятий по предупреждению распространения сифилиса на строительстве БАМа. Результатами этих работ явились доклады и публикации в материалах трех пленумов Координационного Совета АМН СССР, VII Всесоюзного съезда и Пленума Всероссийского общества дерматовенерологов. Ассистентом Э.И. Рыскаленко была защищена кандидатская диссертация по теме: «Профилактика сифилиса на строительстве Западного

участка БАМа и некоторые социально-эпидемиологические особенности его в данном регионе».

Более 40 лет кафедра кожных болезней занимается проблемой патогенеза, терапии и профилактики распространенных хронических дерматозов в Восточной Сибири. Сотрудники кафедры совместно с практическими врачами изучали вопросы эпидемиологии, патогенеза и терапии аллергодерматозов, псориаза и поздней кожной порфирии. Разработка проблемы порфи-

рантом А.И. Якубовичем было изучено влияние фотохимиотерапии на функциональное состояние мочевыделительной системы у больных псориазом и предложен более эффективный метод комплексной терапии. Дальнейшая разработка методов терапии псориаза была продолжена в работе И.О. Маловой. Ею было показано влияние фотохимиотерапии на иммунологические показатели больных псориазом и предложены методы иммунокоррекции.



Сотрудники кафедры кожных и венерических болезней. 1979 г.

рии заключалась в изучении патогенеза, клиники внекожных проявлений, а также вопросов терапии, профилактики и реабилитации больных поздней кожной порфирией. Комплексные обследования больных проводились с участием смежных специалистов (невропатологов, терапевтов, ЛОР-врачей, окулистов и др.). В

результате были разработаны клиническая классификация поздней кожной порфирии и комплекс профилактических и реабилитационных мероприятий. В итоге этих исследований были выполнены, как отмечалось ранее, одна докторская (Н.П. Кузнецова) и четыре кандидатских диссертации (Е.А. Петрова, Н.М. Рудых, А.Ю. Чащин, И.Г. Афанасьева).

Изучение проблемы псориаза началось с исследований Л.В. Понамаревой, которая выявила дефицит некоторых микроэлементов в крови у больных псориазом при

увеличении цинка в чешуйках кожи. Это явилось основанием для выработки рекомендаций по применению комплекса микроэлементов в терапии псориаза.

В последующем (в 1981 г.) в клинике кожных болезней был установлен аппарат для проведения фотохимиотерапии (ПУВА-терапии), что резко повысило эффективность лечения этого хронического дерматоза. Аспи-

ранта для оказания методической и лечебной помощи детям, страдающим аллергодерматозами. Ассистент кафедры, к.м.н. А.Н. Кононова возглавила этот центр в должности внештатного областного детского дерматолога. Позднее, с передачей функций этого центра ГКВД, внештатным детским дерматологом стала ассистент ка-



Сотрудники кафедры кожных и венерических болезней. 1998 г.

федры, к.м.н. Н.М. Рудых (в настоящее время профессор кафедры).

За 30 лет (до 2000 г.) сотрудниками кафедры было сделано более 50 докладов (в Таллине, Москве, Ленинграде, Свердловске, Уфе, Пятигорске, Комсомольске-на-Амуре, Челябинске, Суздале, Рязани, Чите, Улан-Удэ и др.). Проф. Н.П. Кузнецова принимала участие и

Материалы научных исследований, посвященных изучению псориаза, неоднократно докладывались на всесоюзных и всероссийских съездах, конференциях, пленумах и других форумах.

В 80-е годы, с увеличением числа больных аллергодерматозами, особенно детей с атопическим дерматитом, возникла необходимость создания научно-методического центра

выступала с докладами на международных симпозиумах и конгрессах (Дели, Москва, Варшава, Гданьск, Лион, Улан-Батор, Саппоро). Кафедра поддерживает связи с зарубежными учеными, обмениваясь научными материалами (Польша – проф. С. Яблонска и проф. А. Лангнер, Монголия – проф. Ч. Долгор, Франция – Д. Пулен). Проф. Н.П. Кузнецова является членом Европейского общества дерматологических исследований и почетным членом Научного общества дерматовенерологов Монголии. В течение нескольких лет 6 докладов были включены в программы международных дерматологических конгрессов Киото (Япония), Мюнстер (Германия), Лодзь, Гданьск (Польша), Рим (Италия), Анси (Франция).

В 90-е годы, в связи с резким ростом распространенности инфекций, передаваемых половым путем, и вовлечением огромных контингентов в эпидемический процесс, интересы сотрудников кафедры дерматовенерологии существенно расширились в сторону венерологии. Изучались не только контингенты взрослых больных, но и детское население. Организованы анонимные приёмы больных (мужчин, женщин и детей) с заболеваниями, передаваемыми половым путём. Со-



Кафедра дерматовенерологии сегодня.

трудники кафедры включились в выполнение кафедральной научной темы «Эпидемиология, особенности течения и терапия урогенитальных инфекций у мужчин, женщин и детей». В рамках этой научной программы были выполнены и успешно в 2000 г. защищены докторские диссертации И.О. Маловой «Урогенитальные инфекции у девочек младшего возраста (до 12 лет): эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика» и доцентом А.И. Якубовичем «Изменная реактивность организма в патогенезе и лечении урогенитальных инфекций». В течение последних лет в рамках тематики издано две монографии и защищено три кандидатских диссертации (Е.Б. Дружинина, А.Е. Чуприн, А.Р. Корепанов).

Не иссякает интерес сотрудников кафедры и к дерматологическим проблемам. В 2000 г. ассистентом кафедры Н.М. Рудых была защищена докторская диссертация на тему: «Роль гипоталамического синдрома в

патогенезе гиперандрогенной дерматии и разработка патогенетически ориентированного принципа лечения». Под руководством профессора Н.П. Кузнецовой в 2005 г. защищена кандидатская диссертация О.Г. Судачковой на тему: «Клиническое течение и терапия псориаза в сочетании с хроническими вирусными гепатитами».

В настоящее время на кафедре продолжают выполняться и планируются ряд новых научных работ, посвященных актуальным вопросам дерматовенерологии.

Значительно расширилась география участия сотрудников кафедры в различных научных форумах в России и за рубежом (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Нижний Новгород, Новосибирск, Владивосток, Хабаровск, Чита, Улан-Удэ, Красноярск, Барселона, Париж, Вроцлав, Лондон, Улан-Батор).

Сотрудники кафедры являются авторами учебных пособий: «Клиническая классификация, диагностика внекожных проявлений поздней кожной порфирии, ее лечение и профилактика» (1976); «Аллергические васкулиты кожи» (1978), «Аллергия» (1982); «Санаторно-курортное лечение на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке» (1986), «Псориаз: патогенез, клиника, лечение» (1989); «СПИД – синдром приобретенного имму-

нодефицита» (1990); «Основные методы и методики, применяемые для обследования больных с кожными и венерическими заболеваниями» (1992); «Тропические микозы» (1997); «Поздняя кожная порфирия» (1997); «Кортикостероидные препараты для наружного лечения заболеваний кожи» (1999); «Словарь основных дерматологических терминов» (2001); «Сифилис: этиология патогенез, клинические проявления, лабораторная диагностика и лечение» (2005); «Терапия трихомонадной и трихомонадно-хламидийной инфекции у мужчин на основе изучения микробиоценоза уретры» (2005).

Кафедра на протяжении длительного времени являлась базой для подготовки врачебных кадров дерматовенерологов Иркутской области, Бурятии, Якутии, Монголии в интернатуре и клинической ординатуре, а также проводила усовершенствование врачей на ФПК. Начиная с 2001 г., профессиональная подготовка врачей дерматовенерологов стала проводиться на вновь организованной кафедре дерматовенерологии ФПК и ППС, которую возглавила д.м.н., проф. И.О. Малова. Несмотря на организацию самостоятельной кафедры, все сотрудники кафедры дерматовенерологии ИГМУ принимают самое активное участие в подготовке и переподготовке кадров врачей-дерматовенерологов. Постоянный деловой контакт между кафедрами и практическим здравоохранением способствует профессиональному росту специалистов и совершенствованию дерматовенерологической службы области.

Лечебная работа клиники кожных болезней является неотъемлемой частью учебного процесса и осуществляется совместными усилиями сотрудников кафедры и клиники (заведующая клиникой – врач высшей категории Б.Е. Хайновская). В настоящее время ординаторами клиники являются опытные врачи С.А. Цы-

ренова, К.Д. Гавриш, Э.Г. Суракатова. Клиника является базой в составе Факультетских клиник ИГМУ и располагает возможностями углублённого обследования больных с использованием функциональных, клинико-лабораторных, электрофизиологических, иммунологических и гистологических методов исследования. В лечении используются современные методы: фотохимиотерапия, лазеротерапия, СВЧ и другие физиотерапевтические методы. Применяются антибиотики нового поколения, глюкокортикостероиды, цитостатики, ретиноиды и др.

Все сотрудники кафедры дерматовенерологии занимаются лечебной (непосредственно ведут больных) и консультативной (в амбулатории) работой в клинике. При клинике в течение 13 лет функционируют кабинеты анонимного обследования и лечения мужчин (А.И. Якубович, А.Е. Чуприн, А.Р. Корепанов), женщин и детей с урогенитальными инфекциями (И.О. Малова, М.А. Другова, Н.В. Сокольников, медицинская сестра О.А. Волокитина).

Администрация Факультетских клиник ИГМУ в лице главного врача – проф. Г.М. Гайдарова и его заместителей – доц. С.Н. Смирнова, к.м.н. Г.М. Синьковой, Т.А. Беляловой и др. создают все условия для раскрытия творческого потенциала сотрудников кафедры.

Деятельность кафедры всегда была тесно связана с практическим здравоохранением, особенно с Областным кожно-венерологическим (гл. врач – заслуженный

врач РФ, к.м.н. Н.А. Долженицына) и Городским кожно-венерологическим (гл. врач – В.Г. Кочеткова) диспансерами в решении основных вопросов, встававших перед иркутской дерматовенерологией на тех или иных этапах развития. На базе областного и городского кожно-венерологических диспансеров консультировали больных Л.И. Юдович, М.С. Каплун, Н.П. Кузнецова, А.Н. Кононова, Л.В. Ефимова, Н.М. Рудых.

В настоящее время коллектив кафедры представлен в следующем составе: доктора медицинских наук, профессора Андрей Игоревич Якубович, Нина Петровна Кузнецова, Наталья Михайловна Рудых, ассистенты кандидаты медицинских наук Эльвира Ильинична Рыскаленко, Александр Юрьевич Чашин, Ольга Геннадьевна Судакова.

По итогам работы в 2005 г. кафедра дерматовенерологии заняла первое место в университете среди всех кафедр с числом сотрудников от 4 до 7.

Успешная работа кафедры дерматовенерологии, наоборот, была бы невозможна без помощи и поддержки ректората и деканата стоматологического факультета и многих других подразделений ИГМУ.

В 2006 г. кафедре дерматовенерологии ИГМУ исполняется 85 лет, ее коллектив, состоящий из опытных квалифицированных преподавателей и молодых сотрудников, обладает высоким творческим потенциалом и способен решать самые сложные научные и педагогические задачи, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

THE 85th-ANNIVERSARY OF THE CHAIR OF DERMATOVENEROLOGY OF IRKUTSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

A.I. Jakubovich, N.P. Kuznetsova
(Irkutsk State Medical University)

The essay of the history of the Department of Dermatovenerology of Irkutsk State Medical University is presented.

ЛЕКЦИИ

© КАЛЯГИН А.Н. – 2006.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ФАКТОРЫ РИСКА ДЕКОМПЕНСАЦИИ (СООБЩЕНИЕ 6)

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)

Резюме. В лекции представлены современные представления о факторах риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова. Хроническая сердечная недостаточность, факторы риска, прогрессирование, декомпенсация.

Вопросы изучения причин прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) и поиска путей их преодоления являются одними из центральных в современной кардиологии. Ответы на них станут важнейшим этапом изменения мировоззрения врачей

в отношении патогенетических механизмов развития болезней и заложат основу эффективной профилактики.

Базис современного понимания развития хронических неинфекционных болезней в соответствии с программой ВОЗ CINDI составляют факторы риска (ФР)

или факторы внешней и внутренней среды организма, поведенческие факторы, способствующие увеличению вероятности развития заболевания, его прогрессированию и неблагоприятному исходу. ФР традиционно разделяют на модифицируемые и немодифицируемые (возраст, пол, генетическая предрасположенность). Для нужд профилактики наибольший интерес представляют модифицируемые ФР. Кроме того, ФР подразделяются на 3 группы: 1) биологические, 2) связанные с образом жизни (поведенческие и социальные), 3) факторы окружающей среды. Предполагается, что факторы, связанные с образом жизни и окружающей средой, могут взаимодействовать с генетическими факторами и приводить к появлению новых биологических ФР, через которые и происходит их реализация в болезни.

Недостаточно внимания в настоящее время уделяется социальным факторам, определяющим течение ХСН. Однако влияние социального и экономического неблагополучия на диагностику и лечение лиц с ХСН изучили в крупном шотландском исследовании «Scottish continuous morbidity recording project» с участием 2186 больных. Оказалось, что чем хуже социально-экономические условия, тем чаще развивается ХСН, даже после поправки на пол и возраст. Больные, проживающие в наиболее неблагоприятных с экономической точки зрения районах, имеют риск развития ХСН на 44% выше, чем жители самых благополучных районов (2,6 против 1,8 на 1000 населения, $p=0,0003$). Тем не менее, самые бедные больные реже (на 23%) посещали своего лечащего врача, чем самые богатые (2,6 против 2,0 визитов в год, $p=0,00009$). Спектр назначаемых препаратов был одинаков в обеих социально-экономических группах: 80,6% больных назначались диуретики, 39,3% – ингибиторы АПФ, 21,4% – бета-блокаторы, 20,7% – дигоксин, 8,5% – спиронолактон [23]. В то же время, говоря о модификации образа жизни, именно бедным людям проще всего осуществить шаги по его нормализации. Это было продемонстрировано в британском исследовании «Cambridgeshire Strategic Health Authority», которое проводилось в течение 11 лет (1989-1999 гг.) с участием 39161 женщины и 33977 мужчин 35-60 лет, наблюдавшихся на 58 врачебных участках. И среди бедных, и среди богатых происходило снижение уровня общего холестерина и АД, однако более быстро эти изменения возникали среди бедных [22].

Алкоголь, значимый фактор образа жизни, является одним из доказанных ФР развития и прогрессирования ХСН. В недавно проведенном экспериментальном исследовании С. Che-Ping и соавт. (2006) показано, что в основе неблагоприятного действия алкоголя на ХСН лежит активация ренин-ангиотензиновой системы, проявляющаяся в прогрессивном повышении уровней ангиотензина и активности ренина в плазме крови, увеличении активности ангиотензин-превращающего фермента в ткани миокарда левого желудочка и увеличении экспрессии рецепторов 1-го типа к ангиотензину II на поверхности кардиомиоцитов. Активация ренин-ангиотензиновой системы сопровождалась снижением сократительной функции левого желудочка, снижением пиковой скорости укорочения и обратного растяжения кардиомиоцитов, а также снижением пикового систолического трансмембранного тока ионов кальция [С. Che-Ping, 2006]. Однако этот эффект боль-

шинством авторов рассматривается как дозозависимый. В частности в исследовании «Cardiovascular Health Study», начатом в 1989 г. с участием 5888 больных в возрасте более 65 лет, которые наблюдались 7-10 лет, относительный риск (ОР) развития ХСН среди умеренно пьющих составил 0,82 в сравнении с больными, не употребляющими алкоголь совсем. Таким образом, малые дозы алкоголя были признаны авторами как безопасные и даже обладающие протективным эффектом [17]. В «Рекомендациях ВОЗ по безопасному употреблению алкоголя» критической в отношении ХСН названа доза 16 г/сутки независимо от пола.

Серьезным фактором риска развития и прогрессирования ХСН является депрессия, формирующая порочный круг негативного отношения к миру и болезни, отказа от приёма рекомендованной терапии, нарастания симптомов болезни и усугубления депрессии у больного. В США обследовали 155 амбулаторных больных со стабильной ХСН и фракцией выброса <40%. Все участники заполняли вопросники по качеству жизни и наличию симптомов депрессии. Также анализировались демографические данные и сведения о сопутствующих заболеваниях. Выяснилось, что депрессией страдали 48% обследованных, причем преимущественно люди более молодого возраста. У женщин депрессия встречалась чаще, чем у мужчин: 64% против 48% ($p=0,048$). У женщин выявляемость депрессии не зависела от этнической принадлежности, однако среди белых мужчин депрессия встречалась чаще, чем среди афроамериканцев: 54% против 34% ($p=0,077$). Медикаментозная терапия практически не влияла на распространенность депрессии, за исключением бета-блокаторов: на фоне их приема депрессия встречалась несколько реже ($p=0,031$). Наиболее точным предиктором депрессии было сочетание молодого возраста и снижения интереса к жизни (74% больных с депрессией) [20]. Значимость депрессии подтверждают и работы Е.И. Чазова [14].

Прогностически важным биологическим фактором является пол больного. Так в исследовании BEST («Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial»), с участием 593 женщины и 2115 мужчин у всех участников класс ХСН по классификации NYHA расценивался как III или IV, фракция выброса левого желудочка не превышала 35%. Женщины были достоверно моложе мужчин: средний возраст – 58 лет и 61 год, соответственно. ХСН неишемической этиологии чаще встречалась у женщин. Кроме того, у женщин были выше средние значения фракции выброса левого желудочка, ниже уровни норадреналина плазмы, реже развивалась фибрилляция предсердий. Однако у женщин были менее благоприятными другие прогностические показатели: частота сердечных сокращений, кардио-торакальный индекс, наличие блокады левой ножки пучка Гиса. Фракция выброса левого желудочка и наличие ИБС являлись самыми мощными предикторами смерти у женщин. Так, ИБС увеличивала этот риск в 2,5 раза у женщин и в 1,5 – у мужчин. При увеличении ФВ ЛЖ на 1% риск смерти снижался на 4% и 1%, соответственно. Если этиология ХСН неишемическая, выживаемость выше у женщин, и наоборот [18].

Нейрогуморальный дисбаланс как ФР развития и прогрессирования ХСН у кардиологических больных рассматривается многими исследователями [9,10,12].

Необходимо подчеркнуть, что ежегодно обнаруживаются всё новые и новые маркёры этого дисбаланса. Некоторые из них перечислены в таблице 1.

на 578 больных с ревматическими пороками сердца, изолированная анемия была выявлена у 134 (23,2%) больных, а на фоне сердечной кахексии — у 56 (9,7%).

Таблица 1

Нейрогуморальные факторы и механизмы, включающиеся при прогрессировании дисфункции миокарда и его ремоделировании [М. Bristow, 1998; М.А. Гуревич, 2005]

| Фактор регуляции | Компенсаторный эффект | Побочный эффект |
|--------------------------|--|--|
| Адренергический | Тахикардия, увеличение сократимости, гипертрофия | Токсический эффект на миоциты, апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии генов |
| Ангиотензин II | Увеличение объёма циркулирующей крови, гипертрофия | Апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии гена, отложение коллагена в миокарде |
| Эндотелин | Гипертрофия | Ремоделирование, изменение экспрессии генов |
| TNF- α | Гипертрофия | Апоптоз, воспаление, ремоделирование, изменение экспрессии генов, аспирация металлопротеиназ |
| Стресс/напряжение стенки | Увеличение объёма циркулирующей крови, гипертрофия | Апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии генов |

Гиперлипидемия играет важную роль в прогрессировании ишемической ХСН. В работе Т. Sakamoto (2006) 486 больным с инфарктом миокарда (ИМ) (преимущественно с подъемом сегмента ST) и нормальным исходным уровнем холестерина давали или одну стандартную медикаментозную терапию, или с добавлением статинов (правастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин, питавастатин — по выбору врача) в первые 96 ч. За 24 месяца наблюдения были зарегистрированы 43 первичные комбинированные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, повторная симптомная ишемия миокарда, ХСН, инсульт). Частота событий составляла 6,1% в группе статинов и 11,4% в группе сравнения; снижение абсолютного и ОР составило, соответственно, 5,3% и 42,0%. Это было обусловлено, в первую очередь, уменьшением частоты ХСН и ишемии. «Новые» и «старые» статины были одинаково эффективны [25].

Анемия является важным прогностическим фактором ХСН [1,5]. Это подтверждается различными авторами. В частности, в исследовании CHARM (Candesartan in HF Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), выполненном с участием 7,5 тыс. человек, обнаружили, что больные с гемоглобином не выше медианных значений (136 г/л), как правило, старшего возраста, женского пола, имеют более выраженные симптомы застоя, больше сопутствующих заболеваний и худшие показатели почечной функции, чем участники с более высоким уровнем гемоглобина. После поправки на 33 вмешивающихся фактора, оказалось, что больные с анемией имеют существенно более высокие показатели общей смертности и смертности из-за ухудшения течения ХСН. В каждом из 3 компонентов исследования CHARM прогноз был тем хуже, чем ниже оказывался уровень гемоглобина [24]. В дополнение к этому некоторые исследователи отметили уменьшение функционального класса ХСН на фоне адекватной терапии анемии внутривенными препаратами железа, хотя эти данные были получены на небольшом числе наблюдений [16]. В нашем исследовании, выполненном

основном в обеих группах диагностировался дефицит сывороточного железа и участковыми терапевтами рекомендовались препараты железа для коррекции состояния в стандартных дозировках. При динамическом мониторинге выявлено, что только незначительная часть больных (ок. 15%) принимали эти препараты, что объяснялось большим числом лекарств, регулярно принимаемых больными. Установлено, что относительный риск летальности на фоне сочетания анемии и синдрома сердечной кахексии составил 12,7 ($p < 0,05$), госпитализаций — 1,1 ($p > 0,05$) [5].

Важный вклад в развитие и прогрессирование ХСН вносит гипергликемия [3,11]. Долгое время этот факт не находил подтверждения, однако результаты исследования когорты больных сахарным диабетом пожилого возраста из базы данных Medicare позволили подтвердить этот факт. Так, в работе было рандомизированно отобрано 829 диабетиков 65 лет и старше, которых наблюдали в течение 5-8 лет. Среди 629 участников, исходно не страдавших ИБС, за время наблюдения было зарегистрировано 123 события, связанных с ХСН, в том числе 55 после первичного коронарного события или ИМ. У 203 человек, имевших при включении диагноз ИБС, было зарегистрировано 83 связанных с ХСН события. Повышение уровня глюкозы натощак на каждые 60,6 мг/дл (одно стандартное отклонение) увеличивало риск ХСН на 41% у лиц без исходной ИБС, в том числе и у тех, кто в последующем были диагностированы ИМ или ХСН ($p < 0,0001$). Среди больных с исходной ИБС риск увеличивался не столь значительно — на 27% ($p < 0,05$). По предположению авторов, гипергликемия может повышать риск ХСН за счет целого ряда механизмов — недостаточная приверженность к терапии, нарушение эндотелиальной функции, вазодилатации и кровоснабжения миокарда, фиброз и увеличение жесткости миокарда [15].

Экологические факторы вносят серьёзный вклад в прогрессирование ХСН. В нашем исследовании с участием 322 больных с ревматическими пороками сердца и ХСН выявлены значимые различия в распределении

больных с различными стадиями ХСН по разным по уровню загрязнённости среды районам города Иркутска ($p < 0,05$). Установлено, что имеются обратная сильная корреляционная связь ($r = -0,88$, $p = 0,47$) между частотой I стадии ХСН и прямая сильная корреляционная связь ($r = 0,93$, $p = 0,019$) между частотой III стадии ХСН и уровнем экологического загрязнения. Аналогичные убедительные данные получены при использовании среднего значения стадии ХСН в районах города. Выявлена значимая сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,93$, $p = 0,021$), что указывает на влияние независимой переменной – экологической обстановки на зависимую переменную – степень прогрессирования ХСН [7].

тивированной вакциной в комплекс мероприятий по вторичной профилактике у больных ХСН, ИБС и атеросклерозом мозговых, сонных и периферических артерий. Иммунизация с использованием вакцин, содержащих живые ослабленные штаммы вируса, назначаемых интраназально, у кардиологических больных – противопоказана. В рекомендациях отмечается, что уровень охвата населения при проведении ежегодной вакцинации на сегодняшний день оставляет желать лучшего. Одна из причин этого связана с тем, что врачи-кардиологи недостаточно активно рекомендуют своим больным проведение ежегодных прививок от гриппа. В связи с этим, врачи-кардиологи с приближением очередной сезонной вспышки гриппа должны настоятельно

Таблица 2

Важнейшие факторы риска прогрессирования ХСН

| Образа жизни | Факторы риска: | |
|---|---|---|
| | Биологические | Окружающей среды |
| Курение, Алкоголь, Гиподинамия, Физические перегрузки, Психо-эмоциональное напряжение (депрессия), Социальный статус (обеспеченность). | Пол, Нейрогуморальный дисбаланс, Интеркуррентные заболевания (в частности, инфекции), Анемия, Недостаточность питания, Гипертония, Дислипидемии, Гиперинсулинемия, Гипергликемия, Гиперурикемия, Тромбогенные факторы | Частные факторы: воздействие кобальта, свинца, галогенизированных углеводов и др. Суммарные факторы: проживание в неблагоприятной эколого-гигиенической среде. Респираторные инфекции. |

Чрезвычайно велика опасность интеркуррентных респираторных инфекций для больных с ХСН. В связи с этим Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили объединенные рекомендации, посвященные роли вакцинации от гриппа во вторичной профилактике кардиологических заболеваний. Эти рекомендации основывались на результатах крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований. Установлено, что ежегодная вакцинация от гриппа позволяет снизить риск осложнений и смертность среди этих больных. Рекомендуется включить проведение вакцинации от вируса гриппа при помощи внутримышечного введения инак-

но рекомендовать своим больным проведение очередной вакцинации.

Таким образом, наиболее важные прогностические факторы ХСН суммированы в таблице 2. Необходимо обратить внимание, что значимость их в совокупности для различного генеза ХСН и различных категорий больных до настоящего времени не исследовалась. В качестве важных объективных маркёров, позволяющих предполагать прогрессирование ХСН нужно выделить фракцию выброса левого желудочка, анемию, дислипидемию, гипергликемию, гиперурикемию, увеличение азота мочевины, нарушения соотношения азот мочевины/креатинин, повышение предсердного и/или мозгового натрийуретического пептида.

CHRONIC HEART FAILURE: MODERN UNDERSTANDING OF THE PROBLEM. THE RISK FACTORS OF DECOMPENSATION (THE MESSAGE 6)

A.N. Kalyagin
(Irkutsk State Medical University)

In the lecture the modern conceptions of risk factors of decompensation of chronic heart insufficiency are presented.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. Анемия у больных ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 5. – С.224-228.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Левосимендан – новое средство для лечения декомпенсированных больных с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью // Журнал сердечная недостаточность. – 2004. – Т. 5, № 3. – С.120-125.
3. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 1. – С.15-16.
4. Замиро Т.Н., Бычкова О.П. Дискуссия по вопросам рекомендаций по диагностике и лечению ХСН // Журнал сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4, № 3. – С.121-122.
5. Калягин А.Н. Анемия, как прогностический фактор сердечной недостаточности // Материалы I Национального конгресса терапевтов. – М., 2006. – С.84.
6. Калягин А.Н. Частота встречаемости синдрома сердечной хакексии среди больных с ревматическими пороками сердца // Спорные и нерешённые вопросы сердечной недостаточности. – М., 2003. – С.67-68.
7. Калягин А.Н. Эколого-гигиенические факторы риска прогрессирования хронической сердечной недостаточ-

- ности при ревматических пороках сердца: Диссерт. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2004. — 155 с.
8. *Калягин А.Н., Горяев Ю.А.* Проблемы ведения больных ревматическими пороками сердца в условиях обязательного медицинского страхования. // Акт. проблемы общественного здоровья и здравоохранения в условиях ОМС: сборник статей (выпуск 5) / Под ред. Г.М. Гайдарова. — Иркутск, 2005. — С.231-235.
 9. *Малая Л.Т., Горб Ю.Г.* Хроническая сердечная недостаточность. — М.: Эксмо, 2004. — 960 с.
 10. *Мареев В.Ю.* Основные достижения в области понимания диагностики и лечения ХСН в 2003 году (часть 1) // Журнал сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 1. — С.25-31.
 11. *Мареев В.Ю.* Фармакотерапия сердечной недостаточности при сахарном диабете // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 1. — С.50-51.
 12. Международное руководство по сердечной недостаточности / Под ред. С.Дж. Бола, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Фенсиса. — Пер. с англ. — М.: Медиа-сфера, 1997. — 90 с.
 13. *Сыркин А.Л., Ибатов А.Д., Ломакин В.В. и др.* Ночные инфаркты миокарда имеет более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 6. — С.307-308.
 14. *Чазов Е.И.* Депрессия как фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний // Журнал сердечная недостаточность. — 2003. — Т. 4, № 1. — С.6-8.
 15. *Barzilay J., Kronmal R.A., Gottdiener J.S. et al.* The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults > or =65 years: the Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43, № 12. — P.2236-2241.
 16. *Bolger A.P., Bartlett F.R., Penston H.S. et al.* Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48, № 6. — P.1225-1227.
 17. *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.
 18. *Ghali J.K.* // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P.2128-2137.
 19. *Cheng C.P., Cheng H.J., Cunningham C. et al.* Angiotensin II type 1 receptor blockade prevents alcoholic cardiomyopathy // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P.226-236.
 20. *Gottlieb S.* // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43. — P.1542-1549.
 21. *Kalyagin A.N.* Role of ecological factors of large city in progressing chronic heart failure // The XII Symposium Russia-Japan Medical Exchange. — Krasnoyarsk, 2005. — P.203-205.
 22. *Lyratzopoulos G., Heller R.F., McElduff P. et al.* Deprivation and trends in blood pressure, cholesterol, body mass index and smoking among participants of a UK primary care-based cardiovascular risk factor screening programme: both narrowing and widening in cardiovascular risk factor inequalities // Heart. — 2006. — Vol. 92. — P.1198-1206.
 23. *McAlister F.A., Murphy N.F., Simpson C.R. et al.* Influence of socioeconomic deprivation on the primary care burden and treatment of patients with a diagnosis of heart failure in general practice in Scotland: population based study // B.M.J. — 2004. — Vol. 328 (7448). — P.1110.
 24. *McMurray J., Andersson F.L., Stewart S. et al.* Resource utilization and costs in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur. Heart. J. — 2006. — Vol. 27, № 12. — P.1447-1458.
 25. *Sakamoto T., Kojima S., Ogawa H. et al.* Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japan // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 97. — P.1165-1171.
 26. *Wang T.* // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P.2631-2639.

ПЕДАГОГИКА

© ПЕШНЯ И.С. — 2006

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ОБУЧЕНИЮ В СОВРЕМЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

И.С. Пешня

(Иркутский институт повышения квалификации работников образования, ректор — д.и.н., проф. Л.М. Дамешек)

Резюме. Важнейшая черта современного обучения — его направленность на подготовку учащихся не только приспособившись к ситуациям социальных перемен, но активно их осваивать этому способствует в значительной мере инновационное обучение. Инновационные подходы к обучению делятся на две группы — технологическую и поисковую. В технологическом подходе инновационного обучения широкую известность получила технология полного усвоения знаний.

Ключевые слова. Поддерживающее обучение, инновационное обучение, технологический подход, поисковый подход, технология полного усвоения знаний.

Если говорить о современном образовательном процессе, то в последние десятилетия изменения в характере обучения происходят в контексте глобальных образовательных тенденций, которые получили название «мега-тенденций». К их числу относятся:

- массовый характер образования и его *непрерывность* как новое качество,
- *значимость*, как для индивида, так и для общественных ожиданий и норм,
- ориентация на активное освоение человеком способов познавательной деятельности,
- адаптация образовательного процесса к запросам и потребностям личности,

- ориентация обучения на личность учащегося, обеспечение возможностей его самораскрытия.

Кроме того, важнейшая черта современного обучения — его направленность на то, чтобы готовить учащихся не только приспособившись (социализироваться), но и активно осваивать ситуации социальных перемен. Эти образовательные ориентиры к началу 90-х гг. получили международное признание в качестве рабочих ориентиров в программах ЮНЕСКО [4].

Что касается учебного процесса, то планируемый учебный процесс, т.е. то, чем занимается дидактика, в настоящее время охватывает два типа обучения:

«Поддерживающее обучение» — процесс и резуль-

тат такой учебной деятельности, которая направлена на поддержание, воспроизводство существующей культуры, социального опыта, социальной системы. Такой тип обучения обеспечивает преемственность социокультурного опыта, и именно он традиционно присущ как школьному, так и вузовскому обучению.

«Инновационное обучение» – процесс и результат такой учебной и образовательной деятельности, которая стимулирует вносить инновационные изменения в существующую культуру, социальную среду. Такой тип обучения помимо поддержания существующих традиций стимулирует активный отклик на возникающие как перед отдельным человеком, так и перед обществом проблемные ситуации [1].

Дидактические поиски в сфере построения обучения в современной педагогике отражают и одновременно служат пространством развертывания двух типов научно-педагогического сознания. Первый, *научно-технократический*, рассматривает обучение как тотально конструируемый процесс с жестко планируемыми, фиксированными результатами, ориентирует учащихся на следование предъявленным эталонам, усвоение заданных образцов.

Второй, *гуманистический-ориентированному*, реализует в сфере дидактики идеалы развития творческого потенциала человека в ходе обучения, ориентирует учащихся на самостоятельное освоение нового опыта, развитие своих познавательных и личностных возможностей.

Таким образом, инновационные подходы к обучению можно разделить на две основных группы (технологическую и поисковую), которые соответствуют репродуктивной и проблемной ориентации образовательного процесса.

Технологический подход или (педагогические технологии на основе эффективности управления и организации учебного процесса) модернизирует традиционное обучение на основе преобладающей репродуктивной деятельности учащихся, определяет разработку моделей обучения как организации достижения учащимися четко фиксированных эталонов усвоения. В рамках этого подхода учебный процесс ориентирован на традиционные дидактические задачи репродуктивного обучения, строится как «технологический», конвейерный процесс с четко фиксированными, детально описанными ожидаемыми результатами.

Для него типично:

- эффективность обучения,
- критерии усвоения (эталонные результаты),
- формирующая и суммирующая оценка,
- предъявление информации и эталонов усвоения, тестирование, критериальный контроль,
- конкретизация учебных целей,
- корректирующая обратная связь,
- обучающие процедуры,
- полное усвоение знаний и умений и т.д.

Поисковый подход или (педагогические технологии на основе активизации и интенсификации деятельности учащихся) преобразует традиционное обучение на основе продуктивной деятельности учащихся, определяет разработку моделей обучения как иницилируемого учащимися освоения нового опыта. В рамках этого подхода к обучению целью является развитие у учащихся возможностей самостоятельно осваивать новый опыт;

ориентиром деятельности педагога и учащихся является порождение новых знаний, способов действий, личностных смыслов [2].

Для него характерно:

- процессуальная ориентация,
- учебное исследование,
- сбор данных,
- перенос знаний,
- аргументация,
- моделирование,
- развитие восприимчивости,
- ролевое разыгрывание,
- поиск личностных смыслов
- решение проблем,
- выдвижение и проверка гипотез,
- эксперимент,
- рефлексивное, критическое, творческое мышление,
- принятие решений,
- соотнесение модели и реальности,
- релевантность.

В технологическом подходе инновационного обучения широкую мировую известность получила в рамках инновационного обучения технология полного усвоения знаний.

В основе модели полного усвоения лежат идеи, выдвинутые в 60-е гг. американскими психологами Дж. Кэрроллом и Б.С. Блумом [3]. Они исходили из следующих посылок. Разность в успеваемости обычно объясняется соответствующими разными способностями к обучению. Однако Кэрролл обратил внимание на то, что в традиционном учебном процессе всегда фиксированы параметры условий обучения (одинаковые для всех учебное время, способ предоставления информации и т.д.). Единственное, что остаётся незафиксированным, это результаты обучения, которые характеризуются заметным разбросом. Кэрролл предложил сделать постоянным, фиксированным параметром именно результаты обучения. В таком случае все параметры условий будут меняться, подстраиваясь под достижение всеми учащимися заранее заданного результата. Этот подход был развит Б.С. Блумом. Он предположил, что способности ученика определяются его темпом учения не при фиксированных усреднённых, а при оптимально подобранных для данного обучаемого условиях.

Таким образом, отличительная черта обучения на основе модели полного усвоения – фиксация учебных результатов на достаточно высоком уровне, которого должны достичь практически все учащиеся.

Для преподавателя важна установка, что все его ученики способны полностью усвоить необходимый учебный материал; его же задачей является правильно организовать учебный процесс, чтобы дать им такую возможность.

Практическая реализация модели включает следующий алгоритм действий:

- 1) вводная часть – ориентация учащихся в работе по модели полного усвоения;
- 2) обучение по каждой из учебных единиц в направлении полного усвоения;
- 3) оценка полноты усвоения материала в целом каждого из учащихся;
- 4) разъяснение значения оценки (отметки) каждому учащемуся.

Вначале преподаватель подробно останавливается на том, что нужно, чтобы усвоение считалось полным. В качестве общего обзора он может показать и объяснить составленную им таблицу целей для данного курса. Для более подробного пояснения учитель может показать предварительный тест, т.е. продемонстрировать ученикам вариант заключительной проверочной работы, но с использованием других проверочных вопросов.

Затем преподаватель знакомит с тем, как будет построен процесс обучения, чтобы достичь полного усвоения. В практике работы по этой системе основной упор обычно делается на следующих основных идеях:

- обучение будет осуществляться по новому методу, который позволит достичь хороших результатов не небольшой его части, а всем учащимся;

- каждый получает отметку только на основе заключительной проверки знаний по всему курсу;

- отметка каждого определяется не путём сравнения с результатами других, а заранее определенным эталоном;

- каждый обучающийся, достигший эталона, получает отметку «отлично»;

- число отличных отметок не ограничивается. Соответственно, взаимопомощь не уменьшает возможность каждого получить отличную отметку. Если все помогают друг другу и все хорошо учатся, то все могут заслужить отличные отметки;

- каждый обучающийся получит любую необходимую помощь. Поэтому если он не может усвоить материал одним способом, то ему будут предоставлены альтернативные возможности;

- на протяжении всего курса обучения каждый обучающийся получает серию «диагностических» проверочных работ (тестов), предназначенных для руководства его продвижением, результаты этих проверок не

оцениваются отметками. Сведения по результатам этих проверок служат только для того, чтобы обучающийся мог легче ориентироваться в своих пробелах или ошибках и исправить их;

- в случае затруднений при выполнении текущих проверочных работ сразу же будет дана возможность выбрать альтернативные учебные процедуры, чтобы помочь преодолеть затруднения, недопонимание или ошибки.

Единственный критерий оценки — эталон полного усвоения знаний и умений. После выполнения проверочной работы учащиеся разделяются на две группы: *достигших* и *не достигших полного усвоения знаний и умений*. Достигшие полного усвоения на требуемом уровне могут изучать дополнительный материал, помогать отстающим, либо просто могут быть свободны до начала изучения следующей учебной единицы. Основное же внимание преподаватель уделяет тем, кто не смог продемонстрировать полное усвоение материала. С ними проводится вспомогательная (коррективная) учебная работа. Для этого вначале выявляются имеющиеся пробелы в знаниях и умениях. По той части учебного материала, которая должным образом не усвоена большинством, проводятся занятия со всей группой; изложение материала повторяется заново, причём способ изложения изменяется (например, с активным использованием наглядных пособий, которые не применялись при его первом изложении; с привлечением дополнительных видов учебных действий детей и т.д.). При устранении частных пробелов и затруднений нередко применяется индивидуальная работа.

Переход к изучению новой учебной единицы происходит лишь в том случае, когда все или почти все учащиеся на требуемом уровне усвоили содержание предыдущей учебной единицы.

INNOVATIONAL APPROACHES TO TRAINING IN MODERN EDUCATIONAL PROCESS

I.S. Peshnya

(Irkutsk Institute of Medical Advanced Studies)

The most important feature of the modern education is its direction to the preparing of the students not only to adapt themselves to the situation of the social changes but to perform actively and the innovative studying helps to manage with it. Innovative approaches to the studying are divided in two groups: Technological and searching. The technology of complete adopting of know ledge became popular.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гузев В.В.* Образовательная технология: от приема до философии. — М.: Сентябрь, 1996 — 112 с.
2. *Селевко Г.К.* Педагогические технологии на основе интенсификации и эффективного управления УВП. — М.:

3. НИИ школьных технологий, 2005. — 288 с.
4. *Кларин М.В.* Инновационные модели обучения в зарубежных педагогических поисках. — М.: АРЕНА, 1994 — 222 с.
5. Концепция модернизации российского образования на период до 2010 года. — М.: АПКИПРО, 2002. — 24 с.

© ВИНОКУРОВА М.И. — 2006

УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ ПОЗИТИВНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ПЕДАГОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ИНТЕРАКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

М.И. Винокурова

(Иркутский государственный лингвистический университет, ректор — д.ф.н., проф. Г.Д. Воскобойник)

Резюме. *Интерактивные технологии обучения обладают большим педагогическим потенциалом в области обучения, воспитания и развития. Реализовать данный педагогический потенциал и, таким образом, достичь высокой степени удовлетворённости процессом обучения, можно лишь при соблюдении ряда условий интерактивного обучения. К ним относятся: организационно-педагогические, социально-педагогические и психолого-педагогические условия. Ключевые слова.* *Интерактивные технологии обучения, педагогический потенциал, организационно-педагогические условия, социально-педагогические условия, психолого-педагогические условия.*

Педагогический потенциал интерактивных технологий обучения дает и обосновывает преимущества их применения в решении всех задач обучения и воспитания.

Так, в области дидактики — это расширение кругозора, активизация познавательной деятельности; возможность применения знаний и умений в практической деятельности; формирование определенных умений и навыков, необходимых в профессиональной деятельности; развитие или выработка техники перегруппировки, реорганизации и систематизации чего-либо; умение формулировать вопросы и отвечать на них.

В сфере воспитания — развитие самостоятельности, активности и воли; формирование определенных подходов, позиций, нравственных и мировоззренческих установок, формирование умения работать в коллективе и коммуникативных качеств.

Помимо этого мы приходим к выводу о том, что применение интерактивных технологий обучения способствует развитию внимания, памяти, речи, мышления, умений сравнивать, сопоставлять, соединять воедино; творческих способностей, рефлексии, умения находить оптимальные или наиболее простые решения, предсказывать ожидаемый результат, находить способ варьирования или перестройки чего-либо [5].

Кроме того, интерактивные технологии обучения позволяют упростить приобщение к нормам и ценностям социума; адаптироваться к условиям среды; осуществлять контроль, саморегуляцию; обучают общению, психотерапии, совершенствованию умения выразить свою мысль в устной и письменной форме, умению установить и поддерживать психологический контакт; умению слушать собеседника, понимать его мотивы, определять его текущее психологическое состояние, навыку владения широким спектром поведения; умению доказать, убедить, высказать согласие/несогласие [2].

Использование интерактивных технологий предполагает высокую интеллектуальную нагрузку на обучаемых, напряжённый регламент работы и, возникающие порой, фрустрирующие ситуации, связанные с психологическим дискомфортом (в случае несовместимости участников команды, принятия неправильных решений, неэффективных действий преподавателя или коллег по обучению и пр.), что требует квалифицированного, психологически грамотного управления процессом такого обучения и наличия у преподавателя коммуникативно-интерактивного потенциала, позволяющего превентивно отслеживать потенциальные трудности и, в случае возникновения, преодолевать их, или оказывать психолого-педагогическую поддержку обучаемым.

В результате исследования нами констатировано, что преподаватель, работающий в инновационной образовательной парадигме, достигает большей результативности, если организует учебный процесс как коммуникационный, прорабатывая на программно-целевом уровне каждый элемент этого процесса: цель — содержание — средства — каналы — результат — обратная связь, учитывая принципы работы со студенческой аудиторией, демонстрируя свою дидактическую и коммуникативную компетентность. В ходе исследования удалось установить, что достичь образовательной результативности, то есть развить коммуникативную компетенцию студентов, повысить их мотивационную го-

товность к проявлению познавательной активности и при этом достичь высокой степени удовлетворённости процессом обучения, можно лишь при соблюдении ряда условий интерактивного обучения.

Как известно, условия выражают отношение предмета к окружающим его явлениям, без которых он существовать не может, а сам предмет выступает как нечто обусловленное. Следовательно, условие, как относительно внешнее предмету многообразию объективного мира, в отличие от причины, порождающей то или иное явление или процесс, составляет ту среду, обстановку, в которой они возникают, существуют и развиваются [4].

Анализ опыта применения интерактивных технологий обучения позволил нам выделить, прежде всего, *организационно-педагогические условия*. Это разумное сочетание традиционных и инновационных технологий обучения; программно-целевая проработка каждого технологического «шага» или процедуры методического комплекса интерактивных технологий (постановка образовательных, развивающих и игровых целей, модульный подбор средств и определение векторов действия на развитие умений, прогнозирование «тревожных» ситуаций и конечного результата); наличие общей системы оценивания достигнутых результатов по окончании цикла занятий, установление субъект-субъектных отношений, основанных на позитивном межличностном взаимодействии преподавателя и обучающегося и обучающихся между собой.

Совместная целесообразная деятельность двух субъектов учебной деятельности в рамках занятий с применением интерактивных технологий обучения, «эффективное социально-педагогическое взаимодействие» [3], направлены, прежде всего, на утверждение и самоутверждение статуса обучающихся в мире общественных отношений, явлений, развитие знаний, умений, установок и личностных качеств. Преподаватель, занимая позицию партнера-помощника, способствует созданию реальных предпосылок для саморазвития личности обучающихся.

При таком подходе роль преподавателя становится, в основном, партнёрской и аудиторской, его основная функция — управлять коммуникационным процессом, то есть инструктировать, стимулировать соревновательную активность, учебно-познавательную деятельность, создавать творческую атмосферу, поощрять индивидуальный и коллективный успех, корректировать процесс достижения поставленных целей и действия участников интерактивного процесса обучения, организовывать дискуссии и рефлексивный анализ.

В то же время в процессе занятий обучающиеся вступают в общение друг с другом. Готовность к конструктивному общению, непредвзятому отношению к противоположному мнению, признание рационального момента в иной позиции являются не только принципами, но и необходимыми условиями деятельности в системе «обучающийся — обучающийся».

Существенной характеристикой диалогического общения при этом является равенство позиций и активная роль взаимодействующих сторон. Индивидуализированное отношение субъектов обучения друг к другу, к содержанию занятий проявляется в действиях, настроениях и преобразуется в групповое отношение субъектов. Последнее не является простой суммой от-

ношений людей, а его следует рассматривать как сложное интегративное образование, результат взаимодействия, взаимовлияния и взаимодополнения участников занятия.

Данные обстоятельства требуют развития дидактической, коммуникативной культуры и игровой технологической компетенции у преподавателей, использующих интерактивные технологии обучения.

К *социально-педагогическим условиям*, как показал анализ применения интерактивных технологий обучения, следует отнести создание творческой атмосферы на занятиях и реализация принципов игрового имитационного моделирования, к которым относятся: активность позиции, выражающаяся в проявлении физических и интеллектуальных сил студентов, начиная с подготовки к занятию, а также затем в самом процессе занятия и в ходе обсуждения полученных результатов; принцип занимательности в разыгрывании и исполнении ролей, основанный на игровом моделировании деятельности и оказывающий сильное эмоциональное воздействие на обучающихся; принцип индивидуальности и коллективности: на наших занятиях имеет место проявление чисто индивидуальных качеств как условие самовыражения и самоутверждения, коллективность выражает совместный характер взаимосвязанной и взаимозависимой деятельности; принцип проблемности, который реализуется при разрешении возникающих в процессе занятий задач.

Кроме того, важны правильная организация иностранственной среды («коммуникативного игрового поля») и регламент обучения, то есть необходимо в соответствии с законами и принципами организации учебно-игровой деятельности разрабатывать правила каждого конкретного этапа комплекса интерактивных технологий, которые должны создавать благоприятные

условия для максимального проявления потенциальных способностей обучающихся.

К *психолого-педагогическим условиям*, выделенным в итоге экспериментальной работы, мы относим высокую мотивационную готовность к образовательной и развивающей деятельности. Как известно, психологи относят игру к интрогенному поведению, то есть поведению, детерминированному внутренними факторами личности (потребностями, интересами), в отличие от экстрагенного поведения, определяемого внешней необходимостью [1], отсюда следует, что интерактивные технологии только тогда реально обучают и воспитывают, когда пробуждают внутренние силы обучающихся, стимулируют их самостоятельность. Исходя из этого, преподавателю необходимо весь комплекс интерактивных технологий использовать как совокупность учебной и социально-коммуникативной деятельности, которая обеспечивает одновременно передачу предметных знаний, умений, навыков, развивает умственные силы и пробуждает внутренние стимулы обучающихся к самопознанию, саморазвитию и самообучению. Следовательно, при организации занятий необходимо добиваться того, чтобы у обучающихся формировались и развивались способы собственного нравственного сознания, формы поведения, способности анализа, адекватного выбора и решения о действиях в условиях общения и взаимодействия.

Таким образом, если занятия с применением интерактивных технологий обучения проектируются на основе диагностики развития качеств личности, то являются одним из средств, способствующих развитию и воспитанию обучающихся. И если преподаватель использует интерактивные технологии целенаправленно, с учётом всех педагогических особенностей, то он обязательно окажется «в выигрыше».

CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF POSITIVE CONSTITUENT OF PEDAGOGICAL POTENTIAL OF INTERACTIVE TECHNOLOGIES

M.I. Vinokurova
(Irkutsk State Linguistic University)

Interactive technology of training has a great pedagogic potential in the sphere of studying, upbringing and development. To realize this pedagogical potential and to reach high degree of satisfaction of training process you should observe some conditions of interactive training. They are: organizational – pedagogic, social – pedagogic and psychological – pedagogic conditions.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арстанов М.Ж. и др.* Проблемно-модельное обучение: вопросы теории и технологии / Арстанов М.Ж., Пидкасистый П.И., Хайдаров Ж.С., Хайдаров Ж.С. – Алма-Ата, 1980. – 352 с.
2. *Кларин М.В.* Инновационные модели обучения в зарубежных педагогических поисках. – М.: АРЕНА, 1994. – 222 с.
3. Учебное общение как предмет социально-психологического исследования и коррекции // Современные технологии обучения в гуманитарном вузе: Материалы межвуз. научно-метод. конф. – СПб.: РГПУ, 1994.
4. *Философский словарь* / Под ред. И.Т. Фролова – М.: Политическая литература, 1987. – 588 с.
5. *Эльконин Д.Б.* Психология игры. – М.: Педагогика, 1978. – 304 с.

К ВОПРОСУ О ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ ЛИЧНОСТИ В ПРОФЕССИИ ВРАЧА: ФАКТОРЫ РИСКА И НАПРАВЛЕНИЯ ПСИХОПРОФИЛАКТИКИ

Е.А. Соболева, Г.М. Глобенко

(Сибирский институт права, экономики и управления, ректор — Б.Ю. Виноградов, кафедра психологии развития и возрастной психологии, зав. — к.м.н., доц. Е.А. Соболева, Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анатомии человека, и.о. зав. — к.м.н., доц. Т.И. Шалина)

Резюме. Рассматриваются теоретические модели развития синдрома выгорания у представителей социальных профессий, факторы риска профессиональной деформации медицинских работников. Обсуждаются результаты эмпирического исследования на основе использования психодиагностического комплекса определения синдрома, уровня социальной фрустрированности и субъективного контроля личности. Предлагается психопрофилактическое направление снижения риска профессиональной деформации у медицинских работников, описывается пошаговая модель современной психотерапевтической технологии.

Ключевые слова. Синдром выгорания, социальная фрустрированность, локус субъективного контроля, психопрофилактика.

Профессиональная деформация личности является объектом изучения специалистов в современной психологии и медицине как синдром «сгорания» («выгорания»). Это состояние наблюдается среди широкого круга профессионалов, работа которых требует вовлечения в непрерывный прямой контакт с различного рода реципиентами: здоровыми людьми, учениками, клиентами, заключенными, пациентами и др. [1,8,9].

Специальные исследования включают в группу риска профессии, связанные с интенсивным общением и контролем, которые являются инструментом работы (врачи, психологи, учителя, юристы, нижнее звено торгового персонала, менеджеры всех уровней). Наиболее подвержены синдрому «сгорания» представители так называемых «помогающих профессий» [5,9].

В настоящее время существует единая точка зрения на сущность психического выгорания и его структуры. Согласно современным данным, под «психическим выгоранием» понимается состояние физического, эмоционального и умственного истощения, проявляющееся в профессиях социальной сферы. Синдром «выгорания» включает в себя три основные составляющие: эмоциональную истощенность, деперсонализацию (цинизм) и редукцию профессиональных достижений (сокращение профессиональной реализации).

Выделяются следующие признаки профессиональной деформации врачей [3,9]:

- определенный профессиональный жаргон, вытекающий из отношения к пациенту как безликому стандартизированному носителю болезни, травмы. В диаде «врач-пациент» происходит отождествление человека с его патологией («посмотрите какая интересная шизофрения», «очень своеобразный случай, такого суицида еще не было», «готовьтесь — привезли черепашку и бедра...») в диалоге с больными и их родственниками профессионал не скрывает своего раздражения, пренебрежения, демонстрируя собственную занятость и значимость. Во время процедур, операционных вмешательств врач подчеркнуто ведет разговор со своими коллегами о событиях прошедшего воскресенья, об отношениях с мужем, женой. В это время пациент испытывает чувство униженности, никчемности («я для них как поле из полениц») — дальнейшее развитие синдрома «выгорания» кристаллизуется в циничное и антигуманное восприятие Другого, пациенты «награждаются»

обидными прозвищами («этот овощ», «этот слабоумный старик», «эти олигофрены»...)

Таким образом, профессиональная позиция врача, в основе которой лежит взаимодействие с Другим, исчезает. У профессионала исчезает потребность во взаимодействии с клиентом, так как стирается индивидуальность человека («они все для меня одинаковы»), исчезает ориентация на Другого, на культурные ценности, на новые идеи. Происходит обесценивание личного смысла, профессия воспринимается как рутина, происходит сужение репертуара рабочих действий, ригидность мысленных операций. В поведении просматриваются агрессивные тенденции (гнев и раздражительность в отношениях с коллегами и пациентами) и другие негативные проявления. Обнаружены высокие корреляции «выгорания» с низкой моралью: злоупотребление алкоголем и другими наркотиками для снятия напряжения, чувства враждебности и депрессии, рост брачных и семейных конфликтов.

Функциональный подход к человеку врач приобретает уже в процессе обучения. В его профессиональное мышление закладывается главенствующее положение одной категории — объективности. Объективность для врача означает взаимодействие с реальными, материальными предметами, которые можно разделить на составляющие, исследовать, манипулировать ими.

Существует мнение, что в подготовке профессионалов «помогающих профессий» (врач, учитель, психолог, юрист и др.) просматривается формирование негуманной позиции «на пьедестале», которая предопределяет положение «над Другим», приводит к деперсонализации, утрате позитивных чувств, сочувствия и уважения к клиентам, ученикам, пациентам.

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что синдром «выгорания» довольно широко известен и исследуется в зарубежной психологии. В отечественной науке этот феномен либо обозначался, либо рассматривался в контексте более широкой проблематики. В настоящее время синдром «выгорания» привлекает внимание отечественных исследователей все больше и больше.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе Иркутской Областной клинической больницы и Иркутского областного онкологического диспансера в период 2003–2006 гг. В эту группу вошли врачи и медсестры различных специальностей.

тей и профессионального стажа (выборка 146 человек).

Результаты, представленные в статье, являются фрагментом комплексного исследования синдрома «сгорания» у представителей «помогающих» профессий (медицинские работники, врачи, учителя, сотрудники УВД).

Изучение данного феномена открывает возможность для разработки программы психопрофилактики профессиональной деформации личности на различных этапах подготовки и деятельности специалистов.

Методологической основой представленного материала служат теоретические исследования социальной дезадаптации и профессиональной деформации личности С.П. Безносова, Ф.Е. Василюк, Ю.А. Александровского, Т.В. Форманюк, Ф.Б. Березина, Л.И. Вассермана, В.Е. Орел и др. [2,4,7].

В русле данного методологического подхода был сформирован комплекс психодиагностических методик, включающий опросник психического «выгорания», разработанный Н.Е. Водопьяновой и Е.С. Старченковой, на основе трехкомпонентной модели данного синдрома К. Маслич и С. Джексона (2001). В соответствии с данной моделью синдром «выгорания» понимается как синдром эмоционального истощения, деперсонализации и редукции личностных достижений. Для исследования специфической социальной фрустрированности использовалась шкала «Уровень социальной фрустрированности» (УСФ), предназначенная для субъективного личностного шкалирования, позволяющая получить необходимую информацию об испытуемом, его социальном и семейном статусе, особенностях интерперсональных и производственных конфликтов.

Среди психологических характеристик, отражающих особенности личностно-средового взаимодействия в области профессиональной деятельности, особое значение имеют показатели уровня субъективного контроля личности (УСК).

Интерпретация проводилась по шкале общей интернальности, высокий показатель по этой шкале соответствует высокому уровню субъективного контроля. Интервальная личность чувствует собственную ответственность за важные события, за то, как складывается жизнь в целом. Этих людей отличает более позитивная система отношений к миру и большая осознанность смысла и целей жизни.

Низкий показатель по этой шкале соответствует низкому уровню субъективного контроля. Экстернальная личность не видит связи между своими действиями и значимыми событиями своей жизни, что означает снятие субъектом ответственности за все происходящее. Это люди с повышенной тревожностью, их отличает меньшая терпимость к другим, повышенная агрессивность. Экстернальность корреляционно связана с недостаточной социальной зрелостью и асоциальным поведением. Интернальность предопределяет выбор субъективно-приоритетных сфер социального функционирования личности и круга значимых ситуаций. Внутренняя атрибутика ответственности за происходящее является активной позицией этого человека в личностно-средовом взаимодействии (А.А. Реан, 1999).

Полученные данные были обработаны статистически с использованием компьютерной программы «Биостат», достоверность и значимость различий определялась по U-критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования социальной фрустрированности медицинских работников показали, что более половины из принявших участие в обследовании мед. работников отмечают постоянный характер и значительную интенсивность интеллектуальных перегрузок, свыше 90% считают, что их работа непременно связана с психоэмоциональными перегрузками, 41,7% обследованных отмечают неудовлетворенность результатами и перспективами своей деятельности, неадекватную оценку труда со стороны общества, неудовлетворенность материальным положением отмечены у 93,1% обследованных. Более половины (59,4%) обследованных высказали полную или частичную неудовлетворенность работой в целом.

Итоговый индекс удовлетворенности, рассчитанный по методике УСФ, имеет значение выше среднего

— $3,07 \pm 0,31$; неудовлетворенность, связанная с профессиональной коммуникацией, составляет $2,24 \pm 0,11$; работой в целом — $3,45 \pm 0,27$. Индекс неудовлетворенности социальными условиями, влияющими на профессиональную деятельность, значительно выше и составляет $3,79 \pm 0,42$.

Результаты исследования уровня субъективного контроля респондентов говорят о преобладании у обследуемых экстернального уровня контроля личности, особенно в отношении неудач, производственных коммуникаций и, в меньшей степени, в семье. Вместе с тем, отмечается достоверный уровень интернальности в отношении к здоровью и в межличностных отношениях, т.е. склонность к внутренней ответственности за конфликтные или проблемные ситуации, психический и соматический дискомфорт. Экстернальность, выявленная с помощью методики УСК, сопряжена с эмоциональной неустойчивостью, тревожностью, низким самоконтролем и самооценкой, что рассматривается в качестве признаков невротоподобных расстройств. Результаты исследования подтверждают, что на фоне социальной фрустрированности изменяются системы отношений личности медработников, прежде всего в профессиональной сфере.

Результаты исследования психического «выгорания» у медицинских работников показывают эмоциональное истощение у 25,34% обследованных врачей и у 44,3% обследованных медсестер, высокий уровень деперсонализации (цинизм) отмечен у 10,7% врачей и у 20,9% медсестер, высокий уровень редукции личностных достижений — у 34,5% врачей и у 53,43% медсестер.

Проводился дифференцированный анализ проявления синдрома «выгорания» среди врачей медицинских специальностей — анестезиология-реанимация, хирургия и терапия; обращает на себя внимание, что высокий уровень проявления профессионального дистресса различен. Так, эмоциональное истощение выявлено в следующих значениях: анестезиология-реанимация — 20%, хирургия — 22,2%, терапия — 33,3%, проявление деперсонализации соответственно 12,3%, 0%, 16,7%; редукция личностных достижений — 26,7%, 44,5%, 33,3%.

Анализируя приведенные результаты можно сказать, что наиболее склонны к «выгоранию» врачи-терапевты, анестезиологи-реаниматологи и хирурги также проявляют симптомы профессиональной усталости. Интересно отметить, что хирурги испытывают значительное эмоциональное истощение (22,2%) отрицают симптомы деперсонализации (0%), но самокритично показывают самый высокий уровень профессиональной неэффективности.

Нельзя не отметить, что медицинские сестры всех специальностей имеют, по сравнению с врачами, высокий уровень по всем трем шкалам психического «выгорания». На основании полученных данных был проведен расчет среднего и стандартного отношения значимости по критериям «выгорания» с использованием компьютерной программы «Биостат». По U-критерию Манна-Уитни эмоциональное истощение ($p=0,122$), деперсонализация ($p=0,737$), редукция ($p=0,535$). Результаты расчета U-критерия Манна-Уитни не позволяют считать различия между выборками медработников различных специальностей значимыми.

При сопоставлении данных психического «выгора-

ния» со стажем и возрастом не выявлена прямая зависимость. При возрасте 53 года и стаже работы 35 лет — эмоциональное истощение и деперсонализация находятся на низком уровне, а в возрасте 25 лет и стаже 3 года определяется высокий уровень эмоционального истощения и средний уровень деперсонализации. Небольшое отличие проявляется при сравнении половой принадлежности: у мужчин более низкий уровень редукции личных достижений, чем у женщин, у которых встречаются более высокие показатели эмоционального истощения.

Это еще раз подтверждает, что в развитии синдрома «выгорания» имеет место комплексное сочетание факторов: социальный — высокий уровень социальной фрустрированности, непризнание заслуг врача, принижение социального статуса профессионала; личностный — преобладание экстернального уровня контроля, особенно в отношении неудач, производственных коммуникаций; организационный — дефицит внешней поддержки, неблагоприятные условия работы (переполненные палаты, отсутствие отдыха после ночных дежурств, длительный операционный план), низкая материально-техническая база.

Можно утверждать, что под влиянием хронических стрессогенных и фрустрирующих обстоятельств профессиональной деятельности у человека формируются неадаптивные стратегии поведения. При этом вышечисленные личностные характеристики, возможно, препятствуют включению адекватных психологических защит и способствуют возникновению интрапсихических конфликтов, завершая «порочный круг» человека, избравшего профессию врача. В связи с этим, вероятно, следует говорить о «комплексной психогении» как угрозе возникновения невротических и психосоматических расстройств.

Одной из важнейших задач современной психологии и профилактической медицины является изучение проблемы нарушений психического здоровья среди людей, избравших профессии, которые формируют повседневный стиль жизни и поведения, сопровождающийся дисстрессом.

Врачи и учителя представляют самые массовые профессии, связанные с многочисленными повседневными ситуациями, провоцирующими нарушения психической адаптации, кроме того, в наши дни эти профессии оказываются социально незащищенными.

Профилактика синдрома «сгорания» должна начинаться уже во время обучения в ВУЗе. Она включает два основных направления: информирование и обучение навыкам эффективной профессиональной коммуникации посредством обеспечения достаточного знания о синдроме «выгорания» и о профессиональных навыках позволит в значительной степени изменить к лучшему ситуацию, в которой находятся люди помогающих профессий. В современных условиях, на наш взгляд, должны получить развитие следующие направления:

- профессиональный отбор специалистов как в целом для системы «человек-человек», так и отдельно для медицинских специальностей;

- изучение психологических особенностей каждого конкретного вида деятельности и профессионально важных качеств для работы в рамках данной специальности;

- развитие акмеологического подхода в профессиографировании медицинских специальностей: ролевые взаимоотношения, индивидуальные особенности осуществления профессиональной деятельности; влияние профессии на психическую жизнь;

- выявление психотравмирующего потенциала профессиональной деятельности, способного вызвать дезадаптацию.

Самым важным шагом в профилактике профессиональной деформации врача, на наш взгляд, является психопрофилактика в процессе медицинского образования, что может быть проявлено в следующем:

- психологизация медицинского образования во всех отраслях медицины;

- введение в обучение тренингов личностного роста, изучение различных путей выхода из профессиональных кризисов;

- проведение семинаров, практических занятий/самопознание через диагностику/ с активным привлечением психологов;

- обучение способами предупреждения эмоционального «выгорания»: планомерное решение проблем, самообладание, принятие ответственности за происходящее, поиск социальной поддержки, позитивное переформирование.

В настоящее время все большее внимание специалистов привлекают новые технологии предупреждения и преодоления профессионального стресса. Некоторые из них направлены на адекватное информирование представителей коммуникативных профессий о ранних признаках «выгорания» и факторах риска. Наиболее эффективными являются групповые формы работы: специальные занятия в группах профессионального и личностного роста, повышения коммуникативной компетентности (Балинтовский метод).

Следовательно, целесообразно проведение профессионально-ориентированной психологической помощи, сконцентрированной на улучшении профессиональной компетентности, эмоциональной поддержке в трудных ситуациях, на личностном сознании, переживании и опыте.

Таким образом, основными выводами проведенных теоретических и практических исследований являются два положения:

1. Самым важным шагом в профилактике профессиональной деформации врача является переосмысление позиций в диаде «человек-человек» в процессе медицинского образования:

- методологические изменения в подготовке будущих врачей — отказ от обесценивания Другого, от абсолютизации основного критерия современного врачевания — объективности;

- психологизация медицинского образования на всех уровнях учебных планов государственного стандарта, интернатуре, ординатуре и других формах подготовки специалистов во всех отраслях медицины;

- изучение различных путей выхода из профессиональных кризисов, обучение способам предупреждения эмоционального «выгорания».

2. Психопрофилактика факторов риска профессиональной деформации врачей может быть реализована при участии психолога. Профессиональная деятельность медицинских работников, связанная с напряже-

нием в общении с другим, порождает проблемы, решение которых требует помощи квалифицированных специалистов.

TO THE PROBLEM OF PSYCHIC DESADAPTATION OF IN PERSONALITY PROFESSION: OF PHYSICIAN RISK FACTORS AND TRENDS OF PSYCHOPROPHYLAXIS

E.A. Soboleva, G.M. Globenko

(Siberian Institute of law, economics and management, Irkutsk State Medical University)

Theoretical models of development of syndrome of burning-out among representatives of social professions, risk factors of professional deformation of medical profession are considered. Results of empirical research on the basis of use of psychognostic complex of definition of the syndrome, level of social frustration and the subjective personal control are discussed. Psychoprophylactic direction of decreasing of the risk of professional deformation among medical profession is presented; step-by-step model of modern psychotherapeutic technology is described.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Социально-стрессовые расстройства // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 1992. — № 2. — С.5-10.
2. Безносков С.П., Иваницкий А.Г., Кикоть В.Я. Профессиональная подготовка и ее влияние на личность (проблемы проф. деформации). — СПб.: ВВКУМВ Д РФ, 1996. — С.11-24.
3. Безносков С.П. Профессиональная деформация личности. — СПб., 2004. — С.166-184.
4. Вассерман Л.И., Березин М.А., Косенков Н.И. О системном подходе и оценке психической адаптации // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 1996. — № 3. — С.16-25.
5. Залевский Г.В., Галажинский Э.В., Умняшкина С.В. Синдром эмоционального выгорания как проблема саморегуляции личности (в сфере «помогающих» профессий) // Сибирский психологический журнал. — 2001. — № 14-15. — С.68-71.
6. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. — СПб., 2005. — С.216-224.
7. Орел В.Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования // Журнал практического психолога и психоаналитика. — 2001. — № 14. — С.14-18.
8. Соболева В.Е., Сахаровская М.И. Профессия учителя как стрессогенный фактор в этиологии психосоматики // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. — 2003. — № 4. — С.11-14.
9. Соболева Е.А. Синдром «выгорания» в сфере «помогающих» профессий: психодиагностика и психокоррекция // Актуальные проблемы права, экономика и управление в Сибирском регионе. — Иркутск, 2006. — Вып. 2. — С.18-121.

АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРАВА И ЭТИКИ

© ЗАДАРНОВСКИЙ А.Л., ДИЛЛИС А.Д., ВОРОПАЕВ А.В., ИСАЕВ Ю.С., ПИСКАРЕВА Т.В., ШУКОВ А.А., ВОРОПАЕВА И.В., ПРОТАСЕВИЧ А.А. — 2006

АНАЛИЗ КОМИССИОННЫХ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ ПО МАТЕРИАЛАМ УГОЛОВНЫХ И ГРАЖДАНСКИХ ДЕЛ В ОТНОШЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2004-2005 ГГ.

А.Л. Задарновский, А.Д. Диллис, А.В. Воропаев, Ю.С. Исаев, Т.В. Пискарева, В.А. Шуко, 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; ГУЗ Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, начальник — к.м.н., доц. В.Н. Проскурин; ГОУ ВПО 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 комиссионных судебно-медицинских экспертиз по материалам уголовных и гражданских дел в отношении медицинских работников Иркутской области за 2004-2005 гг. Выявлены некоторые особенности, присущие Иркутской области в сравнении с другими регионами России.

Ключевые слова. Судебно-медицинская экспертиза, медицинские работники.

В настоящее время одним из актуальных вопросов медицинского права является изучение влияния дефектов оказания медицинской помощи на здоровье пациентов и выявление наиболее частых предпосылок и причин профессиональных правонарушений медицинских работников, что способствует улучшению организации и повышению качества оказания медицинской помощи населению.

Цель исследования заключалась в выявлении удельного веса, динамики и характера дефектов оказания медицинской помощи по делам о привлечении к уголовной и гражданской ответственности медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Иркутской области за профессиональные правонарушения.

Цель исследования заключалась в выявлении удельного веса, динамики и характера дефектов оказания медицинской помощи по делам о привлечении к уголовной и гражданской ответственности медицинских работников лечебно-профилактических учреждений Иркутской области за профессиональные правонарушения.

шения.

Материалы и методы

Методика исследования состояла в анализе заключений судебно-медицинских экспертных комиссий по материалам Иркутского областного Бюро судебно-медицинской экспертизы, связанных с ненадлежащим оказанием медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях Иркутской области за 2004-2005 гг. Полученные данные обрабатывались при помощи пакета описательной статистики Microsoft Excel 2000.

Таблица 1
Медицинские учреждения, где допущен дефект медицинской помощи

| Медицинские учреждения | Годы | | | |
|--|------|------|-------|------|
| | 2004 | 2005 | всего | % |
| Догоспитальный этап | | | | |
| Поликлиника | 4 | 4 | 8 | 47 |
| Скорая медицинская помощь | 5 | 3 | 8 | 47 |
| Прочие (частнопрактикующие врачи и др.) | 0 | 1 | 1 | 6 |
| Итого: | 9 | 8 | 17 | |
| Госпитальный этап | | | | |
| Участковая больница | | | | |
| Районная больница | 8 | 7 | 15 | 38,5 |
| Городская больница | 7 | 7 | 14 | 35,9 |
| Родильный дом | 5 | 1 | 6 | 15,4 |
| Республиканская, краевая (областная) больницы, институты | 2 | 0 | 2 | 5,1 |
| Прочие стационары | 1 | 1 | 2 | 5,1 |
| Итого: | 23 | 16 | 39 | 100 |

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что доля экспертиз по «врачебным делам» в структуре проведенных комиссионных экспертиз практически не изменилась за указанное время и составила в среднем 8,9% (51 из 572), в то время, как доля «врачебных дел» в структуре проведенных комиссионных экспертиз в г. Новосибирске за период с 2003 по 2004 гг. увеличилась с 45% до 56,5% [1].

Из общего числа проведенных судебно-медицинских экспертиз по профессиональным правонарушениям медицинских работников в 58,2% случаев они проводились по материалам уголовных дел и только в 41,8% – по гражданским исковым делам, что не соотносится с данными других российских исследователей (так в Новосибирске в последние годы отмечается тенденция к преобладанию (примерно в 2 раза) экспертиз, назначаемых по гражданским делам (39% по уголовным и 61% по гражданским делам). Из чего можно сделать обоснованный вывод, что такое соотношение дел в пользу уголовных, отражает пока еще низкий уровень юридической грамотности пациента Иркутской области.

Необходимо отметить, что почти все достаточно крупные лечебно-профилактические учреждения г. Иркутска, Ангарска и области за время с начала 90-х годов, подверглись судебным разбирательствам в отношении «врачебных дел». Распределение медицинских учреждений, где был допущен дефект медицинской помощи, отражено в таблице 1.

В целом за анализируемый период преобладающее число дел (19,4%) по поводу дефектов медицинской

помощи возникало в отношении – акушеров-гинекологов и хирургов (12,9%), а также в отношении сотрудников скорой медицинской помощи (12,9%), травматологов (6,5%) и терапевтов (8,1%), в 4,2% случаев – урологов, по 3,5% дефекты оказания медицинской помощи были связаны с педиатрами и стоматологами, а в 6,5% – со средним медицинским персоналом (табл. 2).

На догоспитальном этапе (табл. 3) было допущено дефектов в два раза меньше, чем на госпитальном этапе (табл. 4). Дефекты медицинской помощи преобладали при оказании скорой медицинской помощи (47% случаев), в поликлинике (47%). На госпитальном этапе дефекты медицинской помощи преобладали в районной больнице (38,5% случаев) и городской (37%).

Сущность дефектов догоспитального периода заключалась в преобладании невнимательного отношения к больному (22,6% случаев), недооценки тяжести заболевания (20,1%), неполноценном обследовании (19,4%) и недостатках организации лечебного процесса (4,8%). В структуре причин дефектов медицинской помощи на госпитальном этапе невольно обращает на себя внимание первое ранговое место – «нераспознанное осложнение основного заболевания» (17,2%), что отражает трудности в точной диагностике, у которой возможны две причины: недостаточная квалификация медработников и объективная нехватка медицинского оборудования. Вторую и третью позицию занимают дефекты хирургическо-

го лечения (16,4) и поздняя диагностика (13,9%). Далее – позднее проведение оперативного вмешательства (6,6%) и поровну (5,7%) ошибки при назначении и про-

Таблица 2

Распределение специальностей медицинских работников, в отношении которых возбуждены уголовные и гражданские дела в 2004-2005 гг.

| Специальность | Годы | | | |
|--|------|------|-------|------|
| | 2004 | 2005 | всего | % |
| Акушеры-гинекологи | 9 | 3 | 12 | 19,4 |
| Хирурги | 5 | 3 | 8 | 12,9 |
| Травматологи | 0 | 4 | 4 | 6,5 |
| Терапевты | 3 | 2 | 5 | 8,1 |
| Анестезиологи, реаниматологи | 0 | 0 | 0 | |
| Стоматологи | 0 | 2 | 2 | 3,2 |
| Педиатры | 1 | 1 | 2 | 3,2 |
| Нейрохирурги | 2 | 1 | 3 | 4,8 |
| Окулисты | 0 | 1 | 1 | 1,6 |
| Отоларингологи | 1 | 0 | 1 | 1,6 |
| Онкологи | 1 | 2 | 3 | 4,8 |
| Урологи | 1 | 1 | 2 | 3,2 |
| Инфекционисты | 1 | 1 | 2 | 3,2 |
| Врачи инструмент. методов обследования | 1 | 1 | 2 | 3,2 |
| Врачи прочих специальностей | 0 | 3 | 3 | 4,8 |
| Сотрудники «Скорой помощи» | 5 | 3 | 8 | 12,9 |
| Средний мед. персонал | 2 | 2 | 4 | 6,5 |

ведении медицинских процедур и неправильное применение лекарственных препаратов. Сущность дефек-

Таблица 3

Причины дефектов медицинской помощи на догоспитальном этапе

| Причины дефектов | Годы | | | |
|---|------|------|-------|------|
| | 2004 | 2005 | всего | % |
| Невнимательное отношение к больному | 8 | 6 | 14 | 22,6 |
| Недостаточная квалификация мед.работника | 7 | 6 | 13 | 20,1 |
| Недостатки в организации лечебного процесса | 3 | 5 | 8 | 12,9 |
| Неполноценное обследование | 5 | 7 | 12 | 19,4 |
| Отсутствие необходимых средств диагностики | 0 | 1 | 1 | 1,6 |
| Атипичное течение болезни | 0 | 1 | 1 | 1,6 |
| Недооценка тяжести состояния больного | 5 | 8 | 13 | 20,1 |
| Итого: | 28 | 34 | 62 | 100 |

тов госпитального этапа заключается в преобладании дефектов лечебной работы над диагностической (соответственно 62,3% случаев по сравнению с 37,6%).

чаев, способствовали наступлению смерти (20,3%), причинили тяжкий вред здоровью (3,1%) и причинили средний вред здоровью больным в 1,6% случаев (табл. 5).

Таблица 4

Причины дефектов медицинской помощи на госпитальном этапе

| Сущность дефектов | Годы | | | |
|---|------|------|-------|------|
| | 2004 | 2005 | всего | % |
| Диагностические | | | | |
| Нераспознанное основное заболевание | 1 | 1 | 2 | 1,6 |
| Нераспознанное осложнение основного заболевания | 12 | 9 | 21 | 17,2 |
| Нераспознанное важное сопутствующее заболевание | 3 | 3 | 6 | 4,9 |
| Поздняя диагностика | 10 | 7 | 17 | 13,9 |
| Лечебные | | | | |
| Другие недостатки лечения | 15 | 13 | 28 | 23 |
| Поздняя госпитализация | 4 | 1 | 5 | 4 |
| Отказ в госпитализации | 1 | | 1 | 0,8 |
| Позднее проведение оперативного вмешательства | 3 | 5 | 8 | 6,6 |
| Дефекты хирургического лечения | 13 | 7 | 20 | 16,4 |
| Ошибки при назначении и проведении медицинских процедур | 4 | 3 | 7 | 5,7 |
| Неправильное применение лекарственных препаратов | 1 | 6 | 7 | 5,7 |
| Итого: | 67 | 55 | 122 | 100 |

В большинстве случаев (34,4%) выявленные дефекты влияли на исход заболевания и привели к удлинению

сроков лечения. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что обвинения медицинских работников в

Таблица 5

Влияние дефекта на исход медицинской помощи

| Последствия дефекта | Годы | | | |
|---|------|------|-------|------|
| | 2004 | 2005 | всего | % |
| Привели к летальному исходу | 3 | 6 | 9 | 14,1 |
| Способствовали наступлению смерти | 10 | 3 | 13 | 20,3 |
| Усугубили тяжесть состояния | 9 | 7 | 16 | 25 |
| Удлинили сроки лечения | 11 | 11 | 22 | 34,4 |
| Причинили тяжкий вред здоровью | 2 | 0 | 2 | 3,1 |
| Причинили средний вред здоровью | 1 | 0 | 2 | 3,1 |
| Не оказали существенного влияния на исход | 0 | 1 | 1 | 1,6 |
| Итого: | 36 | 28 | 64 | 100 |

сроков лечения в 25% случаев, усугубили тяжесть состояния и привели к летальному исходу в 14,1% слу-

чаев. В большинстве случаев (34,4%) выявленные дефекты влияли на исход заболевания и привели к удлинению сроков лечения. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что обвинения медицинских работников в ненадлежащем оказании медицинской помощи имеют достаточные основания.

THE ANALYSIS OF THE COMMISSION MEDICO-LEGAL EXPERTISE ON THE MATERIALS OF CRIMINAL AND CIVIL CASES CONCERNING HEALTH CARE WORKERS OF IRKUTSK AREA DURING 2004-2005 YEARS

A.L. Zadarnovsky, A.D. Dillis, A.V. Voropaev, J.S. Isaev, T.V. Piskareva, V.F. Shuko, I.V. Voropaeva, A.A. Protasevich
(Irkutsk State Medical University)

The analysis of commission medico-legal expertise on materials of criminal and civil cases is concerning health care workers of Irkutsk area. Some features are characteristic for Irkutsk area as compared with other regions of Russia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канунникова Л.В. Обоснование модели оказания правовой помощи медицинским работникам, учреждени-

ям и организациям в субъекте Российской Федерации: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.33/ИГМУ, 2006. – 23 с.

ОСНОВЫ ДУХОВНОЙ КУЛЬТУРЫ

© НЕДЕЛЬКО Н.Ф. – 2006

КОНЕЦ «СВЯТОГО СТАРЦА» (СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ СМЕРТИ Г. РАСПУТИНА)

Н.Ф. Неделько

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра судебной медицины, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Исаев)

Резюме. В статье, которая посвящена убийству Г. Распутина, используя знания судебной медицины, предоставляется ретроспективный анализ обстоятельств и причин смерти «старца», рассматриваются вопросы, возникающие при огнестрельной травме, приводятся подробности о личности заговорщиков и сведения о причастности к преступлению сотрудников британской разведки.

Ключевые слова. Г. Распутин, смерть, судебно-медицинские аспекты.

Если бы в начале века существовало понятие «рейтинг», то одним из наиболее высоких он, пожалуй, оказался бы у Григория Распутина – крестьянина из забытой Богом сибирской деревеньки. Не следует удивляться тому факту, что самым известным в мире русским человеком был и остается Г. Распутин. Имя его склонялось в самых высоких политических и общественных кругах. О нем распространялись самые разнообразные домыслы и легенды, начиная от петербургских салонов и кончая деревенскими избами и солдатскими окопами. Да и в настоящее время слава Распутина не померкла. Популярность его, действительно, безмерна.

«Феномен Г. Распутина» мог произойти только при наличии особых условий, особого характера последней царской семьи. Николай II представлял собой «раздвоенную» личность. Ему было присуще необыкновенное безволие, недоверчивость почти ко всем приближенным, а также посредственность ума и неприятие людей, стоявших выше его по интеллектуальному уровню. С одной стороны, царь был приверженцем «самодержавного начала», которое охранялось его отцом – Александром III, с другой – не мог избежать реформаторских перемен деда – Александра II. Но как свидетельствует история, большая политика не терпит неопределенности. «Направо» или «налево»? Должен быть сделан определенный выбор, ибо колебания и маневрирования, как правило, заканчиваются крахом.

Алиса Гессенская (ставшая после православного

крещения Александрой Федоровной) приехала в Россию жизнерадостной девушкой, где в Дармштадте ее называли «Солнышко». В связи с кончиной Александра III она сопровождает тело царя из Ливадии в Петербург. Вот как «прокомментировали» несколько известных юристов это событие: «Она пришла к нам за гробом, а потом принесет несчастье». В России, где Алиса стала императрицей, «Солнышко» ее померкло. В письмах на родину она жаловалась, что все, кто окружают мужа, неискренни, никто не исполняет своего долга ради России; все служат ему из-за карьеры и личной выгоды. Она не любила свое окружение, и оно платило ей тем же самым.

14 мая 1896 года в Москве состоялась коронация молодой четы, в результате чего Николай II получил прозвище «Кровавый» после Ходынской драмы, где погибло более трех тысяч человек. Потрясенный император, которому со значительным опозданием доложили итоги кровавой трагедии, воспринял ее как проявление злого рока, тяготившего над его семьей.

12 августа 1904 года императрица после четырех дочерей наконец-то разрешилась долгожданным наследником. К ужасу родителей, вскоре выяснилось, что их любимый сын имел несчастье родиться с неизлечимой болезнью голубых кровей – гемофилией (болезнь нестерываемости крови). Виной всему была сама царица, ибо в ее роду была распространена эта проклятая наследственность. Болезнь наследника-царевича дов-

лела над всем царствованием Николая II. Незаметно для других она стала, по нашему мнению, одной из главных причин падения дома Романовых, ибо, с одной стороны, обусловила влияние на царскую семью Распутина, с другой — вызвала роковое одиночество царской четы, замкнувшейся в своем горе.

Шли месяцы и годы, наследника лечили самые известные профессора России и Европы, но чуда не происходило — приступы болезни периодически учащались и утяжелялись. Родители обратились к Господу, страстно надеясь на проявление Божьего милосердия. Царь пожертвовал во многие монастыри и храмы значительные денежные вклады.

Представляя своего сына будущим всеильным русским монархом типа Петра Великого, царица нуждалась в реальной возможности исцеления царевича от неизлечимой болезни. Врачи такого подтверждения ей дать не могли, они не скрывали от нее, что Алексей может не дожить до восемнадцатилетнего возраста. И в это самое время императрице привели простого сибирского мужика, который авторитетно заявил ей: «Верь в силу моих молитв и моего заступничества — и твой сын будет жить». Он вселил в нее веру, что к этому возрасту болезнь исчезнет. Ухватившись, как утопающий за соломинку, царица свято уверовала всему, что говорил и советовал «старец».

Николай II тяготел к канонизации святых. Это происходило у него из органической потребности поисков божественного совершенства, который бы «чудесами» одобрял его действия как государя. Безвольный царь нуждался в признании «высшей» силы. Конечно, для него лучше было бы, если эти действия были одобрены живым существом, носителем и передатчиком божеской мысли. Ему нужен был живой, сильный, авторитетный «божий человек». И вскоре он появился на долгое время в жизни царя и царицы и занял то необъяснимое, исключительное место, по поводу которого до сих пор недоумевают не только историки и литераторы, но и обыкновенные люди. Особая роль Распутина в жизни царской семьи и государства не имеет аналогов в мировой истории. Логика, рассудок, кажется, отступили вспять, и «феномен Распутина» стал неподвластен никакому объективному рассмотрению и суждению.

Кем же был этот человек? И что он из себя представлял?

Г. Распутин родился 10 января 1869 года в Покровской слободе Тюменского уезда Тобольской губернии в крестьянской семье. Его фамилия происходит от стыдного нарицательного слова «распута» — безнравственный, непутевый. Личное становление Распутина происходило на фоне последствий родовой травмы. Григорий до 2,5 лет не говорил, но потом быстро набрал словарный запас. Вплоть до юношеского возраста он страдал энурезом и бессонницей. Рос он невзрачным, тщедушным юношей, но уже тогда завораживал странным гипнотическим взглядом. Он с трудом сосредотачивался на чем-либо, перескакивал с одной мысли на другую, был чрезвычайно нервозен. В конце XIX века примкнул к секте хлыстов. «Хлысты» считали, что человек должен вначале согрешить, а потом уже искупить свои грехи. Их основным откровением считалось — «грехом гнать грех». У них было множество разнообразных и странных сексуальных традиций и обрядов. Под маской религиозного фанатика Распутин вел разгуль-

ную жизнь, бродил по монастырям и приходам, совершал паломничество в Киев, Палестину, усвоил привычку крикливо молиться, бессвязно бормоча молитвенные тексты. В 1902 году стал известен как сибирский пророк и «святой старец».

Первые встречи с наследником Алексеем оказали благотворное влияние на его здоровье и укрепили доверие к Распутину царицы, а потом и царя. Григорий, будучи умным мужиком, тонким психологом, незаурядным и искусным врачом, быстро осознал выгоду, которую можно извлечь из создавшейся ситуации, связав свое благополучие с царской семьей.

Все свидетели и очевидцы считали, что с одной стороны Распутин обладал огромной силой гипноза, с другой — никакой. На самом деле гипнозом или подобным методом он останавливал кровотечение, спасая при этом неоднократно жизнь наследника и приводя в недоумение дворцовых врачей. Распутин редко прибегал к фармакологическим средствам, за исключением чисто народных, таких как, например, дубовая кора, которая способствует остановке кровотечения.

В. Пиккуль [15] (цит. по Ю. Молину) выдвинул собственную версию, объясняющую «чудотворное влияние» Распутина на царевича Алексея. Небезызвестный врач тибетской медицины П. Бадмаев, возможно, снабжал А. Вырубову старинным снадобьем (порошки пантов и женшенья), которое обладало способностью увеличивать любое кровотечение, в том числе и гемофильное. Фрейлина «подтравливала» царевича, а когда наступало обострение болезни, на сцене появлялся Распутин со своими лечебными приемами. «Подтравливание» прекращалось и наследник, около которого хлопотали известные врачи столицы, быстро выздоравливал! Таким образом, «старец» усиливал свою власть, Вырубова держала его в руках, а Бадмаев шантажировал обоих. На наш взгляд, с судебно-медицинской точки зрения, эта версия выглядит достаточно убедительно.

В мировую историю согласно традиционным сведениям Распутин вошел как величайший эротоман, прохвост, проходимец и сластолюбец.

Как же сложна, как неоднозначна была эта яркая историческая фигура в действительности! Об этом свидетельствуют высказывания некоторых известных личностей.

Граф С.Ю. Витте: «...какого большого ума этот человек. Он лучше, нежели кто, знает Россию, ее дух, настроение, исторические стремления. Он знает все каким-то чутьем». А.Н. Толстой: «Пришел из тайги во дворец, дошел до императорского трона и, глумясь и издеваясь, стал шельмовать над Россией неграмотный мужик с сумасшедшими глазами и могучей мужской силой». А. Симанович, секретарь Распутина: «...непонятная власть над царем и его семьей, гипнотическая сила и вера в свое особое назначение... За грубой маской мужика скрывался сильный дух, напряженно задумывающийся над государственными проблемами». Р. фон Бок: «...чисто мужицкая внешность в связи с большим природным умом и значительной дозой презрения к людям и привлекали и отталкивали, производя впечатление то редкой искренности, то невероятной наглости. В своем роде это был гений, и при благоприятных условиях из него мог бы выйти крупный человек» [3].

После изучения большого количества исторических

документов, старший научный сотрудник психоневрологического НИИ им. В.М. Бехтерева А. Коцюбинский [12] (Цит. по Ю. Молину) пришел к следующим выводам, что наличие родовой травмы у Распутина не привело к формированию признаков органической патологии, для которой характерно выраженное огрубение и примитивизация психических качеств личности. Эта травма явилась лишь фоном, на котором у него сформировалось патологическое состояние неорганической природы – истероидная психопатия.

По мере возрастания количества случаев излечения наследника и авторитета Распутина росла и вера царской семьи в него. Но пассивная альтруистическая роль его не устраивала, и он начинает шантажировать царя и царицу и диктовать им свои условия. Самым пагубным образом продолжало сказываться влияние «старца» на царицу, беспрекословно уверовавшую в «святую силу» этого человека, способного, по ее мнению, уберечь династию и жизнь единственного и горячо любимого сына Алексея. С конца 1914 года она и Распутин, отстранив мягкотелого и безвольного царя, начинают править русским государством.

Апофеоза в правлении Россией Распутин достигает в 1915-1916 годы. Иностранные державы называют Россию «распутинским государством». Премьер-министры, министры как перчатки меняются и назначают по его воле и желанию. Каждый, кто проявляет недовольство Распутиным, рискует потерять свою должность. Не было такой области политической и социальной жизни России, в которую бы не вмешивался Распутин.

Как отмечает О. Шишкин [20], по данным британской разведки, императрица и ее фаворит Распутин уже давно вели секретные переговоры с германскими представителями о заключении сепаратного мира. В случае успеха это предприятие неминуемо завершилось бы государственным переворотом. Россия выбывала бы из войны, оставив Англию и Францию одних разбираться с войсками кайзера. Распутин целиком был за сепаратный мир, всячески одобрял лозунг «Земля – народу». Именно поэтому группа Пуришкевича и Юсупова предала этот дворцовый переворот и решила убить «народного представителя» Распутина, рассчитывая сорвать этим движение за сепаратный мир.

Неоднократные попытки покушений на Распутина ни к чему не привели. Церковь и Синод заискивают перед ним. Митрополит Петроградский служит ему. Дикие оргии, эротическая разнузданность «святого черта» – все прощается ему. Все это в целом раздражало общество, не говоря уже о том, как была опорочена репутация царского двора.

Понимая всю пагубность нарастающего влияния безграмотного темного догматика на государственную политику, стремясь спасти царскую власть от неизбежного крушения, здравомыслящая часть правящей элиты решила пойти на убийство Распутина, чтобы уберечь монархию. Непосредственными исполнителями приговора были князь Ф.Ф. Юсупов (младший), Великий князь Д.П. Романов, двоюродный брат Николая II, депутат Государственной думы В.М. Пуришкевич, поручик С.М. Сухотин и военврач С.С. Лазаверт.

После долгих размышлений заговорщики решили отравить Распутина цианистым калием, заманив предварительно его во дворец Юсупова, где в переделанном подвальном помещении решено было устроить для него

адский ужин.

Итак, 17 декабря 1916 года, часы показывали начало первого ночи, когда автомобиль, в котором прибыли Пуришкевич и Лазаверт, въехал во двор дома Юсупова на набережной Мойки, 94.

Пятеро заговорщиков спустились по винтовой лестнице вниз в столовую, за несколько дней превращенную в роскошные апартаменты. Посередине комнаты был сервирован столик, где на подносе стояли бутылки с разными винами. Большие дозы цианида были всыпаны в пирожные. Растворенный яд был налит в рюмки с вином перед самым приездом гостя. Был выбран самый любимый напиток «старца» – мадера. Общее количество яда было чрезмерно смертельным.

Юсупов заранее имитировал званий вечер в верхних покоях дворца, откуда доносились звуки граммофона, шум голосов. Князь попросил гостя подождать прихода хозяйки дома, своей жены Ирины Александровны. Обещанное Распутину знакомство с красавицей княгиней послужило основной приманкой, позволившей завлечь «старца» к Юсуповым. Князь стал усиленно потчевать гостя начиненными цианистым калием пирожными, уговаривая запивать их отравленным вином. Держался Распутин бодро, вставал, ходил по комнате и, ощущая першение, прикладывал руку к горлу. Поинтересовался, где же княгиня. В начале третьего ночи Григорий попросил чаю, молча слушал, как Юсупов пел романс. Потом он помрачнел, у него появились беспрестанная отрыжка и сильное слюнотечение. Вел он себя нервно, настороженно, начиная что-то подозревать. К ужасу и замешательству князя, у Распутина не было заметно никаких признаков отравления от дозы, достаточной, чтобы убить несколько человек.

После очередного «консилиума» заговорщики решили применить огнестрельное оружие. Юсупов, взяв у Дмитрия Павловича револьвер (по другим данным «браунинг»), спустился в подвал и увидел, что Распутин сидел за столом, голова его была низко опущена, он тяжело дышал и жаловался на изжогу и жжение в животе. Глаза его были потухшие, с тупым, бессмысленным выражением.

Предложив Григорию поближе рассмотреть итальянское распятие эпохи Ренессанса, Юсупов, выждав, когда Распутин склонился над ним, почти в упор выстрелил ему то ли в спину, то ли в бок слева. Гость, издав протяжный крик, грузно повалился навзничь, на медвежью шкуру.

На звук выстрела в комнату «кубарем» спустились остальные сообщники. Пуришкевич [17] запечатлел следующую картину: «...на шкуре белого медведя лежал умирающий...Распутин, а над ним, держа револьвер в руке, ...совершенно спокойно стоял Юсупов...Крови не было видно: очевидно, было внутреннее кровоизлияние, и пуля попала...в грудь, но по всем вероятностям, не вышла...Он не был еще мертв: он дышал, он агонизировал». Скорее всего, поняв, что его хотят убить, Распутин притворился умирающим. Юсупов [21] вспоминал: «Мы осмотрели рану: пуля прошла навывлет в области сердца. Сомнений не было, он был убит».

В сбивчивых и лживых, полных путаницы мемуарах Пуришкевича и Юсупова отмечается, что Дмитрий Павлович, поручик Сухотин и доктор Лазаверт отправляются на автомобиле в санитарный поезд Пуришкевича, чтобы сжечь распутинскую одежду. Но в последствии окажется, что она не была сожжена, и заговорщики воз-

вращаются на автомобиле после убийства Распутина. Так утверждают мемуаристы. И оба...лгут. Учитывая показания городских, великий князь никак не мог вернуться во дворец после убийства. И, тем не менее, он...оказался именно там! Выходит, ... он из дома не выезжал и был там все время. И в момент убийства Распутина тоже был. И чтобы скрыть его присутствие в доме, Пуришкевичу и Юсупову пришлось выдумать нелепую версию, будто великий князь уехал сжигать одежду... Пуришкевичу впоследствии пришлось сочинять еще одну сказку, чтобы объяснить тот факт, что рядом с трупом Распутина выловили и его верхнюю одежду. Оказывается, ее через некоторое время «привозят» назад, т.к. «шуба...целиком в печь не влезла». Почему привели назад боты – так и остается загадкой. Таким образом, после мнимого «убийства» Григория никто никуда не ездил.

После того, как заговорщики уехали сжигать распутинскую одежду, Юсупов отпирает наружную дверь, ведущую на улицу, выходит через незапертые ворота, встает на дороге у набережной и дает условный сигнал неизвестному английскому офицеру, сидящему в автомобиле у Синего моста. Через несколько минут в комнате появляется англичанин. Затем Феликс вместе с ним фотографируют труп Распутина. Откуда известно об этих фотографиях? У Юсупова был секретарь Л. Ламбюр, которому доверена была тайна ночного фотографирования и переданы снимки «того Распутина». Об этом стало известно позднее из обмена документами, произошедшего между полицией и контрразведкой Штаба Петроградского военного округа. При обыске у Рамбюра были обнаружены две фотографии убитого Распутина [20].

Для чего вообще понадобилось фотографирование Распутина? Заговорщики боялись, что, после того как они надежно спрячут труп, могут появиться лже-Распутины.

Фотографирование продолжалось несколько минут, после чего англичанин, обменявшись поздравлениями с Феликсом, направляется к выходу. Именно в эти минуты еще живой и надеявшийся спастись Распутин сообразил, что вырваться из подвала он может только тогда, когда начнет выходить ночной незнакомец. А весь путь из кабинета до двери занимает несколько секунд. Значит, шанс на спасение у Распутина был. После того, как Юсупов [21] «почувствовал смутную тревогу и непреодолимое желание» спуститься вниз, где лежало тело Распутина, начинается обычная сцена из триллеров всех времен и народов – «дьявол оживает», и чуть не задушив Феликса, выбегает из дома во двор и устремляется прямо на шедшего впереди спиной англичанина. И, если бы не кричал, мог сбить его с ног и действительно вырваться на свободу. Но офицер обернулся на крик, выхватил револьвер и произвел два выстрела. В следующий момент фаворит схватился с англичанином, но тот успел произвести выстрел в спину справа. Распутин падает на колени и заваливается на спину, после чего офицер производит ему контрольный выстрел в лоб и уходит через ту же дверь, в которую входил во дворец. Он направляется к двери во внутренний дворик, имевший вход на Офицерскую улицу, и именно по этому маршруту удаляется к своему автомобилю у Синего моста [20].

По данным этого же автора (О. Шишкина), убийца, добивший Распутина, шел ему навстречу. Он хладнок-

ровно выстрелил жертве в упор в живот и затем сделал контрольный выстрел в упор в голову.

На крики о помощи Феликса Пуришкевич [17] вспоминал: «...я, не растерявшись, выхватил из кармана мой «соваж» (автоматический пистолет калибра 7,65 мм, обладающий высокой надежностью, и благодаря автоматической перезарядке – скорострельностью (– Н.Н.), поставил его на «огонь» и бегом спустился по лестнице. То, что я увидел внизу, могло бы показаться сном, если бы не было ужасной действительностью:...Распутин, которого я полчаса тому назад созерцал при последнем издыхании...быстро бежал по рыхлому снегу...вдоль железной решетки, выходящей на улицу, ...я не мог поверить своим глазам, но громкий крик его...на бегу: «Феликс, Феликс, все скажу царице!»... убедил меня, что это...Распутин...».

Пуришкевич несколько раз стреляет в бегущего Распутина и промахивается. Потом он уверял, что все-таки попал в Григория и таким образом добил его. В связи с этим есть серьезные основания считать, что эта «героическая крыса» лгала: великий князь Дмитрий Павлович, видя, что жертва уходит, наконец, решил вмешаться и меткими двумя выстрелами оборвал жизнь раненого Распутина [8,11,18]. Григорий снопом валится в снег. Подбежавший Пуришкевич со всей силой наносит ему удар ногою в висок.

А между тем Пуришкевич не мог стрелять в бегущего Распутина и наносить ему повреждения. И в кабинете Юсупова его не было. А где же он был? Как отмечает [20], он только что с другими участниками вернулся из дворца Белосельских-Белозерских и входил с внутреннего двора, со стороны парка в дом. Пуришкевич не мог стрелять еще и потому, что он был инвалидом по зрению с детства и дальше собственного носа никогда и ничего не видел. К тому же нашлись свидетели, утверждавшие, что в ночь на 17 декабря Пуришкевич находился в страшном загуле в номерах публичного заведения «баронессы» Варвары фон Штирхен [13].

Тело Распутина втаскивают в дом два солдата и кладут на нижнюю площадку винтовой лестницы. Из многочисленных ран «старца» обильно лилась кровь, лицо его было изуродовано ударами и кровоподтеками [21].

Как отмечает Э. Радзинский [18], Феликса и Распутина, по-видимому, связывало нечто патологическое... «...меня непреодолимо влекло к этому окровавленному трупу...я уже не в силах был бороться с собой...Злоба и ярость душили меня. Какое-то необъяснимое состояние овладело мной. Я ринулся на труп и начал избивать его резиновой палкой (двухфунтовой гантелей – Н.Н.). В бешенстве и остервенении я бил куда попало...» [21]. Не исключено, что при нанесении побоев Феликсу помогали присутствующие дамы; в иступлении участники экзекуции разорвали фавориту половые органы [20].

Ссылаясь на британских авторов, И. Князькин [8] приводит следующую информацию: «Распутин упал, но был еще жив, когда другой участник убийства достал нож и кастрировал...Распутина и швырнул отрезанный член через всю комнату. Слуга подобрал его и передал горничной, которая еще в 1968 году жила в Париже. Внутри...шкатулки она хранила этот орган, который выглядел, «как почерневший перезрелый банан, длиною примерно в один фут (фут равен 30,48 см – Н.Н.).

Труп, плотно упакованный в занавески и туго перевязанный веревкой, положили в автомобиль. Туда же бросили две двухпудовые гири и цепи. Усевшись в ав-

томобиль, заговорщики на предельной скорости двинулись к Малой Невке. Раскачав труп Распутина, с силой бросили его с Большого Петровского моста в прорубь, позабыв привязать к трупу цепями гири, которые бросили вслед за трупом. Цепями обмотали шубу убитого и швырнули в прорубь. Обшарив автомобиль, нашли калошу и отправили ее вслед за шубой.

«...мы уничтожили все следы крови, которые могли выдать происшедшее событие. Надо было какой-нибудь причиной объяснить выстрелы, и я решил пожертвовать одной из дворовых собак, которую мой камердинер ... застрелил. Труп ее мы протащили по ... тому ... месту, где полз Распутин, для того чтобы затруднить анализ крови...» [21].

19 декабря 1916 года, почти сразу после убийства, Юсупов рассказал великому князю Николаю Михайловичу, что во дворе Юсуповского дворца «была масса крови» [14].

Первые сведения о месте преступления и об обстоятельствах убийства были составлены на основе свежих показаний городских. Из показаний Ефимова следует: «В ночь на 17 декабря я стоял на посту на Морской улице... В 2 ч 30 мин ночи я услышал выстрел, а через 3-5 сек последовало еще 3 выстрела, быстро, один за другим. Звук выстрелов раздался с Мойки, приблизительно со стороны дома № 92. После первого выстрела раздался негромкий, как бы женский крик; шума не было слышно никакого. В течение 20-30 минут не проезжал по мойке никакой автомобиль... Только спустя полчаса проехал по Мойке от Синего моста к Поцелуеву мосту какой-то автомобиль, который нигде не останавливался. Стрелявший был в военно-полевой форме». Из показаний Власюка усматривается, что: «Около 4-х часов ночи я услышал 3-4 быстро следовавших друг за другом выстрела... Мне послышалось, что выстрелы раздались со стороны правее немецкой кирпичи, что по Мойке...» [20].

На месте происшествия, под наружной дверью, ведущей в кабинет князя Юсупова, на снегу были обнаружены пятна крови. Кусочки снега с кровью были взяты на судебно-биологическое исследование для решения вопроса: кому принадлежит кровь — человеку или животному. Во время следственных действий вышел князь и сообщил, что кровь принадлежит его собаке, которую убил князь Дмитрий Павлович, обороняясь от нападавшего животного. Впоследствии с использованием метода П. Уленгута было установлено, что кровь на снегу принадлежала не собаке, а человеку.

В ходе предварительного расследования в полицию поступило сообщение, что на Большом Петровском мосту обнаружены следы крови. На месте был составлен Протокол № 1740, из которого следует: «При досмотре было установлено, что на Большом Петровском мосту, на четвертом пролете, на панели и устоях имелись следы крови незначительные, здесь же была обнаружена мужская калоша: теплый ботинок коричневого цвета № 10 фирмы «Треугольник» [2].

Утром 19 декабря полицейский, сметая со льда Малой Невки снег, обнаружил странную промочину с темным комком, вмержшим в лед, которым впоследствии оказался край собольего воротника. Стражи порядка расчистили лед, разбили его ломом и вытащили на поверхность тело «старца». При наружном осмотре оказалось: «На Распутине...была надета голубая шелковая рубашка с вышитыми золотыми колосьями: на шее у

него висел нательный большого размера крест с надписью сзади: «Спаси и сохрани», а на руке оказался браслет из золота и платины с застежкой, на одной стороне которой изображен двуглавый орел, а на другой буква Н с римской цифрой II. Значительная часть рубашки залита была кровью...» [7]. На теле было обнаружено три огнестрельные раны: в голову, в живот и в бок. Имелась обширная рана на голове, которая могла возникнуть в результате падения тела с моста и удара об лед. Труп был обернут в шубу и под ней обмотан широким куском материи темного цвета. Ноги были связаны бечевкой. По-видимому, изначально также были связаны и руки, но веревка порвалась, и труп застыл с приподнятыми кверху руками. Покойный был в синей традиционной косоворотке и синих брюках, на ногах сапоги без калош [20].

Слух о страшной находке быстро распространился по столице, и к месту обнаружения трупа потянулись фанатичные поклонники «старца», чтобы зачерпнуть «освященной» воды, в которой побывало его тело. Знания судебно-медицинского эксперта могут разрушить один из мифов, связанных с «живучестью» Распутина. Юсупов [21] констатировал, что кисть «старца» была грозно сжата в кулак. А. Вырубова [4], Т. Миронова [10] утверждали, что пальцы правой кисти «старца» были сложены как при совершении крестного знамения. Кто же из них прав? Дело в том, что мышечное окоченение, которое развивается вскоре после смерти, действует на пальцы рук универсально, при этом мышцы-сгибатели превалируют над разгибателями и принимают форму, напоминающую кулак. Ну, а Вырубова и Миронова, мягко говоря, принимали желаемое за действительное.

Труп Распутина был доставлен в Чесменскую богадельню, где после оттаивания 20 декабря было произведено судебно-медицинское исследование. Дело было поручено профессору судебной медицины Императорской военно-медицинской академии Д.П. Косоротову.

О. Шишкин [20], ссылаясь на иностранного автора, приводит Протокол вскрытия трупа Г. Распутина по распоряжению следователя г-на Середы.

«Можно констатировать три огнестрельные раны. Первая пуля проникла в левую часть груди, прошла через желудок и печень. Вторая вошла в правую часть спины и прошла через почку. Третья поразила жертву в лоб и вошла в мозг... Первые две пули выпущены в стоявшую жертву. Третья поразила жертву, лежащую на земле. Пули выпущены из револьверов разных калибров. Исследование мозга: вещество мозга имеет резкий запах алкоголя. Исследование желудка: желудок содержит около двадцати столовых ложек коричневой жидкости с запахом алкоголя. Никаких следов яда не обнаружено. Исследование легких: в легких содержится некоторое количество воды. Это позволяет предположить, что жертва еще дышала, когда ее бросили в воду. Раны: на левом боку зияющая рана, нанесенная каким-то острым предметом или шпорой. Правый глаз вылез из орбит и упал на лицо. В углу правого глаза разорвана эпидерма. Правое ухо вывернуто и разорвано. На затылке рана, нанесенная тупым предметом. Лицо и тело жертвы носят следы ударов, нанесенных каким-то гибким и твердым предметом. Гениталии разорваны, по-видимому, тем же предметом. Причины смерти: кровотечение раны в печени и правой почке должно было привести к быстрой потере сил. Смерть должна была наступить через 10 или 20 минут. В момент смерти покойник

был в состоянии опьянения. Первая пуля прошла желудок и печень. Этот смертельный удар был нанесен с расстояния в 20 см. Рана с правой стороны, нанесенная в то же время, что и первая, была так же смертельна: пуля прошла через правую почку. Жертва в момент убийства стояла на ногах, шубы не было. Когда стреляли в лоб, была уже на земле».

А. Потапов [16], И. Ковыль-Бобыль [9] приводят совершенно одинаковые данные об исследовании трупа Распутина, ссылаясь на Д. Косоротова.

«При вскрытии найдены весьма многочисленные повреждения, из которых многие были причинены уже посмертно. Вся правая сторона головы была раздроблена и сплющена вследствие ушиба трупа при падении с моста. Смерть последовала от обильного кровотечения вследствие огнестрельной раны в живот. Выстрел произведен был, по моему заключению, почти в упор, слева направо, через желудок и печень с раздроблением этой последней в правой половине. Кровотечение было весьма обильное. На трупе имела также огнестрельная рана в спину, в области позвоночника, с раздроблением правой почки, и еще рана в упор, в лоб (вероятно, уже умирающему или умершему). Грудные органы были целы и исследовались поверхностно: но никаких следов смерти от утопления не было. Легкие не были вздуты, и в дыхательных путях не было ни воды, ни пенистой жидкости. В воду Распутин был брошен уже мертвым... громадная рана на голове... По моему мнению, Распутин был убит выстрелом из револьвера. Одна пуля была извлечена; другие же выстрелы сделаны на близком расстоянии, и пули прошли навывлет, так что нельзя дать заключение о том, сколько человек стреляло... Распутин был убит в пьяном виде: от трупа несло коньяком. Мозги его были нормальной величины и не носили следов каких-либо патологических изменений».

В. Серета [19] приводит несколько иные данные, также ссылаясь на Д. Косоротова. «На трупе были найдены три огнестрельные раны... по времени они шли так. Первая сквозная рана вошла с левого бока ниже сердца и вышла с правого бока, пройдя желудок и правую почку (по-видимому, не почку, а правую долю печени — Н.Н.), вторая рана в спину пробилла правую почку и застряла в спинном хребете, а третья — во лбу, но уже во время агонии. От первого выстрела видны следы копоти на рубашке... и на лбу, а спинная рана была произведена выстрелом издалека. Судя по ранам, картина рисуется так. Первый выстрел в упор, Распутин убегают, получает вторую пулю в спину, падает и во время агонии — третий выстрел в лоб. Из трех пуль только одна застряла. Пуля в оболочке, деформированная, но определить, какой системы револьвер, нельзя, т.к. подобные пули пригодны для целого ряда револьверов».

В. Пикуль [15] отмечает: «Юсупов стрелял несколько сверху, и пуля, войдя в Распутина, прошла через легкое, еда не задев сердце, после чего застряла в печени (при подобном ранении, как правило, происходит повреждение диафрагмы — Н.Н.). На судебном процессе кн. Ф. Юсупова в США (1965 г.) на вопрос адвоката, сколько сделано выстрелов в Распутина, князь после долгого размышления дал ответ, что выстрелил дважды. Очевидно, это ошибка — выстрел был сделан один».

Аналогичной точки зрения, что и Пикуль, придерживается Ю. Молин [12], акцентируя внимание на повреждениях у Распутина легкого и печени.

Хранящиеся в Государственном музее политической истории с С.-Петербурга фотографии тела Распутина с огнестрельными повреждениями полностью совпадают с описанием ран, приведенных в вышеуказанных документах со ссылкой на Д. Косоротова.

При анализе вышеприведенных документов, имеющих отношение к судебно-медицинскому исследованию трупа Распутина, возникает ряд замечаний, затрудняющих решение основных вопросов. Эти замечания следующего характера: не указаны точная локализация входных и выходных огнестрельных ран, их морфологические признаки на мягких тканях, костях черепа и на одежде, не указано направление раневых каналов, где была обнаружена пуля, не описаны раневые каналы в головном мозге, в поврежденных органах грудной и брюшной полостей, дополнительные факторы выстрела.

Для полной реконструкции происшедшего в подобных случаях обычно обращаются к архивным документам. К сожалению, в архивах Военно-медицинской академии копии акта исследования трупа Распутина не оказалось. Скорее всего, заключительная часть материалов об убийстве «старца» была уничтожена лично царем. Таким образом, для интерпретации результатов, полученных Косоротовым, приходится пользоваться лишь ссылками на исторические источники, которые, естественно, являются недостоверными, а также современными достижениями судебной медицины и экспертной практики.

При оценке обстоятельств насильственной смерти Распутина постоянно возникают вопросы судебно-медицинского характера, от решения которых зависит установление истинных обстоятельств происшествия, настоящей причины смерти, локализации и характера повреждений и др.

1. Сколько огнестрельных повреждений было обнаружено на теле Г. Распутина и их локализация? Каково направление раневых каналов? С какого расстояния были произведены выстрелы?

При исследовании трупа Д.Косоротовым были обнаружены следующие повреждения:

1.1. Огнестрельное пулевое сквозное ранение груди слева, проникающее в плевральную полость с повреждением левого легкого, проникающее через диафрагму в брюшную полость с повреждением желудка и правой доли печени. Входная рана расположена на груди спереди слева по сосковой линии. Вокруг раны кольцевидное отложение копоти. Направление раневого канала сзади наперед, слева направо, сверху вниз. По одним данным выстрел был произведен почти в упор, по другим — с расстояния в 20 см. Локализация и признаки выходной раны не указаны.

1.2. Огнестрельное пулевое слепое ранение спины справа с повреждением почки, позвоночника. Направление раневого канала сзади наперед. Выстрел был произведен «издалека».

1.3. Огнестрельное пулевое сквозное ранение лобной области посередине с повреждением головного мозга и костей черепа (открытая черепно-мозговая травма). В области входной раны кольцевидное осаднение (штанцмарка) [1] и разрывы кожи. Направление раневого канала спереди назад, сверху вниз при условии горизонтального расположения тела в пространстве. Выстрел был произведен в упор. Локализация и признаки выходной раны не описаны.

В момент причинения повреждений (п.п. 1.1., 1.2.) Распутин мог находиться в обычном вертикальном положении тела.

2. Мог ли Г.Распутин после причинения ему повреждений в области груди и живота совершать активные целенаправленные действия и в течение какого времени?

Как свидетельствует экспертная практика, при подобных и даже более тяжелых повреждениях внутренних органов (без повреждения сердца и магистральных сосудов) раненые длительное время могут сохранять способность к активным целенаправленным действиям. К тому же в специальной литературе укоренилось мнение о том, что состояние умеренного алкогольного опьянения при опасных для жизни повреждениях является анестезирующим противошоковым фактором, способствующим совершению самостоятельных действий, что, конечно, имело место в конкретной ситуации.

Таким образом, при повреждении легкого, диафрагмы, желудка, печени и почки Распутин мог совершать активные целенаправленные действия (подниматься по лестнице, бежать, кричать и т.п.) в течение нескольких десятков минут.

3. Какова причина смерти Г.Распутина?

Существуют обывательские, ничем не аргументированные, народные версии о разных причинах смерти Распутина. По одной из них он отправился в мир иной от револьверных пуль, по другой — замерз, по третьей — утонул, т.к. был брошен в воду еще живой, по четвертой — был зарезан, по пятой — «старец» умер от сабельного удара в левый бок с повреждением легкого и сердца. Где же истина? Чтобы разобраться в этом, следует обратиться к судебно-медицинским документам, подтверждающим вскрытие трупа Распутина Д. Косоротовым. В одном из документов отмечается, что смерть Распутина наступила от обильного кровотечения вследствие огнестрельной раны в живот. Никаких следов смерти от утопления в воде не было. В воду Распутин был брошен уже мертвым. Резаных и колото-резаных ран, от которых могла бы наступить смерть, на теле Распутина не обнаружено.

Мы считаем также правомочным высказать свою точку зрения по поводу установления причины смерти Распутина.

По нашему мнению, смерть Г.Распутина наступила от совокупности огнестрельных пулевых ранений головы, груди и живота с повреждением головного мозга, костей черепа и внутренних органов, сопровождавшихся массивной кровопотерей.

Кроме огнестрельных повреждений на теле Распутина были обнаружены множественные ушибленно-рваные раны, ссадины и кровоподтеки. «Вся правая сторона головы была раздроблена и сплющена».

4. Почему смерть Г.Распутина не наступила от отравления цианистым калием?

Незадолго до своей смерти доктор Лазаверт признался, что не смог нарушить клятву Гиппократова и вместо яда использовал безвредный порошок (зубной порошок) [16]. Именно этим и объясняется «невероятная устойчивость» «старца» к цианистому калию.

Находясь в далекой эмиграции, адвокат и член Государственной думы Маклаков В.А. признался, что дал Феликсу не цианистый калий, а простой аспирин. Это подтверждается исследованием тканей, отделенных от полового члена Распутина, в которых не нашли ни ма-

лейших следов цианида, зато нашли заметное количество аспирина [8].

Как отмечает Э. Ватала [3], вполне возможно, что вместо цианистого калия Юсупов получил сравнительно менее действенный мышьяк, к которому у Распутина был иммунитет, поскольку он пользовался лекарствами врача Бадмаева, половину которых составляли средства, включающие мышьяк.

Цианистого калия не было. Перед смертью Юсупов признался, что существовал план отравления Распутина, но вместо яда князь в страхе перед последствиями убийства «старца», которого императрица намеревалась причислить к лику святых при жизни, напичкал пирожные и вино аспирином, отчего Распутин и бросило в жар [13].

И в завершение этих рассуждений следует привести слова Радзинского [18]: «Все соображения о яде, который не подействовал на Распутина, были придуманы после, для доказательств того, что написал потом Феликс»: «Надо помнить, что мы имели дело с необыкновенным человеком» [21].

Таким образом, отравление Распутина цианистым калием, о котором так красочно живописали Пуришкевич и Феликс, следует считать очередной легендой.

Возникает вопрос, кто же является непосредственным убийцей Распутина. Несомненно, одним из них является Феликс, который первым и выстрелил в «старца». Но он его не убил. В действительности князь только ранил Распутина.

Вторым часто называют Пуришкевича, который называл себя убийцей и описал свой «подвиг» в книге. Однако он, скорее соучастник, а не убийца, о чем мы отмечали выше. Вину за последние выстрелы он взял на себя, выгораживая тем самым потенциального наследника российского престола великого князя Дмитрия Павловича.

Следующий фигурант убийства, великий князь Дмитрий Павлович, который почти не оставил воспоминаний о произошедшем. Так выглядят его размышления, опубликованные в парижской «Матэн» от 19 июня 1928 года: «Убийство было совершено нами в припадке патриотического безумия. Мы обязались никогда не рассказывать об этом событии. Юсупов поступил совершенно неправильно, опубликовав книгу...».

Юсупов в письме великой княгине Ксении Александровне, не называя Дмитрия, сообщает: «...я могу совершенно определенно сказать, что он не убийца, а был только орудием Провидения...» [5]. Он же описал и разговор Дмитрия Павловича с отцом: «...Скажи мне только, что это не ты убил его» — «Папа, - ответил Дмитрий, - клянусь тебе памятью моей матери, что руки мои не запятнаны кровью» [22].

В царской телеграмме отмечено: «...Стрелявший был в военно-полевой форме» [6]. Кто же из возможных участников той ночи мог оказаться в «военно-полевой форме»? Пуришкевич был «в форме гражданского чиновника военного ведомства с погонами действительного статского советника» [22]. Дмитрий Павлович носил форму кавалергардов, и его шинель имела погоны с вензелями (с буквой Н и цифрой II). На Феликсе была гимнастерка пажецкого корпуса, погон с которой сорвал Распутин. На погоне тоже были императорские вензеля [20].

Как отмечает О. Шишкин [20], именно в такой военно-полевой форме на фотографии зимой 1916 года

запечатлен Самюэль Хор, глава миссии британской разведки при Русском генеральном штабе. И такую же форму носили английские офицеры разведки.

Помимо О. Райнера и Торнхилла в Петрограде служили и другие агенты, которые были причастны к убийству Распутина. Среди них следует упомянуть капитана Д. Скейла, который также довольно часто рассказывал о своей причастности к убийству. Скейл, Элли и Райнер были прямыми участниками убийства. Райнер фактически заметал следы. Это подтверждается воспоминаниями самого Юсупова. Независимо от того, кто из британцев сделал роковые выстрелы, можно сказать с уверенностью, что само покушение было подготовлено и организовано ими. Чем они подкупили и испугали Юсупова, неизвестно, однако он и его сообщники стали исполнителями убийства, хотя волей случая последний выстрел был произведен сотрудником МИ 6 [20].

Теперь, однако, следует вернуться к телу Распутина... После обмывания и бальзамирования к телу «старца» были допущены дочери. Приехала и императрица, которая, уходя, вложила в его руку свое прощальное письмо. Труп был помещен в металлический, затем – в деревянный гроб, перевезен в церковь Царского Села, затем после панихиды, ночью 21 декабря, погребен на пустынном участке, принадлежавшем Вырубовой. Окровавленную рубашку царица оставила себе для хранения в качестве реликвии.

Временное правительство было озабочено точным установлением места захоронения убитого Распутина. Оно опасалось, что обнаруженная могила может превратиться в место религиозного паломничества. «Труп Распутина, - говорил А.Ф. Керенский, - нужно во что бы то ни стало тихо, без шума найти и уничтожить». Вечером 22 марта революционно настроенные солдаты гарнизона извлекли гроб из склепа, доставили в Парголовский лес. Труп водрузили на кучу дров, облили бензином и подожгли. Плохо горевший на сыром ветру

труп был перевезен в котельную Политехнического института и сожжен в топке. Акт о сожжении хранится теперь в Музее политической истории. Недостроенная часовня была снесена, могила сравняли с землей.

Итак, что же дошло до нас об этом противоречивом историческом персонаже? Вот весьма откровенная и резкая точка зрения известного писателя В. Пикюля [15]: «...Грязные анекдоты, пьяная отрыжка и блевотина... Я еще раз спрашиваю – где же тут причины, которые могли бы конкретно обосновать его возвышение? Я не вижу их. Но я... догадываюсь о них! Мое авторское мнение таково: ни в какие другие времена «фаворит», подобный Распутину, не мог бы появиться при русском дворе: такого человека не пустила бы на свой порог даже Анна Иоанновна, обожавшая всякие уродства природы. Появление Распутина в начале XX века, в канун революций, на мой взгляд, вполне закономерно и исторически обосновано, ибо на гноище разложения лучше всего и процветает всякая мерзкая погань». И. Архипов [12] (Цит. по Ю. Молину) считает, что Распутин был призван ко двору с вполне определенной идеологической миссией – укрепить теряющую силу доктрину: «Православие, самодержавие, народность». При этом царю и царице, по-видимому, было приятно и легко слышать «глас народа» от бывшего конокрада, чем от ненавистной оппозиционной Думы.

Существует мнение, что убийство Распутина носило ритуальный характер. Возможно, организаторы покушения рассчитывали, что оно будет демонстративным актом самоочищения монархии. К сожалению, отдаленные последствия получились иными. Как отмечает Н. Соколов [12] (Цит. по Ю. Молину) парадоксальное предсказание «старца»: «Наследник жив, пока жив я. Моя смерть будет вашей смертью», сбылось – чета Романовых погибла спустя менее двух лет со дня смерти Распутина.

THE END OF «THE SACRED ELDER» (MEDICOLEGAL ASPECTS OF DEATH OF G. RASPUTINA)

N.F. Nedelko

(Irkutsk State Medical University)

In the article, which is devoted to G. Rasputin's murder, using knowledge of forensic medicine, the retrospective analysis of circumstances and the reasons of death of "elder" is given. The questions arising with fire trauma are considered, details concerning persons conspirators and data on participation in the crime of employees of the British investigation are considered.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабич Д.* Отравлен? Застрелен? Утоплен? Как на самом деле погиб Григорий Распутин // Комсомольская правда. – 1993. – 12 ноября.
2. *Былое.* – Петроград. – 1917. – № 1. – С.65-66.
3. *Ватала Э.* Григорий Распутин без мифов и легенд: Роман в документах. – М.: Армада-пресс, 2000. – 768 с.
4. *Вырубова А.А.* Фрейлина ее величества: Дневник и воспоминания. – М.: Изд-во ЭКСМО-Пресс, 2001. – 448 с.
5. ГАРФ.Ф. 662. Оп.1. Д.136.
6. ГАРФ.Ф. 111. Оп.1. Д.2981 (а).Л.1.
7. *Завадский С.В.* На великом изломе // Григорий Распутин. – СПб.-М., 1997. – Т. 4. – С.240.
8. *Князькин И.В.* Распутство Распутина. – М.: АСТ; СПб.: Сова, 2006. – 430 с.
9. *Ковыль-Бобыль И.* Вся правда о Распутине // Житие блудного старца Гришки Распутина. – М., 1990. – С.201-288.
10. *Миронова Т.* Подстава. Кто убил Григория Распутина? // Родина. – 2003. – № 7. – С.60-63.
11. *Модебадзе А.* Кто убил Григория Распутина? // Таллин. – 2001. – № 21/22. – С. 168-174.
12. *Молин Ю.А.* Тайны гибели великих. – СПб, 1997. – 304 с.
13. *Морозов Ф.* Застрелили или зарезали старца? // Чудеса и приключения. – 1999. – № 2. – С.26-29.
14. [Николай Михайлович] Записки Н.М.Романова // Красный архив. – М., 1931. – Т. 47-49. – С.99.
15. *Пикюль В.С.* Нечистая сила: Книга II. – М.: Панорама, 1992. – 352 с.
16. *Потапов А.* Распутин был убит на месте, но неизвестно кем // Чудеса и приключения. – 2001. – № 6. – С.40-42.
17. *Пуришкевич В.* Убийство Распутина. – М.: Изд-во ВОК, 1990. – 64 с.
18. *Радзинский Э.С.* Распутин. – М.: Вагриус, 2005. – 576 с.
19. *Серeda С.* Надо было сговариваться и всем держаться одной версии // Чудеса и приключения. – 2001. – № 6. – С.43.
20. *Шишкин О.А.* Распутин. История преступления. – М.: Яуза, Эксмо, 2004. – 320 с.
21. *Юсупов Ф.Ф.* Конец Распутина (Воспоминания) // Житие блудного старца Гришки Распутина. – М., 1990. – С.396-538.
22. *Юсупов Ф.* Конец Распутина // Григорий Распутин. – СПб.-М., 1997. – Т. 4. – С.219, 232.

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

© БЕЛЬСКАЯ Г.Н., КАЛЯГИН А.Н., РОДИКОВ М.В. – 2006

«FURTHER ANALYSES OF COX-2 THERAPIES – СОДЕЙСТВИЕ ИССЛЕДОВАНИЮ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2», ФРАНКФУРТ, ГЕРМАНИЯ, 26-28 ОКТЯБРЯ 2006 Г.

Г.Н. Бельская, А.Н. Калягин, М.В. Родиков

(Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, ректор – д.м.н., проф. А.А. Фокин, кафедра неврологии, мануальной и рефлексотерапии, зав. – д.м.н., проф. Г.Н. Бельская; Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев; Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра нейрохирургии и неврологии ИПО, зав. – д.м.н., проф. М.Г. Дралюк)

Проблемы современной аналгетической и противовоспалительной терапии стоят очень остро во всём мире. Обусловлено это широкой распространённостью применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в популяции, появлением разновидности препаратов селективно ингибирующей ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2).

Особенно острые дискуссии по поводу современных подходов к применению НПВП возникли после скандала, возникшего в результате обнаружения высокой кардиологической и цереброваскулярной смертности на фоне приёма ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба (викокса) по результатам исследования VIGOR. Мировое сообщество ревматологов, неврологов, терапевтов и других специалистов, так или иначе касающихся проблем боли, высказывает серьёзную обеспокоенность, вызванную использованием НПВП в практической деятельности.

Этой проблеме и была посвящена дискуссия, проведённая ведущими специалистами в области применения НПВП в немецком городе Франкфурт-на-Майне. В работе форума принимали участие 105 ревматологов, кардиологов, неврологов, гастроэнтерологов из 10 стран Европы: Австрии, Чехии, Дании, Италии, Венгрии, Испании, Румынии, Португалии и 16 человек из России (представители Института ревматологии РАМН, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Уральской медицинской академии последипломного образования, Красноярской медицинской академии, Иркутского медицинского университета и др.). Председателем форума был известный во всём мире ревматолог, профессор Максим Даугадос.

В выступлении профессора Ингвара Бьёрнсона (Англия) было убедительно продемонстрировано, что существуют ключевые факторы риска применения НПВП, к их числу относятся язвенный анамнез (относительный риск – $RR=13,5$), употребление нескольких НПВП (включая аспирин) ($RR=9,0$), приём высоких доз НПВП ($RR=7,0$), приём антикоагулянтов ($RR=6,4$), возраст старше 70 лет ($RR=5,6$), приём глюкокортикостероидов ($RR 2,2$). Данные многочисленных исследований указывают, что неселективные НПВП вызывают существенно большую вероятность образования язв и

эрозий в желудочно-кишечном тракте. Сочетанное применение НПВП с ингибиторами протонной помпы позволяет уменьшать вероятность ulcerации, однако, в ряде случаев менее эффективно, чем использование ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов). Только использование коксибов позволяет защитить больного от язвенного поражения кишечника и развития в перспективе его стенозов.

В докладе доктора Матиаса Германа (Швейцария) показано, что все НПВП повышают кардио- и цереброваскулярные риски. Названы факторы риска сердечно-сосудистых осложнений: артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, ИБС и другие проявления атеросклероза, атерогенные дислипидемии, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, курение, сердечно-сосудистые катастрофы у лиц репродуктивного возраста в семейном анамнезе. Назначение НПВП должно осуществляться только на фоне компенсации кардиологической патологии. Ингибиторы ЦОГ-2 не имеют дезагрегантного действия, потому их применение возможно только на фоне сочетания с низкими дозами (до 100 мг/сутки) аспирина.

На форуме были приняты в качестве стандартных рекомендации Канадской консенсусной конференции «Доказательный подход к применению НПВП» [1], в соответствии с которыми:

1. Больного необходимо проинформировать о рисках терапии.

НПВП и ЦОГ-2 ингибиторы превосходят по своей эффективности использование ацетаминофена (парацетамола). Локальное применение НПВП даёт наилучшие результаты при остеоартрозе коленных суставов.

2. ЦОГ-2 ингибиторы (коксибы) существенно уменьшают риск язвообразования в желудочно-кишечном тракте. Назначение неселективных НПВП у больных с факторами риска возможно только в сочетании с ингибиторами протонной помпы.

3. Начальная доза неселективных НПВП и коксибов определяется состоянием почечной функции и клиренсом креатинина у больных старше 65 лет или с полиморбидным фоном, наличием почечной недостаточности.

4. Больные, страдающие артериальной гипертензией на фоне терапии НПВП или коксибами, должны ре-

гулярно контролировать АД и корригировать дозы гипотензивных препаратов.

5. Рофекоксиб существенным образом увеличивает кардиоваскулярные риски, другие НПВП и коксибы имеют примерно одинаковую вероятность развития кардиоваскулярных осложнений, что нужно рассматривать как класс-эффект.

6. Пожилые больные имеют существенно большую вероятность возникновения гастроэнтерологических, почечных и кардиоваскулярных поражений на фоне приёма неселективных НПВП или коксибов.

7. С позиций фармакоэкономики применение коксибов у больных с гастроэнтерологическими рисками является более оправданным, чем сочетанное применение неселективных НПВП в сочетании с ингибиторами протонной помпы. Однако в нашей стране это положение является оправданным не всегда в связи с распространённостью дешёвых дженериков НПВП и ингибиторов протонной помпы.

Для принятия тактических решений по выбору оптимального НПВП или коксиба, а также сочетанной терапии была рекомендована следующая схема (табл. 1).

Таблица 1

| Приём аспирина | Наличие желудочно-кишечных факторов риска | |
|----------------|---|---|
| | Нет | Есть |
| Нет аспирина | Неселективные НПВП | Коксиб или неселективный НПВП и ингибитор протонной помпы |
| Есть аспирин | Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы | Коксиб + ингибитор протонной помпы или неселективный НПВП + ингибитор протонной помпы |

«FURTHER ANALYSES OF COX-2», FRANCFURT, GERMANY, OKTOBER, 26-28, 2006

G.N. Belsky, A.N. Kalyagin, M.V. Rodikov

(Ural State Medical Academy, Irkutsk State Medical University, Krasnoyarsk State Medical Academy)

ЛИТЕРАТУРА

1. Tennenbaum H., Bombardier C., Davis P., Russel A.S. An Evidence-Based Approach to Prescribing Nonsteroidal

Antiinflammatory Drugs. Third Canadian Consensus Conference // J. Rheum. — 2006. — Vol. 33, № 1. — P.140-157.

© ПИНСКИЙ С.Б. — 2006

ПЕРВЫЙ УКРАИНСКО-РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ ПО ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ

С.Б. Пинский

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра общей хирургии, зав. — д.м.н., проф. С.Б. Пинский)

13-14 октября 2006 года в г. Киеве состоялся первый Украинско-Российский симпозиум, посвященный современным аспектам хирургического лечения эндокринной патологии. Следует отметить, что с 1990 г. в различных городах России ежегодно проводятся симпозиумы по эндокринной хирургии под руководством МОНИКИ, на базе которого функционирует Российский центр эндокринной хирургии (руководитель — чл.-корр. РАМН, проф. А.П. Калинин). На всех последних симпозиумах, как и в Киеве, принимали участие известные ученые в этой области хирургии из США, Бразилии, Германии, Италии, Франции и других стран.

Научная часть симпозиума была представлена докладами, тематическими и постерными сообщениями на 6 сессиях. Первая сессия была посвящена вопросам диагностики и лечения рака щитовидной железы (РЩЖ) в докладе С.М. Черенько и соавт. (Киев) были приведены принципиальные подходы к диагностике и лечению дифференцированного РЩЖ, зафиксированные в последнем (2006) консенсусе Европейской Тиреоидной Ассоциации, в разработке которого приняли участие 50 экспертов от 25 европейских стран, включая

и Россию. Авторы привели результаты анализа ситуации с оказанием помощи больным РЩЖ в Украине, все аспекты которой в равной степени характерны и для России. Прежде всего, это касается заболеваемости и смертности при РЩЖ. Показатель заболеваемости РЩЖ в США составляет 8, в Украине — 4,5 (от 1,2 до 12,5 в разных регионах), в России — 5,8 на 100000 населения. В то же время смертность в Украине от РЩЖ в 3-4 раза выше, чем в США (в США отмечается 1300 смертных случаев на 250000 всех зарегистрированных больных, в Украине — на 20000 зарегистрированных больных умирают 450-500 ежегодно) Отмечен и высокий уровень послеоперационных специфических осложнений (гипопаратиреоз, парезы гортани), которые в 5-10 раз встречаются чаще, чем в ведущих клиниках мира. Авторы делают вывод о неполном соответствии Европейскому протоколу тактики лечения и мониторинга больных с РЩЖ не только на хирургическом этапе лечения, но и недостаточной радиологической и лабораторной базы, отсутствия единого подхода и координации работы разных специалистов — хирурга, эндокринолога, онколога, радиолога, морфолога.

Во всех докладах и выступлениях подчеркивались трудности в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований ЩЖ. И до настоящего времени УЗИ относят к числу наиболее точных методов визуализации. Вместе с тем, точность УЗИ по данным коллективного опыта не превышает 70-80%. Диагностическая ценность тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ), которая показана при любом образовании размером более 1 см, составляет 60-70%. Дифференциально-диагностическая значимость лабораторных исследований, сканирования или сцинтиграфии ЩЖ, КТ и МРТ, иммунологических исследований весьма противоречивы и неоднозначны. Иммуноцитохимический анализ различных маркеров малигнизации не является достаточно чувствительным и специфичным. Даже срочное интраоперационное гистологическое исследование при подозрении на РЩЖ дает до 40% ложноотрицательные результаты. Заслуживает внимания и мнение ведущих специалистов о низком качестве патологоанатомической диагностики, что создает трудности в тактике послеоперационного ведения больных.

В большинстве зарубежных стран строго придерживаются подходов к лечению РЩЖ, которое состоит из 3 компонентов: радикальной операции, послеоперационной терапии радиоактивным йодом и супрессивной гормонотерапии. Особое значение придается адекватному хирургическому вмешательству – тотальной тиреоидэктомии с диссекцией центральной клетчатки шеи за исключением высокодифференцированных карцином менее 1 см в диаметре, без признаков инвазивного роста, регионарных или отдаленных метастазов и не входящих в группу высокого риска. Тотальная тиреоидэктомия является одним из основных условий для проведения терапии радиоактивным йодом. Остается спорным необходимость профилактической лимфодиссекции центральной клетчатки при отсутствии доказательств её метастатического поражения. Следует отметить, что в России диапазон применяемых схем лечения РЩЖ в практике различных учреждений весьма многообразен и нередко по ряду позиций не соответствует рекомендациям европейского консенсуса. Это зависит как от квалификации хирурга, нередко не имеющего достаточного опыта и знаний специфики подобных операций, так и ограниченной и малодоступной пока в России возможности использования радиоактивного йода в лечении РЩЖ. Ряд авторов, преимущественно из России, признают возможным выполнение органосохраняющих операций. Так, В.Л. Любаев и соавт. (НИИ Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН) на основании изучения отдаленных результатов пришли к выводу, что при небольших размерах дифференцированного РЩЖ и интра-тиреоидной его форме возможно выполнение органосохраняющих операций (гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция), а наличие мультицентрического роста, а также метастазов в регионарных лимфатических узлах, не отражается на результатах лечения. З.А. Афанасьева (Казань) на основании ретроспективного анализа результатов лечения 424 больных папиллярным РЩЖ считает, что органосохраняющие операции уменьшают число послеоперационных осложнений и не ухудшают выживаемость больных. А.Ф. Романчишен и соавт. (Санкт-Петербург) на основании анализа хи-

рургического лечения 2395 больных РЩЖ, считая оправданным по показаниям органосохраняющую тактику, расширили показания к тиреоидэктомии.

Ряд докладов были посвящены показаниям и объему операции при экстра-тиреоидном распространении РЩЖ на окружающие ткани и структуры шеи, которые встречаются в 7-20% случаев. Подходы к лечению в таких ситуациях достаточно противоречивы и требуют учета радикализма операции, профилактики местного рецидива, увеличения выживаемости и качества жизни больного (В.А. Чернышев и соавт., Казань; К. Цернеа, Бразилия). Только одно сообщение было посвящено применению видеоэндоскопических вмешательств при РЩЖ. В.В. Грубник и соавт. (Одесса) на опыте 9 выполненных операций считают возможным её применение при высокодифференцированных опухолях размером до 3 см.

Вторая сессия была посвящена зобу и неопухолевым заболеваниям ЩЖ. Несмотря на многочисленные исследования ученых ведущих клиник, вопросы диагностической тактики, определения показаний к оперативному лечению, выбора объема хирургического вмешательства, пути предупреждения развития специфических осложнений, внедрения миниинвазивных методов лечения при узловых образованиях ЩЖ остаются спорными. Остаются актуальными прогнозирование возможности развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза, совершенствование профилактики послеоперационного гипотиреоза и рецидива заболевания.

В отношении определения показаний к хирургическому лечению узловых образований ЩЖ продолжают существовать два взгляда. Сторонники активной тактики считают показанным оперативное лечение при любом образовании ЩЖ, мотивируя это онкологическими соображениями. Представители другого направления считают показанным хирургическое вмешательство при узловом образовании, превышающем 2-3 см, неэффективности консервативной терапии в течение 6-12 месяцев или прогрессирующее роста при динамическом наблюдении, наличие функциональной автономии ЩЖ, загрудинная локализация образования..

Остается актуальной проблема послеоперационного рецидивного зоба, частота которого, по данным различных авторов, колеблется от 5 до 30%. Отсутствие единых взглядов на причину его развития предопределяет разноречивые рекомендации по его профилактике. Большинство авторов считают основной причиной развития рецидива неадекватность объема оперативного вмешательства. При этом никто не оспаривает, что при выборе объема оперативного вмешательства необходимо учитывать размеры, локализацию и количество узлов, их морфологическую структуру, наличие неизменной ткани ЩЖ, интраоперационную верификацию характера патологического процесса. Поэтому определение объема оставляемой ткани ЩЖ пока ещё остается прерогативой опыта и профессионализма хирурга.

С целью минимизации интраоперационных осложнений в тиреоидной хирургии в Украинском центре эндокринной хирургии последовательно в течение последних 5 лет разрабатывались и внедрялись современные методики обеспечения безопасности операций (визуализация возвратных гортанных нервов и околотитовидных желез, электронейромониторинга гортанных

нервов, биополярная диатермокоагуляция, ультразвуковая коагуляция), что позволило к 2006 году уменьшить частоту постоянных парезов гортани с 4,1 до 0,4%, перманентного гипопаратиреоза – с 2,7 до 0,5% (С.М. Черненко).

В ряде сообщений были представлены разработанные методы профилактики послеоперационного гипотиреоза с помощью выявленных прогностических критериев его развития (А.Г. Гребнев и соавт., Пермь), интраоперационного применения аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации щитовидной железы» в хирургии диффузного токсического зоба (С.В. Федоров и соавт., Уфа), свободной аутотрансплантации криоконсервированной ткани ЩЖ, выполняемой в течение первой недели после операции (А.А. Товкай и соавт., Киев).

Новым миниинвазивным методам лечения доброкачественных узловых образований ЩЖ, преимущественно чрезкожной склерозирующей терапии этанолом и лазерной термотерапии, были посвящены сообщения О.В. Селиверстова и соавт. (Челябинск), А.Н. Барсукова и О.Г. Плешкова (Смоленск). По мнению авторов, при соответствующих показаниях эти методы могут быть альтернативой традиционным «открытым» хирургическим вмешательствам. Однако, объективная оценка их достоинств и недостатков возможна при накоплении опыта их использования и углубленного изучения отдаленных результатов.

Достижения и проблемы в диагностике и лечении заболеваний околотитовидных желез (ОЩЖ) – первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) обсуждались на третьей сессии симпозиума. В последние годы удалось опровергнуть длительно существовавшее мнение о редкости этого заболевания. Во многих странах мира ПГПТ вышел на третье место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета и болезней ЩЖ. В нашей стране с каждым годом увеличивается число операций по поводу ПГПТ, но они далеко не соответствуют истинной частоте заболеваемости. Подтверждением могут служить приведенные в докладе О.Г. Ларина и С.М. Черненко (Киев) данные. В целом в Украине в предыдущие годы регистрировалось 20–30 случаев ПГПТ, а сейчас только в Киеве выявляются и оперируются около 50–60 больных в год. Авторы считают, что проведенные в последние 5 лет в Украине медико-просветительные работы, повышение информированности врачей различного профиля существенно повлияло на целеустремленную диагностику и повышение выявляемости этого заболевания. Следует отметить, что в США ежегодно регистрируется 400 новых случаев ПГПТ на 100000 населения. Несомненно, рекомендуемое за рубежом проведение тотального скрининга уровня ионизированного кальция среди всех амбулаторных и стационарных больных позволяет повысить выявляемость этого заболевания, что, к сожалению, в нашей стране пока еще не проводится.

Сегодня всеми признано, что при наличии подозрений диагностика ПГПТ вполне реальна несмотря на то, что некоторые информативные методы исследований остаются в широкой клинической практике пока малодоступными (определение ионизированного кальция с помощью современных автоматических анализаторов, двухфазная сцинтиграфия ОЩЖ с помощью ^{99m}Tc -

технетрила, определение уровня витамина Дз и его метаболитов, генетические исследования мутации Ret-протоонкогена при семейных формах заболевания).

Известно, что независимо от клинической формы ПГПТ у большинства больных выявляются изменения костей и поражения почек. Исследованиями И.В. Котовой и соавт. (Москва) показана значимость двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, которая позволяет выявить изменения костной ткани до их выявления при рентгенографии.

Хирургическое удаление патологически измененных ОЩЖ является единственным радикальным патогенетически обоснованным методом лечения ПГПТ. Остаются сложности в выявлении локализации аденом во время операции, особенно при их атипичном расположении, интраоперационной оценки характера изменений в ОЩЖ, необходимости ревизии всех ОЩЖ даже при выявлении и удалении верифицированной аденомы ОЩЖ, возможность интраоперационной оценки эффективности хирургического вмешательства, определение объема вмешательства при гиперплазированных ОЩЖ. Некоторые пути решения этих проблем были изложены в докладе J.-F. Henry (Франция), имеющего огромный личный опыт в хирургии ПГПТ. В докладе были подробно представлены техника проведения хирургического вмешательства, интраоперационное выявление локализации верхних и нижних ОЩЖ, критерии выполнения различных операций в зависимости от типа патологии. По мнению автора, необходимость в интраоперационной экспресс-биопсии должна быть ограничена. Тактика хирургического лечения должна базироваться на макроскопических признаках (преимущественно на основании размеров желез), которые более четко определяются при идентификации всех ОЩЖ. Автор поделился опытом применения минимально инвазивных методов эндовидеохирургических операций при ПГПТ, которые не должны противопоставляться обычной паратиреоидэктомии, но могут стать взаимодополняющими в будущем.

Четвертая сессия симпозиума была посвящена хирургии надпочечников. В последнее десятилетие повсеместно отмечается неуклонный рост количества больных с патологией надпочечников, что, прежде всего, обусловлено улучшением диагностики, а также целенаправленным обследованием больных с артериальной гипертензией, в генезе которой 4% приходится на гормонально активные заболевания надпочечников.

Два обстоятельства, почти совпавшие по времени (последнее десятилетие прошлого столетия), привели к появлению новых, ранее неизвестных проблем в хирургии заболеваний надпочечников. Широкое внедрение в клиническую практику высокоинформативных визуализирующих исследований – УЗИ, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), значительно повысили частоту прижизненного выявления патологии надпочечников (особенно среди больных с артериальной гипертензией) и возникновению новой проблемы – гормонально-неактивных опухолей надпочечников (инциденталомы), которые ранее относили к числу очень редких заболеваний и выявлялись в основном на аутопсии. Новый этап хирургического лечения заболеваний надпочечников связан с внедрением минимально инвазивных вмешательств – эндовидеохи-

рургические операции, что обусловило необходимость решения ряда новых проблем — улучшение диагностики, разработка показаний к их применению, оперативных доступов, методов обезболивания и послеоперационной интенсивной терапии. Практически все сообщения на симпозиуме были посвящены этим проблемам в хирургии надпочечников.

При инциденталомах надпочечников диагностическая программа предусматривает уточнение их органной принадлежности, гормональной активности и исключения злокачественности. Особое значение придается определению характера и гормональной активности опухоли. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей надпочечника остается трудной. Даже ТАБ характеризуется низкой информативностью, а предлагаемые многими авторами различные алгоритмы диагностического обследования вызывают серьезные разногласия. В докладе М.Е. Белошицкого и соавт. (Москва), на основании анализа огромного опыта в хирургии инциденталом в МОНИКИ (248 оперированных больных) показано, что наибольшие трудности в диагностике вызывают клинически не проявляющиеся «немые» феохромоцитомы, злокачественные и псевдонадпочечниковые поражения. Л.К. Куликов и соавт. (Иркутск) с целью определения гормональной активности инциденталом надпочечников малых размеров (менее 3 см) определяют концентрацию кортикостероидов в плазме крови после её поэтажного селективного забора из центральных вен надпочечников и нижней полой вены. При этом, у 50% обследованных больных доказана гормональная активность инциденталом.

Показаниями к оперативному лечению считают: все гормональноактивные опухоли, при инциденталомах — наличие опухоли более 3 см, признаков злокачественного роста, преклинических синдромов Кушинга, Кона, феохромоцитомы. Показанием для динамического наблюдения считают размеры опухоли менее 3 см, четкость контуров, однородность её структуры, отсутствие тенденции к увеличению и признаков гормональной активности.

Эндовидеохирургические вмешательства на надпочечниках не противопоставляются традиционным открытым вмешательствам. Однако внедрение эндовидеохирургии потребовало разработки новых доступов к надпочечникам. На симпозиуме выступали сторонники различных доступов — трансперитонеального (С.М. Черненко и соавт., Киев; Ю.К. Александров и соавт., Ярославль), заднего или бокового ретроперитонеального (Я.Н. Шойхет и соавт., Барнаул; В.В. Грубник и соавт., Одесса), с учетом локализации опухоли: справа — лапароскопический, слева — ретроперитонеальный (Н.А. Майстренко и соавт., Санкт-Петербург).

Две последние сессии симпозиума были посвящены отдельным вопросам хирургии эндокринных желез:

поджелудочной и вилочковой, МЭН-синдрому и синдрому диабетической стопы.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы сегодня не входят в число редких заболеваний и выявляются у 3-5 больных на 1 млн. населения. До 60-70% этих опухолей составляют гормонально-активные инсулинпродуцирующие опухоли (инсулиномы), вызывающие синдром органического гиперинсулинизма. Этой проблеме были посвящены всего 2 доклада из ведущих клиник Москвы, располагающие наибольшим опытом в нашей стране в этом разделе эндокринной хирургии: Н.М. Кузин и соавт. (ММА им. И.М. Сеченова и Эндокринологический научный центр РАМН) и Л.Е. Гуревич и соавт. (МОНИКИ).

Диагностика инсулином представляет значительные трудности. Авторы первого сообщения предлагают следующий алгоритм топической диагностики инсулинпродуцирующих опухолей поджелудочной железы: УЗИ, на втором этапе — эндоскопическое УЗИ (КТ или МРТ по показаниям), ангиографию в сочетании с артериостимулированным забором крови из печеночной вены с определением уровней гормонов (при неясном диагнозе, множественных инсулиномах, МЭН-синдроме, рецидиве заболевания). Для исключения МЭН-синдрома, частью которого в 15-20% случаев является инсулинома, целесообразно также МРТ гипофиза, УЗИ и скинтиграфию паращитовидных желез, УЗИ и КТ надпочечников.

Авторы второго сообщения показали, что определение иммунофенотипа клеток опухолей и электрономикроскопические исследования позволяют прогнозировать злокачественный потенциал нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и наличие невыявленных метастазов.

Ряд сообщений были посвящены серьезной медико-социальной проблеме — сахарному диабету и, в частности, профилактике и лечению гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС). Число больных сахарным диабетом неуклонно растет и по прогнозам ВОЗ к 2025 г. их будет около 333 млн. У 20-80% больных сахарный диабет приводит к СДС, по поводу чего ежегодно более 1 миллиону больных проводятся ампутации нижних конечностей. Авторы докладов сообщили об опыте применения различных методов лечения осложненных форм СДС (Х.П. Палакян и соавт., Пермь) активности внутритканевой электростимуляции, Ю.М. Гупало (Киев) — о результатах реваскуляризации стопы, С.Б. Пинский и соавт. — о характере комплексной терапии, позволившей снизить послеоперационную летальность при высоких ампутациях до 14%.

В заключение следует отметить, что очередной симпозиум в 2007 году состоится в юбилейный год главного хирурга-эндокринолога России, чл.-корр. РАМН, проф. А.П. Калинина на его родине в г. Саранске.

THE FIRST UKRAINIAN - RUSSIAN SYMPOSIUM ON ENDOCRINE SURGERYS

S.B. Pinsky
(Irkutsk State Medical University)

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

КУЗНЕЦОВА НИНА ПЕТРОВНА (к 80-летию со дня рождения)



28 декабря 2006 года исполнилось 80 лет почётному профессору Иркутского государственного медицинского университета, профессору кафедры дерматовенерологии, доктору медицинских наук, заслуженному деятелю науки Бурятии Нине Петровне Кузнецовой.

Н.П. Кузнецова родилась в г. Иркутске в семье ученых-медиков. Мама Нины Петровны, Маргарита Петровна Кузнецова-Мацеевская работала заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Иркутского медицинского института, а папа – Петр Прокопьевич Кузнецов – ассистентом этой кафедры, совмещая её с должностью главного врача центрального родильного дома г. Иркутска.

Безусловно, семейные традиции не могли не повлиять на выбор жизненного пути, приведшего Нину Петровну в стены Alma mater – Иркутский государственный медицинский институт.

После окончания Иркутского медицинского института была зачислена в клиническую ординатуру на кафедру кожных и венерических болезней, где она на протяжении 48 лет работала последовательно ассистентом, доцентом, заведующей кафедрой дерматовенерологии с 1972 по 2005 гг., а в настоящее время – профессором кафедры.

В 1963 году Н.П. Кузнецова защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Ближайшие и отдалённые ре-

зультаты лечения капиллярных ангиом радиоактивным фосфором». В 1974 году защитила докторскую диссертацию – «Поздняя кожная порфирия – полисистемное заболевание», в 1975 году ей присвоено учёное звание профессора, а на торжественном собрании по случаю Юбилея ВУЗа 29 октября 2004 г. – звание почётного профессора ИГМУ.

Основные научные направления Н.П. Кузнецовой касаются патогенеза и терапии хронических дерматозов, в том числе поздней кожной порфирии. По этой проблеме выполнены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций. Издана монография «Порфирии». Всего под руководством Н.П. Кузнецовой подготовлено 2 доктора и 11 кандидатов медицинских наук, в числе которых и её сын Александр Юрьевич Чашин, работающий ассистентом кафедры дерматовенерологии ИГМУ и продолжающий научное направление по проблеме порфирий и фотодерматозов.

Н.П. Кузнецова имеет более 350 опубликованных работ, в том числе 5 монографий, в зарубежной печати 16 работ. Издано 6 сборников научных работ, проведено 3 Всероссийских научно-практических конференций врачей дерматовенерологов.

Н.П. Кузнецова участвовала в работе международных конгрессов и выступала с докладами в Японии, Франции, Индии, Монголии, а также на различных Всесоюзных, Российских и региональных съездах и конференциях.

В 2004 г. Н.П. Кузнецова награждена медалью «За заслуги перед Российской дерматовенерологией». С 1974 г. она является председателем Иркутского регионального отделения общества дерматовенерологов, была членом президиума правления Всесоюзного общества, членом проблемной комиссии МЗ РФ и Научного Совета. В 2000 году избрана почётным членом научного общества дерматологов Монголии. Является членом Европейского общества дерматологических исследований.

Н.П. Кузнецова – высококвалифицированный специалист, оказывает лечебно-консультативную помощь не только жителям г. Иркутска и Иркутской области, но и населению Бурятии, Монголии.

Ректорат, сотрудники кафедры дерматовенерологии и клиники кожных болезней ИГМУ, редакция «Сибирского медицинского журнала» сердечно поздравляют Нину Петровну и желают ей доброго здоровья, дальнейших успехов в её деятельности и творческого долголетия.

Проф. А.И. Якубович

KUSNETSOVA NINA PETROVNA
(TO THE 80-ANNIVERSARY SINCE BIRTHDAY)