

Адрес редакции:
603005, Нижний Новгород,
пл.Минина, 10/1
Медицинская академия, НМЖ
Телефоны: (831-2) 30-75-51; 37-34-32
факс (831-2) 39-11-33
E-mail: cnmt@sandy.ru
Internet: http://www.izdatmed.ru

Зарубежная подписка
оформляется через фирмы-партнеры
ЗАО «Международная книга-Периодика»
или непосредственно
в ЗАО «МК-Периодика» по адресу:
117049, Москва, ул.Б.Якиманка, 39,
тел.: (095) 238-14-85, 238-46-34;
факс 238-46-34.
E-mail: info@mkniga.msk.su
Internet: http://www.mkniga.ru

Министерство печати и информации
Российской Федерации, рег. № 561

Зав. редакцией *Г.Н. Яскеляина*
Технический редактор *М.И. Соколова*
Компьютерная верстка *Ю.В. Кураевой*
Редакторы *Г.Н. Яскеляина,*
М.В. Калистратова
Корректор *М.Т. Мальцева*
Перевод на англ.яз. *С.Н. Балахонова*

Подписано в печать 14.11.2006 г.
Формат 60×84/8. Усл.печ.л. 25,57.
Тираж 1000 экз. Заказ 15-12-88 .

Типография

ISSN 0869-0936

© НМЖ, 2006 г.

НИЖЕГОРОДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический журнал

ОСНОВАН В 1931 г.

Главный редактор В.В. ШКАРИН

Редакционная коллегия:

А.И. Абелевич, Н.Н. Боровков, Л.В. Боровкова,
В.А. Овчинников (зам. главного редактора),
Г.А. Петрова, Д.В. Сафонов, О.В. Халецкая,
Б.Е. Шахов (зам. главного редактора),
Вл.В. Шкарин (научный редактор), Т.Г. Щербатюк

Редакционный совет:

О.П. Алексеева (Н.Новгород), А.А. Баранов (Москва),
Ю.Н. Беленков (Москва), А.И. Волков (Н.Новгород),
Т.А. Главинская (Н.Новгород), А.П. Голиков (Москва),
Е.Н. Жулев (Н.Новгород), В.А. Журавлев (Киров),
Р.М. Зайцев (Н.Новгород), К. Имелинский (Варшава, Польша),
Т.С. Качалина (Н.Новгород), Ф.И. Комаров (Москва),
Б.А. Королев (Н.Новгород), Л.М. Лукиных (Н.Новгород),
А.Н. Маянский (Н.Новгород), С.Б. Оков (Саров),
В.И. Покровский (Москва), М.А. Позднякова (Н.Новгород),
А.В. Разумовский (Н.Новгород), Н.И. Фролов (Москва),
А.А. Хадарцев (Тула), Г. Хойш (Эссен, Германия),
А.В. Шабров (С.-Петербург), В.Ю. Шахов (Н.Новгород),
А.А. Шмальтц (Эссен, Германия)

7-2006

Editorial office:

603005, Nizhny Novgorod, Minin sq., 10/1
Medical Academy, NMJ
phone: (831-2) 30-75-51; 37-34-32;
fax: (831-2) 39-11-33
E-mail: cnmt@sandy.ru
Internet: <http://www.izdatmed.ru>

To effect subscription
it is necessary to address one of the partners
of JSC «Mezhdunarodnaya kniga-Periodica»
in Your country or necessary to address
JSC «MK-Periodica» directly.
Address: Russia, Moscow, 117049,
ul. B.Yakimanka, 39, JSC «MK-Periodica»
Phone: (095) 239-14-85, 238-46-34;
fax: 238-46-34.
E-mail: info@mkniga.msk.su
Internet: <http://www.mkniga.ru>

Ministry of press and information
in Russian Federation

Head of the editorial staff: *G.N. Yaskelyaina*
Technical editing: *M.I. Sokolova*
Editors: *G.N. Yaskelyaina, M.V. Kalistratova*
Corrector: *M.T. Maltseva*
Computer imposition: *Yu.V. Kuraeva*
Translation into English: *S.N. Balakhonov*

NIZHEGORODSKY MEDICAL JOURNAL

Scientific-practical Journal

FOUNDED IN 1931

Editor-in-chief V.V. SHKARIN

Editorial board:

*A.I. Abelevich, N.N. Borovkov, L.V. Borovkova,
V.A. Ovchinnikov (deputy editor-in-chief),
G.A. Petrova, D.V. Safonov, O.V. Khaletskaya,
B.E. Shakhov (deputy editor-in-chief),
V.I. Shkarin (scientific editor), T.G. Shcherbatyuk*

Editorial council:

*O.P. Alekseeva (N.Novgorod), A.A. Baranov (Moscow),
Y.N. Belenkov (Moscow), A.I. Volkov (N.Novgorod),
T.A. Glavinskaya (N.Novgorod), A.P. Golickov (Moscow),
E.N. Zhulyov (N.Novgorod), V.A. Zhuravlyov (Kirov),
R.M. Zaitsev (N.Novgorod), K. Imelinsky (Warszawa, Poland),
T.S. Kachalina (N.Novgorod), F.I. Komarov (Moscow),
B.A. Korolev (N.Novgorod), L.M. Lukinykh (N.Novgorod),
A.N. Mayansky (N.Novgorod), S.B. Okov (Sarov),
V.I. Pokrovsky (Moscow), M.A. Pozdnyakova (N.Novgorod),
A.V. Razumovskiy (N.Novgorod), N.I. Frolov (Moscow),
A.A. Khadartsev (Tula), G. Heusch (Essen, Germany),
A.V. Shabrov (S.-Petersburg), V.Y. Shakhov (N.Novgorod),
A.A. Shmaltz (Essen, Germany)*

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.П. Алексеева, И.В. Долбин, Д.В. Пикулев. Сочетанное течение ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

У.Ю. Руженцова. Влияние блокады эндотелиновых рецепторов на вазоконстрикцию, индуцированную эндотелином-1, в капиллярном кровотоке у больных ишемической болезнью сердца и взаимосвязь с GNB3 C825T полиморфизмом

Н.М. Исаева, Я.С. Михеев, Е.И. Савин, Ю.А. Луценко, Т.И. Субботина, А.А. Яшин. «Золотое сечение» и некоторые биохимические и иммунологические показатели крови

А.А. Шевченко, О.В. Халецкая. Динамика показателей здоровья у детей на первом году жизни, перенесших перивентрикулярные кровоизлияния в перинатальном периоде

Д.М. Собчак, О.В. Корочкина. Показатели реактивности иммунной системы у больных с острой HCV-инфекцией

О.В. Артемьева. Реакция линейной скорости кровотока на введение допамина в условиях экспериментальных дислипидемий

М.Н. Изволенская, Т.И. Елисева, А.В. Прахов, О.В. Халецкая. Хемилуминесцентные параметры оксидативного стресса при бронхиальной астме у детей

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

В.Г. Сейидов, А.Я. Фисун, В.В. Евсюков, В.К. Семенов, И.В. Любчук, С.Е. Бобырев, Э.В. Арутюнов. Ранние послеоперационные осложнения после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца

Н.В. Верткина. Современное экономическое состояние лечения пациентов с ишемией нижних конечностей

В.М. Тимербулатов, Ш.А. Зарипов, А.И. Чепурный, В.И. Никуличева. Механизм развития, диагностика и лечение нарушений гемостаза при реконструктивных микрохирургических операциях

С.В. Юрьева, Е.Б. Королева, А.А. Востокова, К.В. Мазалов, Е.В. Советская. Эффективность липидснижающей терапии при безболевогой ишемии миокарда у больных с высоким уровнем липидов крови

О.В. Макаров, З.З. Хашукоева, А.З. Хашукоева, М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин. Новый метод диагностики бактериального вагиноза

ORIGINAL RESEARCH

7 O.P. Alexeeva, I.V. Dolbin, D.V. Pikulev. Combined flow of the ischemic heart disease and gastroesophageal reflux disease

13 U.Yu. Ruzhentsova. Influence of the endothelial receptor block on the induced vasoconstriction in a capillary blood flow and an intercommunication with a genotype C825T GNB3 in patients with the ischemic heart disease and practically healthy humans is established

18 N.M. Isaeva, Ya.S. Mikheev, E.I. Savin, Yu.A. Lutsenko, T.I. Subbotina, A.A. Yashin. «Gold section» and several biochemical and immunologic values of blood

22 A.A. Shevchenko, O.V. Khaletskaya. Dynamics of the health values in children at the first year of life, having endured a periventricular hemorrhage in a perinatal period

27 D.M. Sobchuck, O.V. Korochkina. Values of the immune system reactivity in patients with an acute HCV-infection

32 O.V. Artemieva. Reaction of a blood flow rate on a dopamine infusion in conditions of the experimental dislipidemias

36 M.N. Izvolenskaya, T.I. Eliseeva, A.V. Prakhov, O.V. Khaletskaya. Chemiluminescent parameters of an oxidative stress at a bronchial asthma in children

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

41 V.G. Seiidov, A.Ya. Fisun, V.V. Evsyukov, V.K. Sementsov, I.V. Lubchuk, S.E. Bobyrev, E.V. Arutyunov. Early postoperative complications after a coronary shunting in patients with the ischemic heart disease

46 N.V. Vertkina. Modern economic state of a treatment of patients with the lower extremity ischemia

50 V.M. Timerbulatov, Sh. A. Zaripov, A.I. Chepurny, V.I. Nickulicheva. Mechanisms of the hemostasis disturbance development, diagnosis and treatment at the reconstructive microsurgical operations

56 S.V. Yurieva, E.B. Korolyova, A.A. Vostokova, K.V. Mazalov, E.V. Sovetskaya. Effectiveness of a lipid-decreasing therapy at a painless ischemia of myocardium in patients with a high level of lipids of blood

61 O.V. Makarov, Z.Z. Khashukoeva, A.Z. Khashukoeva, M.D. Ardatskaya, O.N. Minushkin. New method of a bacterial vaginosis diagnosis

А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, П.Ю. Садилова, И.В. Елхов. Применение раствора 5% цитрата натрия для предотвращения постинъекционного некроза при случайном попадании раствора 10% кальция хлорида мимо вены

Л.В. Боровкова, И.Е. Холмогорова, Е.В. Челнокова. Современные методы лечения бесплодия трубно-перитонеального генеза

Г.О. Гречканев, Е.В. Гребенкина. Применение нутритивной поддержки в комплексном лечении онкогинекологических больных

В.Г. Фирсова, В.П. Градусов, В.В. Паршиков. Малоинвазивные вмешательства под ультразвуковым контролем в диагностике и лечении жидкостных образований поджелудочной железы

Т.С. Качалина, Л.Н. Ильина, Е.Л. Бидерина, Л.Д. Андосова, Н.Ю. Каткова, Н.В. Лебедева. Морфофункциональное обоснование целесообразности использования новых антигипоксантов в комплексной терапии плацентарной недостаточности

НОВЫЕ МЕТОДЫ

С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов, М.Н. Кудыкин, А.Г. Измайлов, Т.С. Измайлова, А.А. Чаиркин, И.Н. Чаиркин. Веноэкстрактор

ОБЗОРЫ

И.В. Чечет, О.Ю. Чечет, В.Б. Кузин. Реакции свободно-радикального окисления, их участие в патогенезе некоторых заболеваний и возможности ингибирования производными 3-оксипиридина

А.В. Масленникова, Н.Д. Гладкова, И.В. Балалаева, Ю.В. Высельцева, Ю.В. Фомина, В.А. Лазарева. Мукозит слизистой оболочки полости рта и глотки как осложнение лучевой и химиотерапии по поводу рака орорфарингеальной зоны

К.А. Гошадзе, В.А. Овчинников. Лечение трофических язв нижних конечностей при хронической венозной недостаточности (сообщение 1)

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

А.Г. Муляр, Г.Н. Григорьев, М.Т. Гасанов, А.В. Кириллова. Пути лекарственной профилактики и лечения тромбозов с помощью новых производных пиридинкарбоновой кислоты

Вл.В. Шкарин, Р.З. Джаруллаев. Гемодинамические модели артериальной гипертензии по данным эхокардиографии

К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов. Позднее начало рассеянного склероза

И.В. Логачева, М.О. Казанцева. Маркеры воспаления и функциональная дезинтеграция гормональной системы у больных с прогрессирующей стенокардией

65 A.L. Urakov, N.A. Urakova, S.P. Sadilova, I.V. Elkhov. Use of a sodium citrate 5% solution for prevention of a postinjectional necrosis at a random infusion of a calcium chloride 10% solution past vein

69 L.V. Borovkova, I.E. Kholmogorova, E.V. Chelnokova. Modern methods of a tuboperitoneal genesis sterility treatment

72 G.O. Grechkanyov, E.V. Grebyonkina. Use of a nutritional support in a complex treatment of the oncogynecologic patients

77 V.G. Firsova, V.P. Gradusov, V.V. Parshickov. Low-invasive interventions under an ultrasonic control in diagnosis and treatment of the pancreas liquid formations

81 T.S. Kachalina, L.N. P'ina, E.L. Biderina, L.D. Andosova, N.Yu. Katkova, N.V. Lebedeva. Morphofunctional substantiation of the new antihypoxant use expediency in a complex therapy of a placental insufficiency

INNOVATION

88 S.G. Izmailov, G.A. Izmailov, M.N. Kudykin, A.G. Izmailov, T.S. Izmailova, A.A. Chairkin, I.N. Chairkin. Venoextractor

REVIEWS

93 I.V. Chechet, O.Yu. Chechet, V.B. Kuzin. Reactions of a free radical oxidation, their participation in a pathogenesis of several diseases and possibilities of inhibition by the 3-oxypyridine derivatives

100 A.V. Maslennickova, N.D. Gladkova, I.V. Balalaeva, Yu.V. Vyseltseva, Yu.V. Fomina, V.A. Lazareva. Mucositis of the mouth cavity and pharynx mucous membrane as a radial and chemotherapy complication on occasion of the oropharyngeal zone cancer

108 K.A. Goshadze, V.A. Ovtchinnikov. Treatment of the lower extremity trophic ulcers at a chronic venous insufficiency (report I)

BRIEF REPORTS

115 A.G. Mulyar, G.N. Grigoriev, M.T. Gasanov, A.V. Kirillova. Ways of the thrombosis medicinal prophylaxis and treatment with a use of the pyridinecarbonic acid new derivatives

118 Vl.V. Shkarin, R.Z. Jarullaev. Hemodynamic models of arte-rial hypertension according to the echocardiography data

121 K.Z. Bakhtiyarova, R.V. Magzhanov. Late beginning of a multiple sclerosis

123 I.V. Logachyova, M.O. Kazantseva. Markers of inflammation and a dysfunctional disintegration of a hormonal system in patients with a progressing stenocardia

- Ю.П. Потехина, Е.В. Агапова, Е.А. Кизова, Т.Г. Щербатюк.** Особенности морфологической картины слюны здоровых и больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью **126** **Yu.P. Potekhina, E.V. Agapova, E.A. Kizova, T.G. Sherbatyuk.** Peculiarities of a saliva morphologic picture of the healthy humans and patients with a gastroesophageal reflux disease
- Н.А. Власова.** Активность холестерол-7 α -гидроксилазы при экспериментальной гиперхолестеринемии и ее изменения под действием некоторых лекарственных препаратов **128** **N.A. Vlasova.** Activity of a cholesterol-7 α -hydroxylase at an experimental hypercholesterolemia and its alterations under an influence of the several medicinal preparations
- А.А. Артифексова, С.Б. Артифексов.** Электронно-микроскопическое исследование в выявлении роли андрогенного компонента в невынашивании беременности **131** **A.A. Artifexova, S.B. Artifexov.** Electronic and microscopic investigation in detection of the androgenic component role in non-carrying a child
- М.А. Шахова.** Программа ИКСИ в восстановлении фертильности у бесплодных пар с мужским фактором **135** **M.A. Shakhova.** Program of IXI in a fertility reduction in the sterile pairs with a male factor

ЛЕКЦИИ

LECTURES

А.В. Алясова. Паранеопластические синдромы

138 **A.V. Alyasova.** Paraneoplastic syndromes

В ПОМОЩЬ МОЛОДОМУ СПЕЦИАЛИСТУ

GUEDELINES TO YOUNG SPECIALIST

Т.Н. Быстрова. Эпидемиологические особенности гепатита А в современный период

146 **T.N. Bystrova.** Epidemiologic peculiarities of a hepatitis A in a modern period

ПРАКТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

PRACTICAL PHARMACOLOGY

Е.Н. Черепанова, Л.М. Тухватуллина. Оценка эффективности применения препарата полиоксидония в лечении нейроэндокринного синдрома у жительниц экологически напряженной территории

149 **E.N. Cherepanova, L.M. Tukhvatullina.** Assessment of the polyoxidonium preparation use effectiveness in a neuroendocrine syndrome treatment in females, living in the ecologically unfavorable territory

Е.Д. Фомичева, А.А. Котляров. Электрофизиологические эффекты пирамилона при острой окклюзии коронарной артерии

154 **E.D. Fomichyova, A.A. Kotlyarov.** Electrophysiologic effects of a pykamilon at an acute occlusion of a coronary artery

Ю.В. Шукин, Е.И. Селезнев, И.Л. Давыдкин, В.А. Дьячков, О.Е. Данилова, Е.А. Медведева, Е.А. Пикатова, О.А. Солдатова. Влияние периндоприла на нарушения метаболизма свободных радикалов при лечении больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью

157 **Yu.V. Shukin, E.I. Seleznyov, I.L. Davydkin, V.A. Diyachkov, O.E. Danilova, E.A. Medvedeva, E.A. Picketova, O.A. Soldatova.** Influence of a perindopril on the free radical metabolism disturbances at a treatment of patients with a postmyocardial infarction chronic cardiac insufficiency

ПРОБЛЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PROBLEMS OF HEALTH

Ю.И. Тарасов, М.С. Голод, С.В. Столярова. Применение SWOT-анализа для совершенствования работы Областного диагностического центра в современных условиях реформирования системы здравоохранения

162 **Yu.I. Tarasov, M.S. Golod, S.V. Stolyarova.** Use of a SWOT-analysis for improvement of the regional diagnostic centre work in modern conditions of a public health system reforming

М.А. Позднякова, Д.В. Мишагин. Формирование системы организации оказания платных медицинских услуг в многопрофильном стационаре

166 **M.A. Pozdnyakova, D.V. Mishagin.** Forming of the paid medical service organization system in a multiprofile hospital

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

INVESTIGATIONS ON THE THESIS TOPICS

Н.А. Власова. Сравнительная оценка экспрессии гена Hmgcr при экспериментальной гиперхолестеринемии под действием гепатотропных препаратов

172 **N.A. Vlasova.** Comparative expression of a Hmgcr gene at an experimental hypercholesterolemia under an influence of the hepatotropic preparations

- З.Ф. Шарипова, Л.М. Фархутдинова.** Роль иммунологического и микроэлементного статуса в развитии тиреопатий **175** **Z.F. Sharipova, L.M. Farkhutdinova.** Role of the immunologic and microelement status in the thyroopathy development
- С.В. Виноградов, М.В. Кулигина.** Социально-производственная характеристика средних медицинских работников психиатрической службы **179** **S.V. Vinogradov, M.V. Kuligina.** Socio-production characteristics of the psychiatric service nurses
- А.В. Зродников.** Организационная культура как объект управления в медицинских учреждениях **182** **A.V. Zrodnickov.** Organization culture as an object of management in the medical institutions.
- М.А. Позднякова, Д.В. Мишагин.** Связь качества жизни пациентов с системой оказания платных медицинских услуг **186** **M.A. Pozdnyakova, D.V. Mishagin.** Connection of a life quality of the patients with a paid medical service system
- Н.А. Кудинова, О.А. Прошина.** Диагностика геморрагических гемостазиопатий, протекающих на фоне полиморбидной патологии, по результатам многомерно-го факторного анализа **188** **N.A. Kudinova, O.A. Proshina.** Diagnosis of the hemorrhagic hemostasiopathies, proceeding at the background of a polymorbid pathology, according to the results of a multivariate factorial analysis
- Л.Е. Громова, О.В. Тарасова, Г.Н. Дегтева, В.В. Зашихина.** Эффективность витаминно-минеральной коррекции питания школьников в условиях севера **191** **L.E. Gromova, O.V. Tarasova, G.N. Dyogteva, V.V. Zashikhina.** Effectiveness of a vitamin and mineral correction of the schoolchildren nutrition in conditions of the North
- В.В. Пушина.** Проблема взаимоотношений между родителями и подростками, больными алкоголизмом **194** **V.V. Pushina.** Problem of interrelations between the parents and adolescents with alcoholism
- В.А. Сыресин.** Инфекции, передаваемые половым путем, в пенитенциарной системе **196** **V.A. Syresin.** Infections, sexually transmitting in a penitentiary system
- М.А. Беглярова, О.Р. Орлова.** Вторичный миофасциальный болевой синдром при невралгии тройничного нерва **198** **M.A. Beglyarova, O.R. Orlova.** Secondary myofascial painful syndrome at a trigeminal nerve neuralgia
- А.В. Сумина.** Распространенность артериальной гипертензии в отдельных регионах РФ по данным репрезентативных выборок 2002 г. **200** **A.V. Sumina.** Prevalence of arterial hypertension in the separate regions of the Russian Federation according to the representative selections data of 2002
- Г.А. Березкина, Т.Е. Потемина.** Сравнительная характеристика этиологических факторов азооспермии **203** **G.A. Beryozkina, T. E. Potyomina.** Azoospermism etiological factors comparative characteristics
- Д.В. Сизякин.** Клинико-морфологическая характеристика эякулята у больных атеросклерозом абдоминального отдела аорты **205** **D.V. Sizyakin.** The clinico-morphological characteristic of ejaculate of patients with atherosclerosis of the aorta abdominal section
- П.Р. Лацплес.** Социальные факторы развития наркомании **208** **P.R. Latsples.** Social factors of a narcomania development

МЕДИЦИНСКИЕ САЙТЫ В ИНТЕРНЕТЕ

MEDICAL CITES IN INTERNET

- С.Ч. Майкопарова.** Современные методы диагностики и лечения рака молочной железы в Интернете **211** **S.Ch. Maikoparova.** Mamma cancer modern methods of diagnostics and treatment in Internet

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

HISTORY OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH

- Б.А. Королев.** Кардиохирургия в Н. Новгороде в 1930—1940 гг. (Бабушкинская больница) **214** **B.A. Korolyov.** Cardiosurgery in N.Novgorod in 1930—1940. Babushkinsky hospital.

Информация

218 Information

© О.П. Алексеева, И.В. Долбин, Д.В. Пикулев, 2006 г.
УДК 616.12—005.4:616.33
Поступила 31.05.2006 г.

О.П. АЛЕКСЕЕВА, И.В. ДОЛБИН, Д.В. ПИКУЛЕВ

Военно-медицинский институт ФСБ России, Нижний Новгород

**СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ**

.....
Изучены особенности клинических проявлений, данные инструментального обследования больных с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обнаружено взаимоотношающее влияние на течение каждой из сочетанной патологии. Показаны возможности клинической диагностики подобного сочетания.
.....

.....
The peculiarities of clinical manifestations, the data of instrumental examination of patients with the combined ischemic heart disease and gastroesophageal reflux disease are studied. The interrelation of each of the combined pathology influence on a flow of each other is detected. The possibilities of a clinical diagnosis of such a combination are demonstrated.
.....

В случае сочетанного заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем возможны запуск патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования каждой из патологий, взаимоотношающее влияние на их клинические проявления [1]. Значительная распространенность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) обуславливает частое сочетание ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС). Патология гастроэзофагеальной зоны у больных ИБС встречается в 35% случаев и занимает второе место после эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [2].

В большинстве многочисленных исследований, в которых изучалась патология пищевода при ИБС, основное внимание уделялось вопросам дифференциальной диагностики болевого синдрома в груди [3–5]. Особенности сочетанного те-

чения ИБС и ГЭРБ, их взаимное влияние друг на друга изучены гораздо менее подробно. В диагностике подобных случаев большинство авторов отдает приоритет инструментальным методам; клиническим проявлениям сочетанной патологии уделяется меньше внимания или признается отсутствие достоверных клинических критериев у этой категории пациентов [6, 7].

В последние годы появились сообщения о тесной связи ИБС с неизменными коронарными сосудами (кардиального синдрома X) и ГЭРБ, в том числе предполагается наличие общих патогенетических механизмов, лежащих в основе как неэрозивной формы рефлюксной болезни, так и кардиального синдрома X (КСХ) [8].

Цель исследования — выявить распространенность ГЭРБ у больных ИБС, показать вклад патологии пищевода в клиническую симптоматику у лиц с сочетанием обоих заболеваний, оце-

нить результаты эндоскопического исследования пищевода и желудка у этих пациентов, изучения особенностей суточной рН-метрии у больных КСХ и пробы с ингибиторами протонного насоса у них.

Материалы и методы. Обследовано 119 больных ИБС, которые находились на стационарном лечении по поводу стабильной стенокардии напряжения различных функциональных классов (ФК). Больные с острыми формами ИБС (впервые возникшая или прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда) в исследование не включались.

Диагноз стенокардии устанавливался на основании общепринятых клинических и инструментальных критериев в соответствии с современной классификацией ИБС (Комитет экспертов ВОЗ, ГКНЦ РАМН, 1994). Для характеристики тяжести стенокардии напряжения обследованных больных использовали функциональную классификацию Канадской ассоциации кардиологов (Camreau L., 1976). Объективизация анамнестических данных о переносимости физических нагрузок у пациентов осуществлялась при помощи велоэргометрической пробы.

Селективную коронарографию (СКГ) выполняли по методике Judkins на аппарате Angioscop D-33 («Siemens», Германия). При этом результаты интерпретировались как одно-, двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла.

Диагноз «кардиальный синдром Х» был верифицирован на основании критериев Bugiardini R., 1994: 1) приступы стенокардии напряжения (возможно в сочетании с приступами в покое); 2) типичные ишемические изменения на ЭКГ при проведении пробы с физической нагрузкой

или суточном мониторинге ЭКГ; 3) отсутствие признаков атеросклероза в субэпикардальных коронарных артериях при СКГ [9].

Диагностика ГЭРБ проводилась в соответствии с международными клиническими критериями (Генваль, Бельгия, 1997; Рим II, 1999): наличие изжоги 2 раза в неделю и более на протяжении не менее 3 мес. Всем больным с диспептическими жалобами проводилось эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Больным, не имевшим эндоскопических признаков рефлюкс-эзофагита, для уточнения диагноза выполнялась суточная внутриведенная рН-метрия, которая проводилась с использованием аппарата «Гастроскан-24» (ГНПП «Исток-Система», г. Фрязино).

Оценку точности полученных результатов проводили на ПК с использованием программ Ms Excel, «MegaStat» с вычислением средней арифметической величины (М), моды (Мо), среднего квадратичного отклонения (σ), относительных величин (процентов). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью критерия Стьюдента. Сопоставление клинических признаков и инструментальных данных среди различных групп больных проводилось с использованием точного критерия Фишера–Ирвина.

Диагноз ГЭРБ по клиническим симптомам был установлен у 33 человек. Они составили группу, условно названную «сочетанная ИБС», остальные больные были отнесены к группе «изолированная ИБС». По данным СКГ все больные ИБС были дополнительно разделены на 2 группы. 1-ю группу составили больные со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий — 37 человек, средний возраст — $62,7 \pm 7,6$ года. Эту группу условно обозначили «группа атеросклеротической стенокардии (АСС)». 2-ю группу составили 82 пациента с кардиальным синдромом Х (условно обозначенная «группа КСХ»), средний возраст — $54,1 \pm 7,1$ года. По клиническим признакам ГЭРБ была диагностирована у 24% больных КСХ (20 человек) и у 36% больных АСС (13 человек).

С возрастом сочетание ИБС и ГЭРБ встречалось чаще, и среди этих пациентов преобладали женщины (табл. 1). Проведенный корреляционный анализ выявил умеренную связь симптомов ГЭРБ с женским полом ($r=0,38$; $p=0,008$) и возрастом больных ИБС ($r=0,24$; $p=0,03$).

Результаты и обсуждение. Всех обследованных больных беспокоили типичные ангинозные приступы во время физической нагрузки соответственно тому или иному ФК стенокардии. Кроме того, в обеих группах выявлена значитель-

Таблица 1

Распределение обследованных больных по возрасту и полу

Больные ИБС без ГЭРБ (n=86)							
35—50 лет		50—60 лет		60—70 лет		70—80 лет	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
7	8,1%	27	31,4%	28	32,6%	24	27,9%
5	2	19	8	15	13	11	13
Больные ИБС + ГЭРБ (n=33)							
35—50 лет		50—60 лет		60—70 лет		70—80 лет	
м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
3	9,1%	8	24,2%	10	30,3%	12	36,4%
3	0	3	5	4	6	4	8

**Основные клинические проявления у больных «сочетанной ИБС»
в зависимости от наличия рефлюкс-эзофагита, абс. число / %**

Симптом	ИБС + неэрозивная ГЭРБ (n=15)	ИБС + эрозивная ГЭРБ (n=18)
Боли в груди, не связанные с физической нагрузкой	10/66,6	16/88,9
Ежедневная изжога	4/29,3	7/38,9
Отрыжка	9/60	12/66,7
Дискомфорт в эпигастрии	7/46,7	14/77,8

ная частота появления болей в груди, не связанных с физической нагрузкой.

Подобные боли среди больных ИБС в сочетании с ГЭРБ встречались значительно чаще, чем у больных без ГЭРБ (90,9 против 67,4%, $p < 0,05$). При анализе причин возникновения этих болевых ощущений были выявлены следующие особенности. Для больных «изолированной ИБС» была характерна связь их появления с эмоциональным напряжением (47,7 против 27,3% в группе «сочетанной ИБС», $p < 0,05$). Среди больных с сочетанием заболеваний преобладали другие причины: в 60,6% случаев боли в груди у них появлялись при наклонах (у 43% больных «изолированной ИБС», $p < 0,05$) и в положении лежа — у 66,7% больных (у 45,3% в группе «изолированной ИБС», $p < 0,05$).

Зависимость возникновения болей в грудной клетке от приема пищи отмечали 66,6% больных «сочетанной ИБС» и только 24,4% лиц без симптомов ГЭРБ ($p < 0,05$). Особое значение имело время появления этих болей. Для больных «сочетанной ИБС» характерным было возникновение у них болевых ощущений в груди во время приема пищи или сразу после него (51,5 против 14%, $p < 0,05$). Среди больных «изолированной ИБС» наблюдалась обратная картина: у большинства из них (64%) боли возникали спустя 30 мин и позже после приема пищи (против 21,2%, $p < 0,05$).

Среди пациентов «сочетанной ИБС» чаще отмечалась загрудинная локализация боли (54,3 против 20%, $p < 0,05$), преимущественно в нижней ее трети (44%). Болевые ощущения у большинства этих больных носили жгучий характер (54,5 против 26,7%, $p < 0,05$) и они имели более симметричную иррадиацию по сравнению с больными «изолированной ИБС» (в спину — 45,6%, в обе руки — 15,1%).

Специфическими условиями облегчения атипичных болей в груди для больных «сочетанной ИБС» было изменение ими положения тела — выпрямление после наклонов или переход в вер-

тикальное из горизонтального (27,3 против 7%, $p < 0,05$), а также питье воды или прием антацидов (9% и ни у одного больного «изолированной ИБС»). Кроме того, у больных «сочетанной ИБС» при атипичных болях в груди прием нитроглицерина оказался более эффективным, чем у больных ИБС без ГЭРБ (45,5 против 24,4%, $p < 0,05$).

Таким образом, для больных ИБС в сочетании с ГЭРБ характерно наличие атипичного болевого синдрома в грудной клетке со следующими особенностями: загрудинная локализация болей жгучего характера, возникающих во время или сразу после еды, при наклонах и в горизонтальном положении, проходящих после приема нитроглицерина, питья воды или при перемене положения тела.

Поражение слизистой оболочки пищевода оценивали в соответствии с эндоскопической классификацией Савари—Миллера. Полученные данные можно резюмировать следующим образом. Во-первых, среди больных «сочетанной ИБС» отмечалось преобладание эрозивной формы ГЭРБ над неэрозивной как в группе АСС (53,8 и 46,2% соответственно), так и у больных КСХ (55 и 45% соответственно). Эрозивный рефлюкс-эзофагит I степени был диагностирован у 14 человек, рефлюкс-эзофагит II степени — у 3, III степени — у одного.

Во-вторых, у больных ИБС в сочетании с эрозивным рефлюкс-эзофагитом наблюдались более выраженные клинические проявления по сравнению с больными ИБС в сочетании с неэрозивной формой (табл. 2). Это выражалось в более интенсивной изжоге, более частом возникновении других диспептических симптомов, а также большей частотой атипичного болевого синдрома в грудной клетке.

Подобная зависимость симптоматики от степени воспаления слизистой оболочки пищевода не характерна для классического течения изолированной ГЭРБ.

Степень рефлюкс-эзофагита у обследованных больных была связана с характером течения у них ИБС. Об этом свидетельствуют полученные нами данные о более тяжелом или осложненном течении ИБС у больных с эрозивной ГЭРБ (табл. 3). Среди больных с неэрозивной формой преобладали больные со II ФК стенокардии, у больных с эрозивной — отмечался более тяжелый ФК стенокардии. Инфаркт миокарда в анамнезе у больных ИБС в сочетании с неэрозивной ГЭРБ был зарегистрирован в 2,5 раза реже, чем у больных с сопутствующим эрозивным рефлюкс-эзофагитом.

36 больным КСХ рандомизировано, независимо от наличия у них клинических проявлений ГЭРБ, была выполнена суточная рН-метрия пи-

щевода. Оценку полученных результатов проводили с использованием показателя De Meester, который позволяет количественно определить степень отклонения показателей рН у данного пациента от показателей здоровых людей, т.е. дифференцировать физиологические и патологические гастроэзофагеальные рефлюксы. Нормальным считается показатель < 14,72, если же он превосходит значение 14,72, то это говорит о наличии ГЭРБ [10]. Выявленные особенности клинического течения КСХ в зависимости от результатов 24-часовой рН-метрии пищевода представлены в табл. 4.

Проведенные клинико-инструментальные сопоставления свидетельствуют о взаимоотно-

Таблица 3

Распределение больных «сочетанной ИБС» по степеням рефлюкс-эзофагита в зависимости от тяжести течения ИБС, абс. число / %

Признаки	ИБС + неэрозивная ГЭРБ (n=15)	ИБС + эрозивная ГЭРБ (n=18)
ФК стенокардии:		
I	2/13,3	1/5,5
II	10/66,6*	6/33,3*
III	2/13,3*	9/50*
IV	1/6,7	2/11
Степень коронарного атеросклероза**:		
однососудистое поражение	3	1
двухсосудистое поражение	3	3
трехсосудистое поражение	—	3
Инфаркт миокарда в анамнезе	3/20*	9/50*

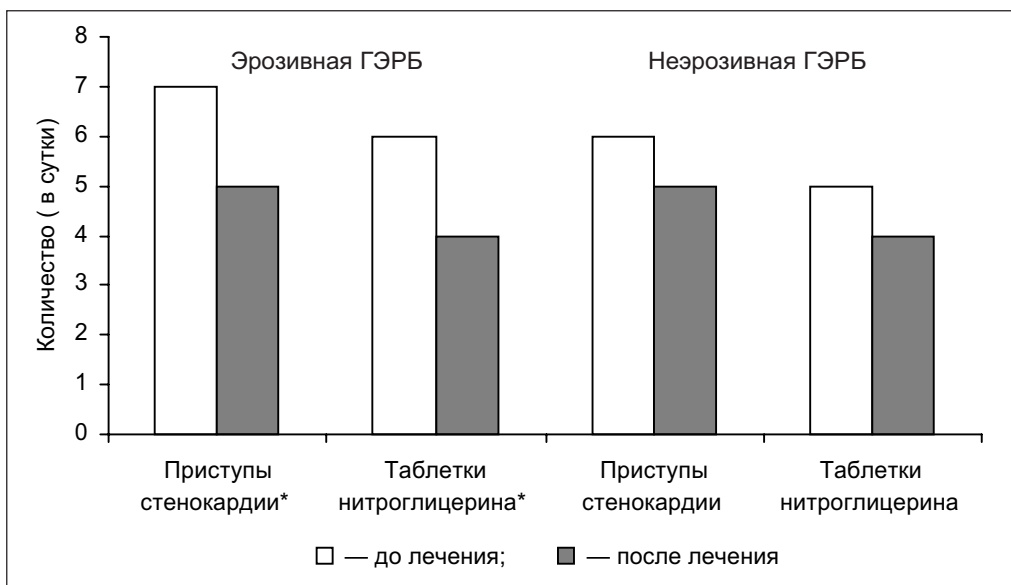
Примечания: * — статистически значимые различия между подгруппами, $p < 0,05$; ** — у больных АСС.

Таблица 4

Особенности клинического течения КСХ в зависимости от результатов 24-часовой рН-метрии пищевода, абс. число / %

Показатели	Показатель De Meester <14,72 (n=28)	Показатель De Meester >14,72 (n=8)
ФК стенокардии:		
II	5/17,8	—
III	15/53,6	5/62,5
IV	8/28,6	3/37,5
Инфаркт миокарда в анамнезе	10/35,7*	8/100*
Наличие типичных клинических проявлений ГЭРБ	4/14*	4/50*
Рефрактерность к антиангинальной терапии	3/11*	5/62,5*

* — статистически значимые различия между подгруппами, $p < 0,05$.



Динамика проявлений стенокардии на фоне терапии ИПП (Мо); * — статистически значимые различия до и после лечения, $p < 0,05$

щающем влиянии ИБС и ГЭРБ на их течение. Наличие эрозивного рефлюкс-эзофагита у больных стенокардией ассоциируется с более тяжелым и/или осложненным течением у них ИБС и, в свою очередь, сопровождается более выраженной клинической симптоматикой ГЭРБ. У больных КСХ патологический гастроэзофагеальный рефлюкс чаще наблюдается при более тяжелом ФК стенокардии, рефрактерности к антиангинальной терапии и наличии перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе, но при этом не всегда сопровождается характерными диспептическими симптомами.

В связи с выявленной диссоциацией между клиническими проявлениями ГЭРБ и результатами инструментального обследования (данные внутрипищеводного рН-мониторинга, ЭГДС) всем больным КСХ была выполнена проба с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Антисекреторный тест для диагностики ГЭРБ по своей чувствительности не уступает внутрипищеводной суточной рН-метрии [11]. В качестве ИПП использовали омепразол в суточной дозе 60 мг (40 мг утром и 20 мг вечером). Уменьшение частоты возникновения клинических симптомов (изжоги, болей в груди) более чем на 50%, что позволило считать пробу положительной, было зафиксировано у 27 пациентов с КСХ (33%).

На заключительном этапе исследования было проведено лечение ИПП 23 больным «сочетанной ИБС» с III–IV ФК стенокардии, у которых наблюдалась рефрактерность к проводимой у них антиангинальной терапии, включав-

шей в себя нитраты, бета-блокаторы, у части пациентов — аспирин, ингибиторы АПФ и статины. Целью назначения ИПП была оценка влияния антисекреторной терапии на клинические проявления стенокардии. Больные получали омепразол 40 мг в сутки в течение 8 нед с последующим переходом на поддерживающую терапию. Прием ИПП привел к урежению приступов стенокардии и уменьшению суточной потребности в нитроглицерине у большинства больных «сочетанной ИБС» — 77,3% (см. рисунок).

У больных с эрозивной формой ГЭРБ клинический эффект ИПП в отношении проявлений стенокардии был более выражен, чем у пациентов с неэрозивной ГЭРБ (80 и 69% больных соответственно).

Эффективность применения антисекреторного препарата в отношении клиники стенокардии у больных ИБС в сочетании с ГЭРБ подтверждает наше предположение о том, что подобное сочетание проявляется не простым суммированием симптомов, а выражается во взаимном влиянии обоих заболеваний на течение друг друга.

Заключение. Сочетание ИБС и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни характеризуется взаимным отягощением. Это выражается в более частом возникновении у больных ИБС эрозивной формы ГЭРБ и зависимости ее появления от тяжести течения коронарной болезни, более частом развитии у больных с сочетанием обоих заболеваний инфаркта миокарда, более тяжелом ФК стенокардии и частым по-

явлением у них рефрактерности к антиангинальной терапии. Наиболее безопасным и информативным способом диагностики ГЭРБ у больных ИБС является проведение пробы с ингибиторами протонной помпы. Использование в лечении больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ ингибиторов протонной помпы дополнительно приводит к уменьшению у них клинических проявлений стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Василенко В.Х., Гребенев А.Л.* Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. М: Медицина; 1981; 344 с.
2. *Звенигородская Л.А., Таранченко Ю.В.* Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца. *Consilium medicum. Приложение.* 2002; 2: 3–4.
3. *Алексеева О.П.* Эндоскопически негативная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина болей в левой половине груди: дифференциальная диагностика с ишемической болезнью сердца. *Росс журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2001; 6: 81–84.
4. *Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. *Росс журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2002; 1: 68–72.
5. *Бектаева Р.Р., Ахмеджанов Н.М., Лякишев А.А.* Заболевания пищевода у больных стенокардией и при ангиографически неизмененных или малоизмененных коронарных артериях. *Клиническая медицина* 1990; 7: 48–51.
6. *Таранченко Ю.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных ишемической болезнью сердца. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2003.
7. *Шишлов А.Ю., Дымшиц М.А.* Одновременное рН-и ЭКГ-мониторирование при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца. В кн.: *Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики.* М: Изд. Дом «Русский врач»; 2000; с.132–136.
8. *Borjesson M., Albertson P., Dellborg M. et al.* Esophageal dysfunction in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1187–1191.
9. *Bugiardini R., Borghi A., Biagetti L. et al.* Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 63: 286–290.
10. *De Meester T.R., Wany C.L., Wernly J.A.* Technique indications and clinical use of 24-hour esophageal pH-monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79: 656–667.
11. *Castell D.O., Katz P.O.* The acid suppression test for unexplained chest pain. *Gastroent* 1998; 1: 222–224.

У.Ю. РУЖЕНЦОВА

Медицинский университет, Эссен, Германия

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ ЭНДОТЕЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА ВАЗОКОНСТРИКЦИЮ, ИНДУЦИРОВАННУЮ ЭНДОТЕЛИНОМ-1, В КАПИЛЛЯРНОМ КРОВОТОКЕ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ВЗАИМОСВЯЗЬ С GNB3 C825T ПОЛИМОРФИЗМОМ

.....
Исследовано влияние блокады эндотелиновых рецепторов на эндотелин-1-индуцированную вазоконстрикцию в капиллярном кровотоке и установлена взаимосвязь с C825T GNB3 генотипом у больных ИБС и практически здоровых людей.
.....

.....
An influence of the endothelial receptor block on the induced vasoconstriction in a capillary blood flow is investigated and an intercommunication with a genotype C825T GNB3 in patients with the ischemic heart disease and practically healthy humans is established.
.....

Регуляция сосудистого тонуса эндотелием осуществляется путем образования и высвобождения им вазодилаторных и вазоконстрикторных субстанций, самой мощной из которых является эндотелин-1 (ЭТ-1) [1]. ЭТ-1 в фармакологических и патофизиологических условиях вызывает системную, почечную и коронарную вазоконстрикцию, реализуя свои биологические эффекты путем связывания со специфическими рецепторами: ЭТ_A- и ЭТ_B-рецепторами [2]. ЭТ_A-рецепторы обнаруживаются преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов и участвуют в передаче вазоконстрикторных митогенных эффектов ЭТ-1. ЭТ_B-рецепторы локализованы в эндотелиальных клетках, где вызывают эндотелий-зависимую вазодилатацию, способствуя высвобождению простациклина и оксида азота, и, в меньшей степени, присутствуют в гладкой мускулатуре, где опосредуют вазоконстрикторный эффект [3]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивления сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различной сердечно-сосудистой патологии, к числу ко-

торой принадлежит и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [4, 5]. С этой точки зрения использование препаратов, непосредственно влияющих на содержание ЭТ-1, может быть одним из способов локальной и системной нормализации функции эндотелия у больных ИБС и поэтому активно вводимые в терапию антагонисты ЭТ-рецепторов являются оптимальным средством восстановления эндотелиального дисбаланса.

Подтверждением тому служат немногочисленные результаты клинических исследований использования блокаторов ЭТ-рецепторов. У крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью на фоне кратковременного (до 2 нед) и длительного (до 9 мес) применения бозентана и антагониста ЭТ_A-рецепторов FR139317 констатировалось улучшение гемодинамики, ремоделирования и сократительной способности миокарда левого желудочка [6, 7]. Исследования рабочей группы под руководством R.R. Wenzel по изучению влияния селективного блокатора ЭТ_A-рецепторов на эндотелиальную функцию у пациентов с атеросклерозом и у здоровых показали, что терапия селективными блокаторами ЭТ_A-рецепторов положительно влияла на состояние

функции эндотелия, а эндотелийзависимая дилатация существенно возростала при лечении пациентов с атеросклерозом препаратом BQ123 [8]. У больных ИБС терапия BQ123 вызывала увеличение диаметра коронарных артерий в дистальных сегментах на 10% [9, 10].

Известно также, что ЭТ-1, как один из основных стимуляторов клеточной гипертрофии, передает сигнал внутрь клетки через G-белок-связанные рецепторы [11]. G-протеин (guanine nucleotide binding regulatory protein) представляет собой гетеротример, состоящий из трех субъединиц: α , β и γ . G-белки экспрессируются во всех клетках человека и вовлекаются в передачу информации от рецептора к внутриклеточным исполнительным системам [12, 13]. Это явилось теоретическим обоснованием гипотезы о роли G-белка в особенностях гипертрофического ответа при сердечно-сосудистой патологии. Исследуемый ген GNB3 кодирует $\beta 3$ субъединицу G-белка. Полиморфизм в 9-м экзоне в позиции 825 приводит к альтернативному сплайсингу и синтезу укороченного варианта G-белка. T-аллель по 825-й позиции у больных артериальной гипертензией связан с повышением пролиферативной активности [14]. Теоретическим обоснованием возможной связи мутации гена G-белка и гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) является увеличение активности $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -обмена,

которое ассоциировано с ГЛЖ [15]. Так, в работе R.R. Wenzel и соавт. у 24 здоровых добровольцев в периферическом кровообращении в условиях *in vivo* более выраженная вазоконстрикция, обусловленная локальным введением ЭТ-1, норадреналина и ангиотензина II, регистрировалась у носителей T-аллеля гена GNB3 [16, 17].

Все вышеописанное послужило основанием для исследования влияния антагонистов ЭТ-рецепторов в кожной микроциркуляции на ЭТ-1-индуцированную вазоконстрикцию и изучение взаимосвязи GNB3 C825T полиморфизма с регуляцией сосудистого тонуса у больных ИБС.

Цель исследования — оценить влияние блокады ЭТ-рецепторов на вазоконстрикцию, вызываемую ЭТ-1 в капиллярном кровотоке, у больных с ИБС и установить взаимосвязь с GNB3 C825T полиморфизмом.

Материалы и методы. В двойное слепое, рандомизированное, плацебоконтролируемое исследование включены 20 больных с ИБС (средний возраст $61,0 \pm 2,0$ года) и 15 некурящих, практически здоровых людей — контрольная группа (средний возраст $56,0 \pm 3,0$ года). Длительность течения ИБС в среднем составляла $6,6 \pm 0,6$ года. Для оценки изменений кожной микроциркуляции использовали лазерную доплерографию с применением аппарата Moor LDI V3.0 (Великобритания), в ос-

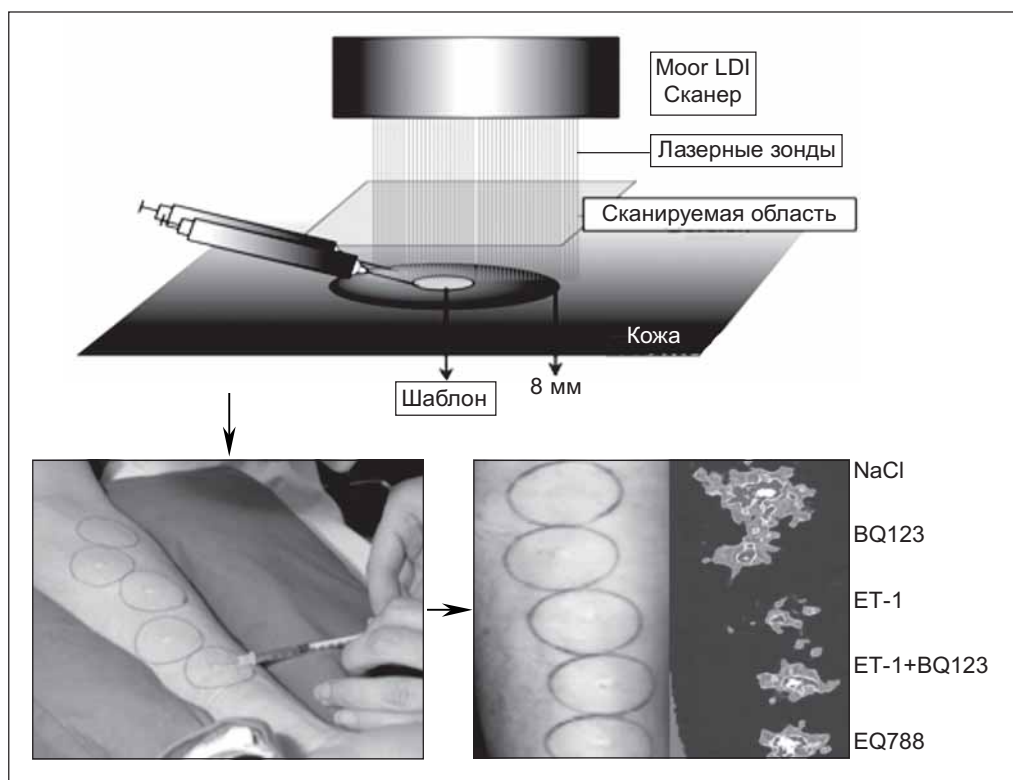


Рис. 1. Схема работы лазерного сканнера

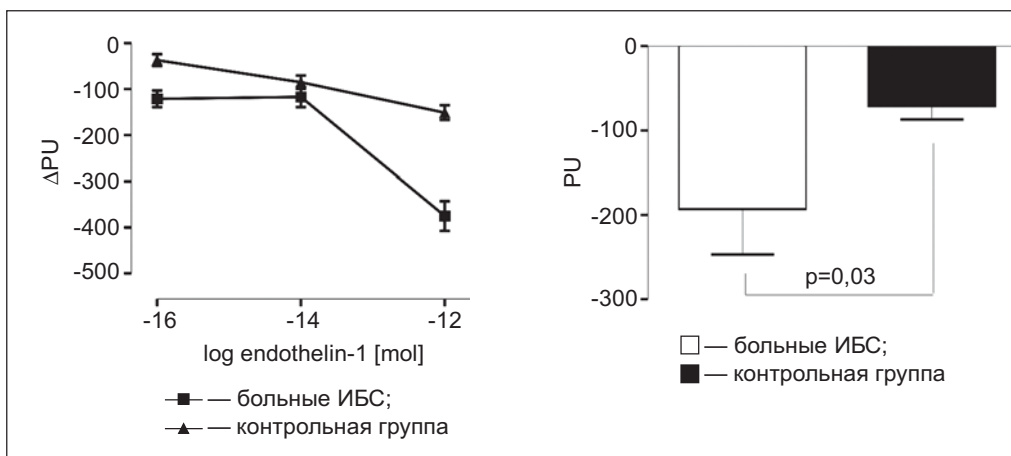


Рис. 2. ЭТ-1-зависимая вазоконстрикция в кожной микроциркуляции у больных ИБС (n=20) и практически здоровых (n=15)

нове работы которого лежит принцип изменения скорости движущегося объекта (эритроцита) путем определения доплеровского изменения частоты зондирующего гелиево-неонового лазера с длиной волны 632,8 нм [18–20]. За единицу перфузии принимали величину потока эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани (PU) [21, 22]. Показатели микроциркуляции измеряли в покое и через 2,5 мин в течение последующих 30 мин после внутрикожного введения в предплечье обследуемого методом двойной инъекционной техники ЭТ-1 в концентрациях 10^{-12} , 10^{-14} , 10^{-16} моль, селективного антагониста ЭТ_A-рецепторов BQ123 (10^{-8} моль) и селективного антагониста ЭТ_B-рецепторов BQ788 (10^{-8} моль) (рис. 1) [23].

Всем больным также проводили генотипирование по GNB3 C825T полиморфизму. Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови согласно стандартному методу и в ходе полимеразной цепной реакции амплифицировался фрагмент гена GNB3, содержащий изучаемый полиморфный вариант [24]. Идентификацию генотипа определяли посредством рестрикционного анализа (рестрикционная эндонуклеаза). В группе обследуемых больных регистрировалось 12 человек — носителей СС-генотипа, 6 человек — СТ-генотипа и 2 человека — 825Т-аллеля.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы GraphPad Prism V.5 (США) параметрическими методами. Определялись величина средней (M) и стандартное отклонение (\pm SD) различий между группами. Достоверность оценивалась по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. ЭТ-1 вызывает в кожной микроциркуляции дозозависимую ва-

зоконстрикцию периферических сосудов, которая достоверно более выражена у больных ИБС в сравнении с контрольной группой (-193 ± 54 PU и -71 ± 16 PU соответственно, $p = 0,03$) (рис. 2).

Вазодилатация, индуцированная локальным введением селективного антагониста BQ123 ЭТ_A-рецепторов, в меньшей степени была выражена в группе больных ИБС в сравнении с группой практически здоровых ($+114 \pm 20$ PU и $+268 \pm 28$ PU соответственно, $p = 0,0006$) (рис. 3). Однако вазодилатация, опосредованная действием антагониста ЭТ_B-рецепторов BQ788, достоверно сильнее в группе больных, чем в контрольной группе ($+329 \pm 25$ PU и $+19 \pm 7$ PU соответственно, $p < 0,0001$).

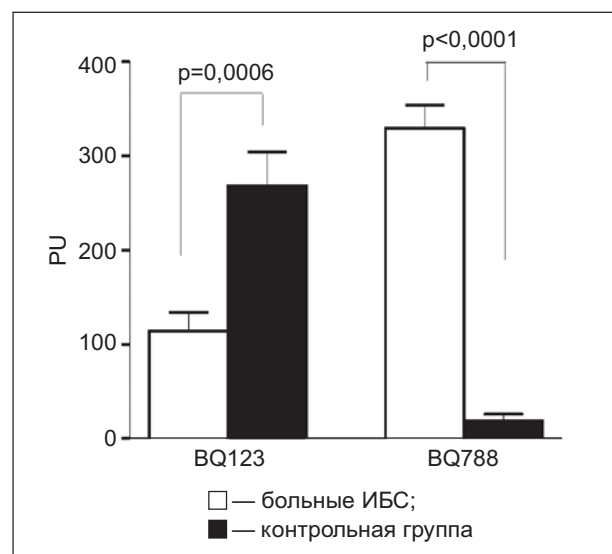


Рис. 3. Действие BQ123 и BQ788 в периферическом кровообращении у больных ИБС (n=20) и практически здоровых (n=15)

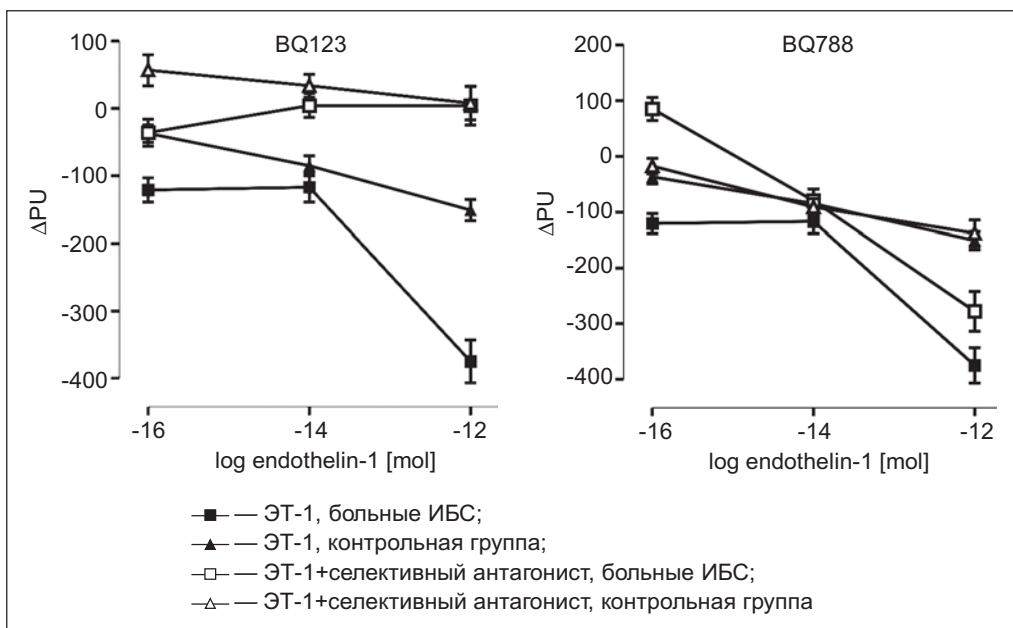


Рис. 4. Действие BQ123 и BQ788 на ЭТ-1-зависимую вазоконстрикцию в периферическом кровообращении у больных ИБС (n=20) и практически здоровых (n=15)

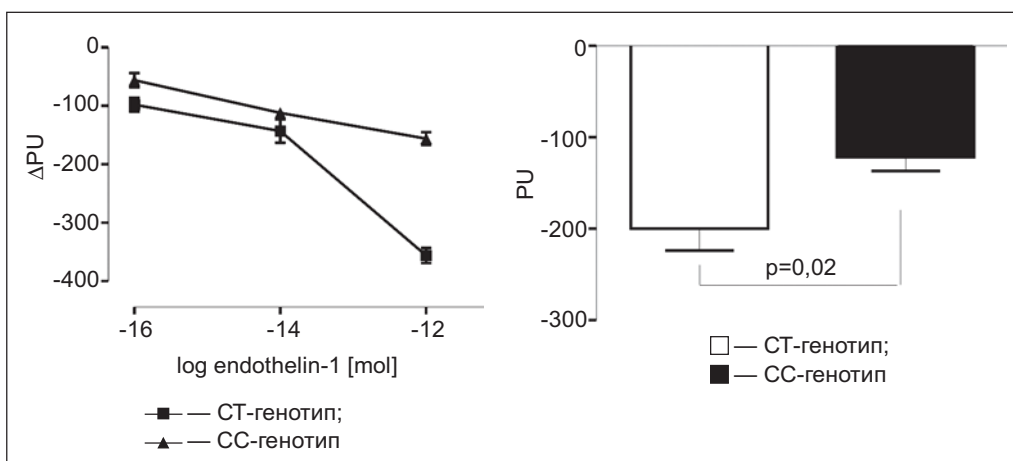


Рис. 5. Ассоциация GNB3 C825T полиморфизма с ЭТ-1-зависимой вазоконстрикцией в периферическом кровообращении у больных ИБС (СС-генотип: n=12, СТ-генотип: n=6)

BQ123 в группе больных ИБС ингибирует вазоконстрикцию, вызываемую ЭТ-1, в сравнении с действием одного ЭТ-1 и вызывает вазодилатацию (BQ123+ ЭТ-1 и ЭТ-1 равны -9 ± 6 PU и -193 ± 54 PU соответственно, $p < 0,0001$) (рис. 4).

BQ788 достоверно снижает ЭТ-1-зависимую вазоконстрикцию в сравнении с одним ЭТ-1 (BQ788+ЭТ-1 и ЭТ-1 равны -80 ± 14 PU и -193 ± 54 PU соответственно, $p = 0,04$) (см. рис. 4). В контрольной группе статистически достоверных различий между действием блокатора ЭТ_B-рецепторов на ЭТ-1 в сравнении с ЭТ-1 не выявлено (BQ788+ЭТ-1 и ЭТ-1 равны -68 ± 9 PU и -71 ± 16 PU соответственно, $p = 0,88$).

В ходе исследования также выявлена ассоциация между GNB3 C825T полиморфизмом и особенностями вазоконстрикторного эффекта на фоне локального действия ЭТ-1. Выявлено достоверное различие вазоконстрикции у больных, носителей СТ-генотипа, и больных с СС-генотипом (СТ- и СС-генотип равны -200 ± 27 PU и -122 ± 15 PU соответственно, $p = 0,02$) (рис. 5). Более выраженная вазоконстрикция регистрировалась у больных — носителей 825T-аллеля. Результаты наших исследований показывают, что блокада ЭТ_A-рецепторов у больных ИБС вызывает расширение периферических сосудов, что способствует усилению высвобождения оксида

азота. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция у таких больных, на наш взгляд, является одним из факторов, потенцирующим вазоконстрикторное действие ЭТ_B-рецепторов по механизму up-regulation.

Заключение. Селективный антагонист ЭТ_A-рецепторов VQ123 подавляет, а селективный антагонист ЭТ_B-рецепторов VQ788 снижает ЭТ-1-индуцированную вазоконстрикцию в кожной микроциркуляции у больных ИБС. Это позволяет рассматривать их в качестве фактора снижения прогрессирования сердечно-сосудистого риска в целом. Носители 825T-аллеля GNB3 C825T полиморфизма входят в группу риска развития ИБС. Выявление и анализ ассоциации полиморфизмов генов, кодирующих различные регуляторные белки у больных ИБС, выяснение их роли в формировании генетической предрасположенности имеет прогностическое значение, позволяет выявить факторы риска и повысить терапевтическую эффективность у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yanagisawa M., Inoue A., Ishikawa T., Kasuya Y., Kimura S., Kumagaye S., Nakajima K., Watanabe T.X., Sakakibara S., Goto K., et al. Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 6964–6977.
2. Wenzel R.R., Czyborra P., Luscher T., Philipp T. Endothelin in cardiovascular control: the role of endothelin antagonists. Curr Hypertens Rep 1999; 1: 79–87.
3. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. Circulation 2000; 102: 2434–2440.
4. Lerman A., Holmes D., Bell M. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. Circulation 1995; 92: 24226–24231.
5. Wenzel R.R., Duthiers N., Noll G., Bucher J., Kaufmann U., Luscher T.F. Endothelin and calcium antagonists in the skin microcirculation of patients with coronary artery disease. Circulation 1996; 94: 316–322.
6. Ohnishi M., Wada A., Tsutamoto T., Fukai D. Comparison of the acute effects of a selective endothelin ETA and a mixed ETA/ETB receptor antagonist in heart failure. Cardiovasc. Res 1998; 39(3): 617–624.
7. Sutsch G., Kiowski W., Yan X., Hunziker P. Short-term oral endothelin-receptor antagonist therapy in conventionally treated patients with symptomatic severe chronic heart failure. Circulation 1998; 98(21): 2262–2268.
8. Wenzel R.R., Fleisch M., Shae S. Hemodynamic and coronary Effects of the Endothelin Antagonist Bosentan in Patients with Coronary artery Disease. Circulation 1998; 98: 2235–2240.
9. Berger R., Stanek B., Hulsmann M. Effects of endothelin A receptor Blockade on endothelial function in patients with chronic heart failure. Circulation 2001; 3: 981–986.
10. Bohm F., Ahlborg G., Pernow J. Endothelin-1 inhibits endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm: reversal by ETA receptor blockade in patients with atherosclerosis. Clin Sci (Lond) 2002; 102: 321–327.
11. Siffert W. G protein beta 3 subunit 825T allele, hypertension, obesity, and diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1298–1306.
12. Lindemann M., Virchow S., Ramann F., Barsegian V., Kreuzfelder E., Siffert W., Muller N., Grosse-Wilde H. The G protein beta3 subunit 825T allele is a genetic marker for enhanced T cell response. FEBS Lett 2001; 495: 82–86.
13. Siffert W., Roskopf D., Siffert G., Busch S., Moritz A., Erbel R., Sharma A.M., Ritz E., Wichmann H.E., Jakobs K.H., Horsthemke B. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. Nat Genet 1998; 18: 45–48.
14. Poch E., Gonzales D., Gomez-Angelats E. G-protein b3-subunit Variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Hypertension 2000; 35: 214–218.
15. Benjafield A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R., Griffiths L. R., Morris B.J. G-protein beta3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. Hypertension 1998; 32: 1094–1097.
16. Mitchell A., Rushentsova U., Luckebergfeld B., Buhrmann S., Nurnberger J., Siffert W., Schafers R.F., Philipp T., Wenzel R.R. Effects of systemic endothelin A receptor antagonism in various vascular beds in men: in vivo interactions of the major blood pressure-regulating systems and associations with the GNB3 C825T polymorphism. Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 396–408.
17. Wenzel R.R., Siffert W., Bruck H., Philipp T., Schafers R.F. Enhanced vasoconstriction to endothelin-1, angiotensin II and noradrenaline in carriers of the GNB3 825T allele in the skin microcirculation. Pharmacogenetics 2002; 12: 489–495.
18. Nilsson G.E., Tenland T., Oberg P.A. Evaluation of a laser Doppler flowmeter for measurement of tissue blood flow. IEEE Trans Biomed Eng 1980; 27: 597–604.
19. Seifalian A.M., Chaloupka K., Parbhoo S.P. Laser Doppler perfusion imaging – a new technique for measuring breast skin blood flow. Int J Microcirc Clin Exp 1995; 15: 125–130.

20. *Stucker M., Heese A., Hoffmann K., Rochling A., Altmeyer P.* Precision of laser Doppler scanning in clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20: 371–376.
21. *Niazi Z.B., Essex T.J., Papini R., Scott D., McLean N.R., Black M.J.* New laser Doppler scanner, a valuable adjunct in burn depth assessment. *Burns* 1993; 19: 485–489.
22. *Rushentsova U., Saez A. M., Mosel F., Nurnberger J., Gossl M., Mitchell A., Schafers R.F., Philipp T., Wenzel R.R.* Laser Doppler imager (LDI) scanner and intradermal injection for in vivo pharmacology in human skin microcirculation: responses to acetylcholine, endothelin-1 and their repeatability. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 511–519.
23. *Wenzel R.R.* Minimal invasive in vivo pharmacology: news of a new method holding promise in nephrology-related research. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 649–651.
24. *Siffert W.* G proteins and hypertension: an alternative candidate gene approach. *Kidney Int* 1998; 53: 1466–1470.

© Н.М. Исаева, Я.С. Михеев, Е.И. Савин,
Ю.А. Луценко, Т.И. Субботина, А.А. Яшин, 2006 г.
УДК 612.1:576.2
Поступила 27.09.2006 г.

*Н.М. ИСАЕВА, Я.С. МИХЕЕВ, Е.И. САВИН,
Ю.А. ЛУЦЕНКО, Т.И. СУББОТИНА, А.А. ЯШИН*

НИИ новых медицинских технологий, Тула

«ЗОЛОТОЕ СЕЧЕНИЕ» И НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

.....
Сравнение биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени показало, что для показателей в норме выполняется правило «золотого сечения», при различных заболеваниях это правило нарушается.
.....

.....
A comparison of the biochemical and immunologic values of blood in norm and at a pathology of the liver has demonstrated, that a rule of a «gold section» is accomplished for these values in norm, this rule is violated at the different diseases.
.....

Как известно, «золотое сечение» делит отрезок, равный единице, на части, которые принято называть «золотыми» числами — 0,618 и 0,382. В медицине эти числа часто обозначают в процентах — 61,8% и 38,2%. Отношение этих чисел $\Phi=1,618$ также называется «золотым» числом. Проблемы «золотого сечения» (ЗС) в биологии и медицине нашли в последнее время отражение в большом числе публикаций. Показано, что в природе всюду проявляет себя «золотая» пропорция как характеристика соразмерности и гармоничности живых систем. Утверждается, например, что ЗС характеризует собой норму, идеальный показатель, к которому должна стремиться и функциональная система при обеспечении гомеостаза [1–4].

Установлено, в частности, что отношение альбуминов и глобулинов в периферической крови здорового человека равно 3:2, что близко к числу Φ [5].

Цель исследования — сравнение биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени, определение наличия или отсутствия «золотого сечения» между этими показателями.

Материалы и методы. Для сравнения биохимических параметров крови были рассмотрены основные биохимические показатели, отражающие развитие гепатоцеллюлярной недостаточности, такие как общий белок, альбумины, глобулины. Сравнение результатов осуществлялось в четырех группах больных, страдающих

хроническими гепатитами различной этиологии:

1-я группа — больные с хроническим активным гепатитом вирусной этиологии (43 человека);

2-я группа — больные с хроническим персистирующим гепатитом вирусной этиологии (51 человек);

3-я группа — больные желчнокаменной болезнью и микросфероцитарной гемолитической анемией (48 человек);

4-я группа — больные с алкогольными поражениями печени в форме хронического персистирующего гепатита и жировой дистрофии (25 человек).

Наряду с перечисленными были рассмотрены показатели, характеризующие уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ Statistica 5.0 и Statistica 6.0.

Результаты исследований. Из процентного содержания альбуминов и глобулинов в норме (табл. 1) видно, что их значения (61,5% и 38,5%) близки к двум «золотым» числам — 61,8% и 38,2%. Исследование синовиальной жидкости коленного сустава дает аналогичные результаты [6]: общий белок 4,5—31,5 г/л; альбумины 63%; глобулины — 37%; α_1 — 7%; α_2 — 7%; β — 9%; γ — 14%. Здесь процентный состав альбуминов (63%) и глобулинов (37%) также близок к «золотым» числам.

В свою очередь, рассматривая процентный состав глобулинов, также можно найти «золотое сечение»: γ -глобулины составляют от содержания глобулинов 37,8%; α_1 , α_2 , β -глобулины составляют 62,2%.

Анализ соотношения иммуноглобулинов в сыворотке крови (табл. 2) также приводит нас к «золотым» числам:

Таблица 1

Показатели белкового обмена в норме

Показатели	Значения	Среднее значение
Общий белок, г/л	70—90	80
Альбумины, %	56,5—66,5	61,5
Глобулины, %:	33,5—43,5	38,5
α_1	2,5—5	3,75
α_2	5,1—9,2	7,15
β	8,1—12,2	10,15
γ	12,8—19,0	15,9

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови, мг/мл

Показатели	Значения	Среднее значение
IgA	0,5—2,0	1,12±0,16
IgM	0,5—2,5	1,09±0,24
IgG	5,0—14,0	7,08±0,93

$$IgG/IgA = 6,321 \approx 6,472 = 4\Phi;$$

$$IgG/IgM = 6,495 \approx 6,472 = 4\Phi.$$

Таким образом, в норме соотношения иммуноглобулинов IgG/IgA и IgG/IgM равны 4Φ , где $\Phi=1,618$ — «золотое» число.

Рассмотрим, как изменяются приведенные выше показатели в группе больных с хроническим активным гепатитом (табл. 3).

Содержание альбуминов у них составляет 49%, глобулинов — 51%. Соотношение альбуминов и глобулинов равно единице, а не 3:2, как в

Таблица 3

Биохимические и иммунологические показатели крови у лиц с хроническим активным гепатитом вирусной этиологии

Показатели	Min	Max	Среднее значение
Общий белок, г/л	55,000	72,000	63,070±4,345
Альбумины, г/л	20,500	45,000	31,105±5,478
Глобулины, г/л	25,000	43,000	31,849±4,832
IgA, мг/мл	0,500	5,800	2,274±1,549
IgG, мг/мл	7,500	38,500	20,984±6,509
IgM, мг/мл	0,500	3,600	1,833±0,870

норме. Таким образом, правило «золотого сечения» для альбуминов и глобулинов не выполняется.

Соотношения иммуноглобулинов в этой группе:

$$IgG/IgA = 9,228; IgG/IgM = 11,448.$$

В данном случае они не равны «золотым» числам.

Рассмотрим группу больных с хроническим персистирующим гепатитом (табл. 4).

В этом случае правило «золотого сечения» для альбуминов и глобулинов также не выполняется. Так, содержание альбуминов составляет 52%, глобулинов — 48%.

Сравнение иммуноглобулинов дает следующие результаты:

$$IgG/IgA = 6,911; IgG/IgM = 8,544.$$

Таблица 4

Биохимические и иммунологические показатели крови у лиц с хроническим персистирующим гепатитом вирусной этиологии

Показатели	Min	Max	Среднее значение
Общий белок, г/л	50,500	82,000	67,961±6,106
Альбумины, г/л	25,000	50,000	35,765±6,012
Глобулины, г/л	14,500	43,000	32,608±5,562
IgA, мг/мл	0,500	5,200	2,051±1,358
IgG, мг/мл	6,500	28,500	14,175±6,447
IgM, мг/мл	0,500	3,500	1,659±0,791

Таблица 5

Биохимические и иммунологические показатели крови у лиц с гемолитической анемией

Показатели	Min	Max	Среднее значение
Общий белок, г/л	58,000	85,000	70,115±6,268
Альбумины, г/л	28,000	50,000	37,813±6,377
Глобулины, г/л	18,000	47,000	32,302±5,921
IgA	0,500	5,000	1,925±1,097
IgG	7,500	28,500	15,175±5,444
IgM	0,500	4,000	1,588±0,778

Таблица 6

Биохимические и иммунологические показатели крови у лиц с алкогольным поражением печени

Показатели	Min	Max	Среднее значение
Общий белок, г/л	62,000	85,000	74,600±5,164
Альбумины, г/л	30,000	50,000	41,580±5,287
Глобулины, г/л	20,000	45,000	32,780±6,828
IgA	0,500	4,500	2,504±1,261
IgG	7,500	20,000	12,344±3,918
IgM	0,500	4,200	1,384±0,761

Как и в предыдущей группе, соотношения их не равны «золотым» числам.

В группе лиц с гемолитической анемией результаты исследования аналогичны результатам в предыдущих группах (табл. 5).

Здесь содержание альбуминов составляет 54%, глобулинов — 46%. Таким образом, правило «золотого сечения» не выполняется.

Соотношения IgA, IgG и IgM дают следующий результат:

$$IgG/IgA = 7,883; IgG/IgM = 9,556.$$

Эти соотношения тоже не равны «золотым» числам.

Таким образом, «золотых» чисел по всем трем группам больных не выявлено. Для группы больных с алкогольным поражением печени (табл. 6) получены аналогичные результаты.

Содержание альбуминов здесь составляет 56%, глобулинов — 44%. Правило «золотого сечения» не выполняется.

Соотношения иммуноглобулинов:

$$IgG/IgA = 4,930; IgG/IgM = 8,919.$$

Они также не совпадают с «золотыми» числами.

Заключение. Сравнение биохимических и иммунологических показателей крови позволяет сделать вывод, что «золотое сечение» в данном случае связано с идеальной нормой в организме, всякие же отклонения от этой нормы приводят к нарушению правила «золотого сечения». Поэтому принципы «золотого сечения» необходимо использовать и при диагностике патологии, так как они позволяют оценить функциональные сдвиги, возникающие при том или ином заболевании, что особенно важно при назначении лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Васютинский Н.А.* Золотая пропорция. М: Наука; 1990; 241 с.
2. *Сороко Ю.А.* Структурная гармония систем. Минск; 1984; 260 с.
3. *Суббота А.Г.* «Золотое сечение» («sectio aurea») в медицине. СПб: ИНТФ «Стройлеспечать»; 1996; 168 с.
4. *Петухов С.В.* Биомеханика, бионика и симметрия. М: Наука; 1981; 160 с.
5. *Симолян К.С.* Перитонит. М: Медицина; 1971; 183 с.
6. Нормы биологических показателей человека. Учебное пособие для студентов. Составитель Ю.Ю. Бяловский. Рязань: НПЦ «Информационные технологии»; 2001; 90 с.

А.А. ШЕВЧЕНКО, О.В. ХАЛЕЦКАЯ

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

.....
Проведено исследование состояния здоровья детей, перенесших перивентрикулярные кровоизлияния в перинатальном периоде. Доказано отсутствие негативного влияния перивентрикулярных кровоизлияний I степени на рост и развитие ребенка.
.....

.....
An investigation of a health state of the children, having endured a periventricular hemorrhage in a perinatal period, is made. A lack of a negative influence of the periventricular hemorrhages of the 1st degree on a growth and development of a child is proved.
.....

Поражение центральной нервной системы в перинатальном периоде достигает частоты более 30 случаев на 10000 родившихся и является одной из причин формирования тяжелых нарушений психоневрологического развития [1]. На первое место среди перинатальной патологии мозга выходят сосудистые повреждения геморрагического и ишемического характера, а также их сочетания [2]. К сосудистым повреждениям геморрагического характера относятся пери- и интравентрикулярные кровоизлияния, частота возникновения которых колеблется в пределах 25—40%, причем у детей с массой тела менее 1500 г и сроком гестации 30—32 нед она возрастает до 56% [3]. Основной причиной возникновения данной патологии у новорожденных является срыв ауторегуляторных возможностей организма и нарушение системной гемодинамики после перенесенной перинатальной гипоксии, на фоне морфофункциональной незрелости сосудов герминативного матрикса [4].

Данные о последствиях пери- и интравентрикулярных кровоизлияний и влиянии их на последующее физическое и нервно-психическое развитие ребенка первого года жизни в литературе неоднозначны.

Цель работы — изучение динамики показателей здоровья детей первого года жизни, перенесших ишемически-геморрагическое поражение ЦНС с перивентрикулярными кровоизлияниями в перинатальном периоде.

Материалы и методы. Обследовано 130 детей с рождения до 12 мес жизни. Основную группу составили 100 человек, перенесших гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС с перивентрикулярными кровоизлияниями. Из них 96% детей имели перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) I степени, 4% детей — ПВК II степени. У одного ребенка наблюдалось сочетание ПВК I степени с перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ). В контрольную группу вошло 30 человек, перенесших гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Гестационный возраст обследованных пациентов с ПВК составил от 28 до 42 нед (38,28±0,29 нед). 74% составили доношенные дети, мальчиков было 55%, девочек — 45%. В контрольной группе возраст гестации составил 32—41 нед (39,17±0,38 нед), из них 83,3% — доношенные дети, мальчиков было 70%, девочек — 30%.

Всем новорожденным проводилось комплексное соматическое и клиничко-неврологическое обследование. Динамическое наблюдение осуществлялось в декретированные сроки — в 1, 3, 6, 9 и 12 мес жизни.

Уровень психомоторного развития (ПМР) определялся у пациентов с использованием количественной оценки возрастного развития детей по Л.Т. Журбе и Е.М. Мастюковой (1981).

Физическое развитие новорожденных детей оценивалось с использованием оценочных таблиц сигмального и перцентильного типа в соот-

ветствии с рекомендациями Г.М. Дементьевой (2000). Физическое развитие детей от 1 мес до 1 года жизни оценивалось по местным (Н. Новгород, 1984), межрегиональным (Москва, 1999) и международным стандартам, рекомендованным ВОЗ (Женева, 1978). Для определения физического развития недоношенных детей была использована компьютерная программа EuroGrowth (версия 2.0.0, 2000).

С целью объективизации клинических признаков перинатального поражения ЦНС проводились нейросонографическое и доплерографическое исследование на аппарате Aloka SSD-1400.

Результаты и обсуждение. Ретроспективный анализ акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза, течения беременности и родов свидетельствовал о неблагоприятном преморбидном фоне у пациентов с перинатальной энцефалопатией, однако достоверных отличий детей с ПВК и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС не было выявлено ни по одному из параметров.

Общая заболеваемость у женщин первой и второй групп составляла 64 и 86,6% соответственно ($p=0,063$). Наиболее часто в обеих группах среди экстрагенитальной патологии встречались заболевания сердечно-сосудистой системы и почек. В структуре гинекологической патологии преобладали кольпиты, аднекситы, эрозия шейки матки и киста яичника.

Анализ особенностей течения беременности показал, что все женщины имели какие-либо осложнения настоящей беременности (гестоз I и II половины беременности, угроза прерывания, анемия, развитие фетоплацентарной недостаточности, инфекционный фактор в виде острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ)) и родов, однако соотношение данной патологии в основной и контрольной группе достоверно не различалось.

В периоде новорожденности у половины детей обеих групп диагностировалась гипоксия легкой степени тяжести (58% — в основной и 53% — в контрольной группе), средней степени — у 15 и 23,3% больных соответственно, тяжелой степени — у 27 и 23,3% ($p=0,87$).

В структуре клинических проявлений в раннем неонатальном периоде у новорожденных обеих групп преобладал синдром мышечной дистонии, который регистрировался у 44% пациентов основной и у 43,3% контрольной групп ($p=0,95$). Данный синдром проявлялся переменным мышечным тонусом и, как правило, являлся составляющим комплекса других синдромов.

Достаточно часто (41% — в основной группе и 33,3% — в контрольной) встречался синдром угнетения ЦНС, который преобладал, как правило, у недоношенных детей и проявлялся снижением двигательной активности, мышечной гипотонией, ослаблением или угнетением рефлексов ($p=0,52$).

На третьем месте по частоте встречаемости находился синдром внутричерепной гипертензии — в 29 и 26,6% случаев соответственно ($p=0,85$). Клиническая манифестация его происходила в основном на 2—3-и сутки жизни, с последующим уменьшением выраженности проявлений на фоне терапии. Несколько реже встречался синдром вегетовисцеральных нарушений (18 и 16,6% соответственно, $p=0,91$). В 13 и 16,6% случаев ($p=0,76$) диагностировался синдром гипертонической возбудимости. В 1% случаев в основной группе и в 6,6% — в контрольной группе встречался гидроцефальный синдром ($p=0,7$).

Тяжесть состояния усугублялась наличием судорожного синдрома (17% — в основной и 16,6% — в контрольной группе, $p=0,89$), синдрома дыхательных расстройств (СДР) (15 и 16,6% соответственно, $p=0,89$). 15% детей основной и 20% — контрольной группы находились на ИВЛ ($p=0,81$).

Наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией в неонатальном периоде у детей обеих групп были неонатальная желтуха, анемия и ОРВИ ($p>0,05$).

Нейросонографическое исследование в неонатальном периоде выявило в основной группе у 96% ПВК I степени, проявляющееся эхонегативными образованиями с четкими контурами, различного диаметра, у 4% — ПВК II степени, которое проявлялось расширением сосудистых сплетений желудочков и их дилатацией. В 48% случаев наблюдаемая картина сопровождалась гипертензией, в контрольной группе признаки гипертензии выявлялись в 50% ($p=0,87$).

Постгипоксические изменения на нейросонограмме были обнаружены в обеих группах, но у детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС достоверно чаще (19 и 43,3% соответственно, $p=0,044$). Также были выявлены признаки незрелости (27 и 10% соответственно, $p=0,16$), кисты сосудистых сплетений (10 и 6,6% соответственно, $p=0,78$). В 5% случаев в основной группе выявлены постгеморрагические кисты перивентрикулярной области ($p=0,68$). В меньшем числе случаев наблюдалась дилатация желудочков (5 и 6,6%, $p=0,89$), асимметрия боковых желудочков (2 и 3,3%, $p=0,91$).

В основной группе один ребенок (1%) имел признаки ПВЛ, которые проявились при УЗИ головного мозга через два месяца после рождения. На нейросонограмме на третьи сутки жизни у данного больного выявлялись признаки отека мозга и гипертензии, в дальнейшем обнаруживались умеренная гипертензия и постгипоксические изменения. Исходом в данном случае явился детский церебральный паралич (ДЦП) с грубой задержкой психомоторного развития.

При повторном нейросонографическом исследовании в 3-месячном возрасте отсутствие патологии чаще наблюдалось в контрольной группе (37,5%) по сравнению с детьми, перенесшими ПВК (19,2%), $p=0,45$.

Признаки гипертензии обнаруживались в 56% в основной и в 37,5% — в контрольной группе ($p=0,32$). Достаточно часто наблюдалась дилатация боковых желудочков (в 33 и в 31% случаев, $p=0,85$). Также в основной группе сохранялись ПВК в стадии рассасывания у 12,2% детей, постгеморрагические кисты — у 7%, асимметрия боковых желудочков — у 5,2% и кисты сосудистых сплетений — у 3,5% ($p>0,05$).

Таким образом, обострение хронических заболеваний во время беременности, присоединение ОРВИ, курение матерей ассоциируется с более частым обнаружением на нейросонограмме признаков гипоксии ($p=0,03$; $r=0,18$), расширением межполушарной щели ($p=0,02$; $r=0,2$) и кистами сосудистых сплетений ($p=0,018$; $r=0,2$). Присутствие у женщин в анамнезе аборт и выкидышей коррелирует с дилатацией ($p=0,004$; $r=0,24$) и асимметрией боковых желудочков ($p=0,014$; $r=0,21$), признаками незрелости ($p=0,03$; $r=0,18$) и расширением межполушарной щели ($p=0,03$; $r=0,18$). Недоношенность, низкие оценки по шкале Апгар, проведение реанимационных мероприятий и ИВЛ согласуются с ПВК II степени ($p=0,01$; $r=0,21$), дилатацией желудочков ($p=0,002$; $r=0,26$) и наличием незрелости ($p=0,000$; $r=0,42$).

У 15 доношенных детей основной и контрольной групп, перенесших церебральную ишемию легкой и средней тяжести, были выполнены доплерометрические исследования мозгового кровотока. Исследования проводились при поступлении больных в стационар (на 7–14-й день жизни ребенка) и повторялись через 7 дней после начала лечения. Выявлено, что индекс резистентности при поступлении детей в стационар и при повторном исследовании был несколько ниже, а скорости кровотока выше у больных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

по сравнению с детьми, перенесшими ПВК. При динамическом наблюдении было выявлено небольшое увеличение скорости кровотока и уменьшение индекса резистентности, величина которого не выходила за пределы значения и у здоровых новорожденных [5], что свидетельствовало о сохранности ауторегуляции мозговой гемодинамики обследуемых детей.

При проведении корреляционного анализа установлено, что индекс резистентности коррелирует с наличием ПВК ($p=0,039$; $r=0,41$) и находится в обратной зависимости от степени перенесенной гипоксии ($p=0,025$; $r=-0,44$).

В течение года наблюдаемая нами динамика клинико-неврологических проявлений выявила изменение структуры неврологических синдромов у детей. К трем месяцам жизни в два раза сократилось число детей с синдромом мышечной дистонии (31 и 40% в основной и контрольной группе, $p=0,45$). Однако нарушения мышечного тонуса превалировали и выражались в проявлении синдрома пирамидной недостаточности (62 и 53,3% соответственно, $p=0,47$), частота которого достигала максимальных значений к 6-месячному возрасту (82 и 70% соответственно, $p=0,32$).

Число детей с гипертензионным синдромом было достаточно высоким в три месяца жизни (42% — в основной и 53,3% — в контрольной группе, $p=0,35$) и в дальнейшем постепенно уменьшалось к годовалому возрасту — до 6 и 3,3% соответственно ($p=0,82$). Число пациентов с синдромом пирамидной недостаточности к 12 мес уменьшилось, но по-прежнему оставалось доминирующим (32% — у детей с ПВК и 26,6% — у детей без кровоизлияний, $p=0,66$). В возрасте одного года также встречались синдром гипервозбудимости (10% — в основной и 13,3% — в контрольной группе, $p=0,78$) и гидроцефальный синдром, который определялся в 5% случаев у детей с ПВК ($p=0,68$).

У одного ребенка с гипоксией тяжелой степени тяжести, имеющего сочетание ПВК I степени с ПВЛ, к году жизни сохранялся судорожный синдром ($p=0,93$).

Компенсации нарушенных функций ЦНС к 6-месячному возрасту достигли 4% детей основной и 13,3% детей контрольной групп ($p=0,08$), к 9 мес — 16 и 30% пациентов соответственно ($p=0,1$) и к году жизни — 49% детей с ПВК и 60% детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ($p=0,3$) (рис. 1).

При проведении корреляционного анализа выявлена зависимость частоты обнаружения судорожного синдрома ($p=0,001$; $r=0,56$), синдро-

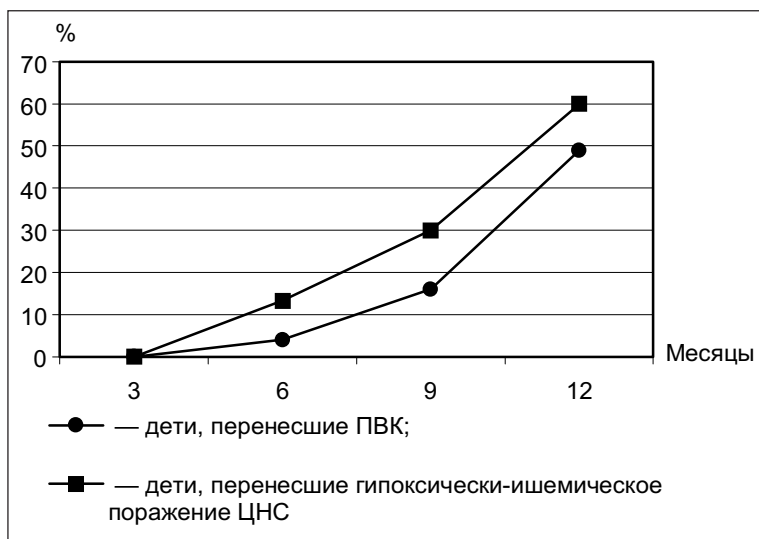


Рис. 1. Динамика компенсации нарушенных функций ЦНС у детей на первом году жизни

ма угнетения ЦНС ($p=0,001$; $r=0,7$), гидроцефального синдрома ($p=0,02$; $r=0,2$) и СДР ($p=0,001$; $r=0,52$) от степени перенесенной гипоксии и отсутствие корреляций с ПВК I степени. При ПВК II степени имеет место корреляционная взаимосвязь с судорожным синдромом ($p=0,001$; $r=0,27$) и синдромом угнетения ЦНС ($p=0,01$; $r=0,22$).

Обнаружено, что компенсация неврологических синдромов в 9 и 12 мес обратно пропорционально связана со степенью перенесенной гипоксии ($p=0,01$; $r=-0,21$) и находится в прямой зависимости от наличия ПВК I степени.

При оценке нервно-психического развития в периоде новорожденности установлено, что 18% детей, перенесших ПВК, относились к группе с нормальным ПМР. В контрольной группе количество таких детей составило 40% ($p=0,02$). К безусловной группе риска в неонатальном периоде можно было отнести 36% детей, перенесших ПВК, и 20% детей с гипоксическими поражениями ЦНС ($p=0,1$). В основном нарушения, встречающиеся в обеих группах, касались изменений мышечного тонуса и безусловных рефлексов. С задержкой ПМР наблюдались 34% детей с ПВК и 30% детей с гипоксическими поражениями ЦНС ($p=0,82$). Грубая задержка ПМР выявлена у 13% детей основной группы и у 10% — контрольной ($p=1,0$), что было связано с перенесенной гипоксией и сопровож-

далось нарушением жизненно важных функций.

Динамическое наблюдение показало, что наибольшие изменения в нормализации имеющихся нарушений происходили до трехмесячного возраста (рис. 2). К первому месяцу компенсации в ПМР достигли 61% детей основной и 70% — контрольной групп ($p>0,05$); к 3 мес — основная часть детей обеих групп (84 и 76,6% соответственно, $p>0,05$). В дальнейшем структура нарушений изменялась незначительно. К 12 мес не имели отклонений в ПМР 83% больных основной и 83,3% — контрольной групп. 15% детей с ПВК и 3,3% детей с гипоксией было отнесено к группе риска ПМР. Задержка ПМР регистрировалась у 2% детей основной и у 10% — контрольной групп.

Чаще других наблюдалось нарушение становления цепных симметричных рефлексов, голосовых функций и сенсорно-моторного поведения. В основной группе у ребенка, имеющего сочетание ПВК I степени с ПВЛ, исходом явился ДЦП. В контрольной группе данный диагноз был установлен 4 детям, перенесшим гипоксию тяжелой степени в перинатальном периоде.

Для определения причин задержки ПМР был проведен корреляционный анализ, в результате которого установлено, что эта задержка не зависит от наличия ПВК I степени, однако зависит от степени перенесенной перинатальной гипоксии: максимально — в периоде новорожден-

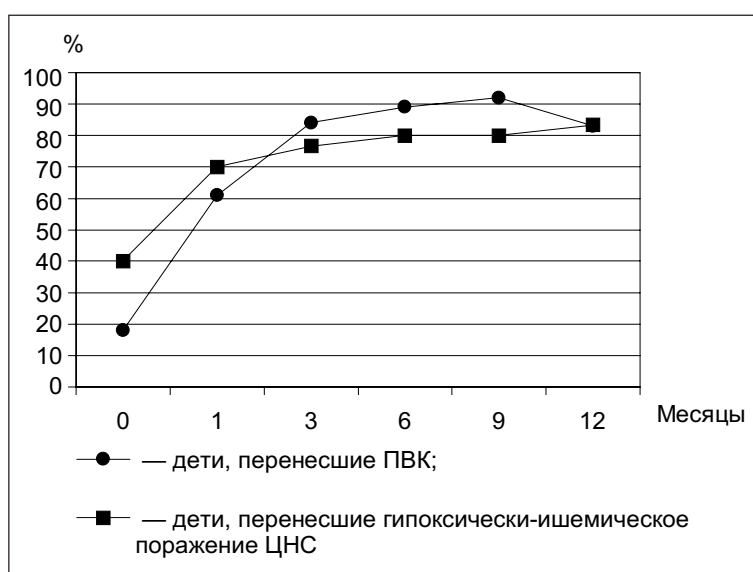


Рис. 2. Динамика ПМР у детей на первом году жизни

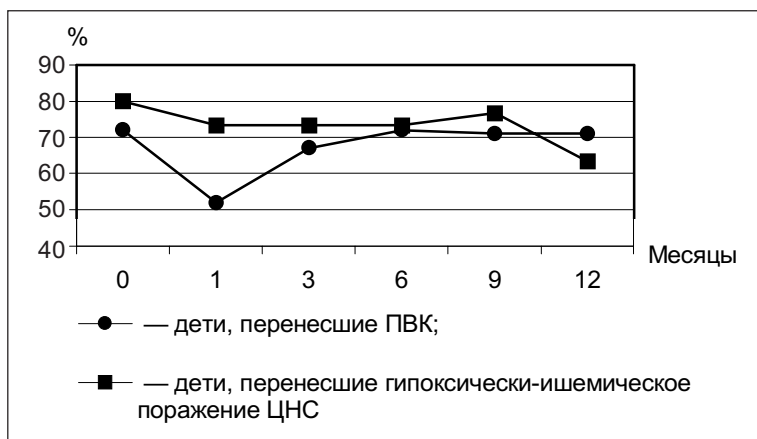


Рис. 3. Динамика физического развития детей на первом году жизни

ности ($r=0,77$; $p<0,001$) и сохраняется на протяжении первого года жизни (в 1, 3, 6, 9 и 12 мес r соответственно 0,48; 0,23; 0,2; 0,34 и 0,31; $p<0,001$).

ПМР достоверно зависит и от обнаружения на УЗИ головного мозга признаков гипертензии, кист сосудистых сплетений, дилатации желудочков, расширения межполушарной щели ($r=0,19$; $p<0,05$).

При оценке физического развития выявлено, что основная часть детей с ПВК (72%) и гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (80%) имели при рождении нормальное физическое развитие, достоверных отличий групп не было ($p=0,9$; $c=1,446$).

Низкая масса тела обнаруживалась у 13% детей обеих групп. Среди них выявлялись дети с задержкой внутриутробного развития (7 и 6,6% соответственно) и с внутриутробной гипотрофией (6 и 6,6% соответственно). В группу с нарушением роста и развития также вошли дети с крупной массой тела при рождении — 15% в основной группе и 6,67% — в контрольной.

К концу неонатального периода наблюдалось уменьшение числа пациентов с нормальным физическим развитием, более выраженное у больных с ПВК — до 52% ($p=0,005$) и до 73,3% — у больных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ($p=0,76$). Отклонения физического развития в основном были представлены группой детей со сниженной и низкой массой тела при нормальных значениях длины тела и группой детей с низкой длиной тела, что связано, по-видимому, с острым периодом течения перинатальной энцефалопатии, сопутствующими заболеваниями и нахождением ребенка в условиях стационара.

К 3 мес наблюдалась положительная динамика по всем составляющим физического разви-

тия за счет уменьшения доли пациентов с низкой массой тела. При этом распределение показателей массы тела и индекса пропорциональности соответствовало распределению центильных интервалов в эталонной популяции. Начиная с 3-месячного возраста доля детей с нормальным физическим развитием практически не менялась и к концу первого года жизни соответствовала периоду новорожденности. Исключение составили пациенты, перенесшие гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, в этой группе к 12 мес количество детей с нормальным физическим развитием достоверно снизилось до 63,3% (рис. 3).

Отклонения в развитии в годовалом возрасте в основном были представлены группой больных с пониженной и низкой массой тела — 14% детей с ПВК и 10% — без кровоизлияний (все они находились на искусственном вскармливании). В контрольной группе также наблюдалось 13,3% детей с высокой и 10% — с низкой длиной тела (из них один ребенок находился на смешанном вскармливании, все остальные получали адаптированные молочные смеси с рождения).

Оценку физического развития по международным стандартам, рекомендованным ВОЗ, методом Z -score проводили только у доношенных детей. Максимальные изменения в баллах Z -score произошли к первому месяцу жизни (снижение показателей массы и длины тела в обеих группах) с постепенной нормализацией их в дальнейшем. При проведении сравнительного анализа данных Z -score во все возрастные периоды динамического наблюдения группы детей, перенесших ПВК, с группой пациентов без кровоизлияний статистически значимых отличий не получено. Наибольшее приближение полученных данных к нулю наблюдалось в 3 и в 6 мес. В дальнейшем наблюдаемые группы детей характеризовались, в среднем, более высокими показателями, чем в эталонной популяции.

Корреляционный анализ показал, что физическое развитие в группах зависит от степени тяжести перенесенной гипоксии ($p=0,02$; $r=0,21$) и имеет обратную корреляцию с ПВК ($p=0,03$; $r=-0,18$). Достоверно установлено, что на физическое развитие детей отрицательно влияет наличие СДР ($p=0,009$; $r=0,25$), судорожного синдрома ($p=0,002$; $r=0,29$), синдрома угнетения ЦНС ($p=0,002$; $r=0,26$) и проведение длительной ИВЛ ($p=0,004$; $r=0,28$) вследствие отсутствия

адекватного питания и роста пациентов. Обострение хронических заболеваний у матери ребенка ($p=0,001$; $r=0,3$), присоединение вирусной инфекции в период беременности ($p=0,01$; $r=0,43$), курение ($p=0,026$; $r=0,19$) способствуют развитию хронической гипоксии плода и рождению маловесных детей. Длительное периодическое лечение в стационаре на первом году жизни оказывает негативное влияние на физическое развитие детей ($p=0,003$; $r=0,25$), в то время как достижение пациентами компенсированного состояния ЦНС способствует нормализации процессов питания и созревания ($p=0,03$; $r=-0,21$).

Заключение. В ходе динамического наблюдения за новорожденными, перенесшими перинатальную гипоксию, обнаружена определенная стадийность восстановительных процессов в течение первого года жизни. Наиболее интенсивно восстановительные процессы протекают в первые три месяца жизни, что выражается в нормализации психомоторного и физического развития. Более длительное время сохраняются изменения в неврологическом статусе. При этом достоверно установлено влияние степени пери-

натальной гипоксии на состояние здоровья детей, независимо от наличия перивентрикулярных кровоизлияний I степени. Несмотря на высокую интенсивность восстановительных процессов в ЦНС, пациенты нуждаются в адекватных реабилитационных мероприятиях с целью предупреждения нарушений роста и развития на первом году жизни, так как, согласно полученным нами данным, у 50% детей первого года жизни сохраняются неврологические расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчик А.Б. Пограничные состояния нервной системы новорожденных. Педиатрия 1998; 5: 29–34.
2. Зубарева Е.А., Зубарев А.Р., Патрушева Е.Н. Нейросонография: итоги и перспективы развития. Ультразвуковая диагностика 2000; 2: 99–112.
3. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. М: Видар; 1995.
4. Барашичев Ю.И. Перинатальная неврология. М; 2005.
5. Зубарева Е.А., Лобанова Л.В. Оценка артериального кровотока в остром периоде. Ультразвуковая диагностика 2002; 3: 41–49.

© Д.М. Собчак, О.В. Корочкина, 2006 г.

УДК 616.9:612.017.1

Поступила 18.09.2006 г.

Д.М. СОБЧАК, О.В. КОРОЧКИНА

Нижегородский гепатологический центр;
Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ПОКАЗАТЕЛИ РЕАКТИВНОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

.....
Изучен спектр медиаторов иммунного ответа у больных острым гепатитом С в зависимости от пола, возраста, путей заражения, наркотизации во время болезни, длительности периода инкубации, тяжести течения и характеристики инфекционного процесса.
.....

.....
A spectrum of the immune response mediators in patients with an acute hepatitis C depending on the sex, age, ways of infection, narcotization during a disease, duration of an incubation period, flow gravity and characteristics of the infectious process is studied.
.....

Основная роль в развитии и исходе HCV-инфекции, по мнению большинства исследователей, принадлежит Т-клеточному иммунному ответу. Иммунный ответ макроорганизма на

HCV включает функционирование гуморального и клеточного иммунитета. Характер иммунного ответа при HCV-инфекции зависит от доминирующего участия клонов CD4 Т-лимфоци-

тов-хелперов первого (Th1) и второго (Th2) типа, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа по клеточному или гуморальному типу [1–3]. Активация Th1-лимфоцитов, продуцирующих интерферон γ (ИНФ- γ), интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ведет к стимуляции функций Т-лимфоцитов и макрофагов и развитию иммунного ответа по клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите макроорганизма. Th2-лимфоциты секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета [4–8]. Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1- и Th2-лимфоцитов, основанном на равноценной продукции регуляторных цитокинов [2, 9, 10]. Исследованиями последних лет показано, что нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2-клетками играет важную роль в иммунопатогенезе HCV-инфекции. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами, ассоциируется с вирусной персистенцией и хронизацией процесса при HCV-инфекции, а Th1 — со спонтанным выздоровлением при остром гепатите С и элиминацией возбудителя [3, 6, 11–13].

Цель работы — изучение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ у больных острым гепатитом С. Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1) изучение спектра медиаторов иммунного ответа в зависимости от пола, возраста, путей заражения, наркотизации во время болезни, длительности периода инкубации, тяжести течения, цитолиза, характеристики инфекционного процесса;

2) сопоставление изменений показателей медиаторов иммунного ответа при разных исходах острого гепатита С.

Материалы и методы. Исследования проведены у 70 больных острым гепатитом С (ОГС) в возрасте от 18 до 63 лет (средний возраст — 41,5 \pm 3,2 года). Наблюдалось 30 женщин и 40 мужчин. Были выделены две возрастные группы: менее 25 лет (50 больных) и более 25 лет (20 больных). Половой путь передачи установлен у 7 пациентов, внутривенное введение наркотиков — у 40, единичные медицинские манипуляции — у 13, множественные медицинские манипуляции — у 10. Наркотизация во время болезни сохранялась у 10 пациентов. Короткий период инкубации (1–

3 мес) установлен у 25 больных, более длительный период (4–6 мес) — у 45. Легкое течение зарегистрировано у 32 больных, среднетяжелое — у 38. Высокая ферментная активность при первичном обследовании (АЛТ более 6–7 норм) выявлена у 39 больных. На 3-м месяце наблюдения HCV РНК сохранялась у 49 больных, анти-HCV core IgM — у 42, анти-HCV_{NS-3,5} — у 44. Контрольную группу составили 60 здоровых доноров (средний возраст — 36,5 \pm 2,3 года).

Диагноз ОГС устанавливали на основании клинического обследования и результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Маркеры HCV в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. У всех больных методом ПЦР была выявлена HCV РНК.

Содержание в крови медиаторов иммунного ответа определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем («Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Определены показатели ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- α , ИНФ- γ у здоровых доноров, которые соответствовали 153,4 \pm 10,4; 56,3 \pm 4,2; 53,2 \pm 4,1; 58,4 \pm 4,3; 44,3 \pm 4,3; 48,9 \pm 3,2 и 156,4 \pm 10,6 пг/мл.

Полученные результаты обработаны статистически по стандартной программе с вычислением достоверности различия по критерию Стьюдента.

Результаты исследований. Наиболее существенное повышение значений отмечено при оценке содержания ИЛ-2 и ИНФ- γ у женщин по сравнению с мужчинами (128,5 \pm 10,2 и 85,6 \pm 7,3 пг/мл, $p=0,018$; 245,4 \pm 12,5 и 173,5 \pm 10,3 пг/мл, $p=0,021$). Уровень ИЛ-4 у женщин значительно ниже (102,4 \pm 9,1 и 145,3 \pm 10,4 пг/мл, $p=0,043$). Оценивая содержание медиаторов иммунного ответа в разных возрастных группах, можно отметить существенное повышение значений ИЛ-2 и ИНФ- γ у лиц старше 25 лет (135,3 \pm 11,3 и 92,3 \pm 7,5 пг/мл, $p=0,048$; 245,4 \pm 12,5 и 173,5 \pm 10,3 пг/мл, $p=0,035$). В младшей возрастной группе отмечалось значительное повышение показателей ИЛ-1 β и ФНО- α (292,3 \pm 18,1 и 223,2 \pm 15,4 пг/мл, $p=0,036$; 137,3 \pm 11,3 и 85,3 \pm 5,5 пг/мл, $p=0,027$).

Следующим этапом явился анализ спектра медиаторов иммунного ответа в зависимости от путей заражения. Мы считали это важным, поскольку пути заражения косвенно характеризовали массивность дозы и кратность инфицирования. В соответствии с этим были проанализированы изучаемые показатели у лиц с высокой инфицирующей дозой (внутривенное введение наркотиков, множественные медицинские манипуляции, наркотизация во время болезни) и,

предположительно, с низкой дозой (единичные медицинские манипуляции). Установлено, что более высокие показатели провоспалительных медиаторов ИЛ-2, ИНФ- γ регистрировались у больных с единичными медицинскими манипуляциями ($124,3 \pm 10,2$ и $83,5 \pm 6,3$ пг/мл, $p=0,036$; $255,4 \pm 15,8$ и $193,5 \pm 14,3$ пг/мл, $p=0,034$). Уровень ИЛ-4 существенно ниже у этих больных по сравнению с группой внутривенных наркоманов ($95,3 \pm 6,2$ и $152,4 \pm 11,3$ пг/мл, $p=0,024$). У внутривенных наркоманов и больных с множественными медицинскими манипуляциями отмечено повышение показателей ИЛ-1 β и ФНО- α ($298,4 \pm 18,2$, и $210,8 \pm 14,8$ пг/мл, $p=0,042$; $112,3 \pm 8,4$ и $79,3 \pm 6,3$ пг/мл, $p=0,026$).

Аналогичная тенденция отмечена при оценке спектра медиаторов иммунного ответа у больных ОГС с наркотизацией во время болезни и ее отсутствием. Более высокий уровень ИЛ-2, ИНФ- γ отмечен у больных с отсутствием наркотизации во время болезни. В этой группе также зарегистрированы низкие показатели ИЛ-4. У больных с наркотизацией во время болезни выявлены существенно более низкие значения ИЛ-2, ИНФ- γ и отмечено повышение ИЛ-4 ($85,8 \pm 7,1$ и $128,6 \pm 10,3$ пг/мл, $p=0,023$; $188,7 \pm 12,5$ и $243,5 \pm 16,3$ пг/мл, $p=0,015$; $131,8 \pm 10,1$ и $97,5 \pm 5,4$ пг/мл, $p=0,021$).

Полученные результаты нашли закономерное подтверждение при анализе спектра медиаторов иммунного ответа с разной длительностью периода инкубации. Как правило, короткий период инкубации соответствует большей инфицирующей дозе. Повышение уровня провоспалительных медиаторов, особенно ИЛ-2, ИНФ- γ , отмечено у больных с более длительным периодом инкубации (4–6 мес) по сравнению с менее продолжительным ($128,4 \pm 11,2$, и $253,4 \pm 11,8$ пг/мл, $p=0,032$; $93,4 \pm 6,7$ и $214,8 \pm 12,3$ пг/мл, $p=0,028$).

Оценивая содержание медиаторов иммунного ответа при разных формах тяжести, можно отметить существенное повышение провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ) у больных со среднетяжелым течением гепатита по сравнению с легкой формой ($315,8 \pm 22,3$ и $142,6 \pm 12,4$ пг/мл, $p=0,046$; $288,4 \pm 12,2$ и $210,5 \pm 18,3$ пг/мл, $p=0,021$; $85,8 \pm 6,4$ и $185,6 \pm 12,3$ пг/мл, $p=0,048$). При легком течении ОГС зарегистрировано существенное повышение уровня ИЛ-4 по сравнению со среднетяжелым течением болезни ($162,6 \pm 12,4$ и $95,4 \pm 7,3$ пг/мл, $p=0,043$).

При анализе спектра медиаторов иммунного ответа у больных ОГС с разной ферментной

активностью отмечено преобладание повышенных значений ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ при высокой активности ($275,8 \pm 18,3$ и $138,4 \pm 10,4$ пг/мл, $p=0,35$; $278,4 \pm 15,5$ и $215,4 \pm 15,1$ пг/мл, $p=0,026$; $86,3 \pm 6,5$ и $224,3 \pm 13,4$ пг/мл, $p=0,038$).

Основной интерес представил анализ спектра медиаторов иммунного ответа по данным первичного обследования у больных с разной динамикой HCV РНК через три месяца от начала заболевания. У больных с отрицательными результатами индикации HCV РНК определялись более высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ и значительное снижение ИЛ-4 по сравнению с пациентами, у которых выявлялась HCV РНК ($278,4 \pm 18,3$ и $148,4 \pm 11,3$ пг/мл, $p=0,012$; $132,9 \pm 10,1$ и $298,4 \pm 15,4$ пг/мл, $p=0,024$; $98,3 \pm 6,5$ и $224,3 \pm 16,2$ пг/мл, $p=0,016$; $87,4 \pm 7,1$ и $95,2 \pm 8,3$ пг/мл, $p=0,028$; $232,6 \pm 13,6$ и $138,5 \pm 11,2$ пг/мл, $p=0,018$).

Аналогичные изменения были отмечены и при сопоставлении спектра медиаторов по данным первичного обследования у больных с разной динамикой анти-HCV core IgM через 6 мес от начала заболевания. У больных с ОГС, у которых были выявлены отрицательные результаты индикации антител, при первичном обследовании были значительно повышены значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ по сравнению с больными, у которых были выявлены анти-HCV core IgM ($294,5 \pm 16,2$ и $145,2 \pm 11,1$ пг/мл, $p=0,034$; $293,4 \pm 18,4$ и $225,4 \pm 15,8$ пг/мл, $p=0,027$; $114,3 \pm 10,1$ и $178,6 \pm 14,3$ пг/мл, $p=0,042$).

Сходные результаты были получены при анализе спектра медиаторов иммунного ответа при первичном обследовании у больных ОГС и разными результатами индикации анти-HCV_{NS-3,5} через 3 мес от начала заболевания. У больных ОГС, у которых через 3 мес отсутствовали эти антитела, отмечены более высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ по сравнению с больными, у которых они были выявлены ($285,6 \pm 17,2$ и $136,4 \pm 11,8$ пг/мл, $p=0,046$; $285,7 \pm 16,7$ и $232,5 \pm 14,3$ пг/мл, $p=0,022$; $89,5 \pm 6,3$ и $182,3 \pm 1,9$ пг/мл, $p=0,028$).

Полученные результаты подтвердили взаимосвязь медиаторов иммунного ответа с активностью репликации HCV и антителообразованием. Поэтому закономерным продолжением исследования явилась характеристика спектра медиаторов иммунного ответа при разных исходах ОГС.

Исходы гепатита проанализированы у 70 больных. У 60 из них сформировался хронический гепатит С (1-я группа). У 10 пациентов в течение двух лет отсутствовали маркеры активной

репликации вируса и сохранялись нормальные клинико-биохимические показатели (2-я группа).

При анализе средних показателей ИЛ-2, ИНФ- γ выявлено существенное их повышение (в 1,5–2 раза) во 2-й группе ($148,8 \pm 10,4$ и $295,7 \pm 20,3$ пг/мл, $p=0,025$; $73,1 \pm 5,4$ и $158,6 \pm 12,3$ пг/мл, $p=0,034$).

Иная тенденция выявлена при анализе показателей ИЛ-4 в этих группах. Во 2-й группе средние показатели ИЛ-4 были в 1,5–2 раза выше, чем у больных с полной реконвалесценцией ($183,5 \pm 13,4$ и $98,6 \pm 8,3$ пг/мл, $p=0,014$).

Обсуждение результатов. Спектр медиаторов иммунного ответа был проанализирован у больных с острым гепатитом С в зависимости от пола, возраста, путей заражения. Отмечен более высокий уровень провоспалительных медиаторов (ИЛ-2, ИНФ- γ) у женщин и у больных моложе 25 лет. У лиц мужского пола и больных пожилого возраста выявлено более низкое содержание провоспалительных медиаторов и повышение уровня ИЛ-4. Эти особенности цитокинового профиля свидетельствуют о значении иммуногенетических факторов в реакции организма на HCV, о более сильном иммунном ответе, который формируется у женщин и молодых людей, что характеризуется более значительной активностью Th1-лимфоцитов и высоким уровнем синтеза провоспалительных медиаторов [1, 5]. Литературные данные свидетельствуют о функциональной недостаточности Т-лимфоцитов у пожилых людей, проявляющейся в ослаблении иммунных реакций, о преобладании синтеза ИЛ-4 и переключении баланса Т-хелперов в пользу Th2-лимфоцитов, о снижении синтеза провоспалительных медиаторов [6, 11]. Однако в нашем исследовании отмечено снижение показателей ИЛ-2 и ИНФ- γ у молодых людей. Это связано с преобладанием внутривенной наркотизации в младшей возрастной группе и характеризуется массивностью инфицирования, что способствует поражению не только гепатоцитов, но и Т-лимфоцитов, и сопровождается снижением реактивности иммунной системы.

При анализе зависимости показателей медиаторов иммунного ответа от путей заражения можно отметить, что более высокие показатели ИЛ-2, ИНФ- γ регистрируются у больных с малой инфицирующей дозой (единичными медицинскими манипуляциями, при отсутствии наркотизации во время болезни). С другой стороны, уровень ИЛ-4 у них существенно ниже, чем у внутривенных наркоманов и пациентов, продолжающих наркотизацию во время болезни.

Это, видимо, характеризует меньшую возможность реинфекции и способность к формированию более сильного иммунного ответа, активации Th1-лимфоцитов, синтезу провоспалительных медиаторов и элиминации вируса [2, 9]. На более низкий уровень провоспалительных медиаторов и высокие показатели ИЛ-4 отмечены при предполагаемой высокой дозе инфекта (у внутривенных наркоманов и с наркотизацией во время болезни). Это, по нашему мнению, связано с высокой частотой реинфекции, активацией апоптоза Т-лимфоцитов, формированием слабого неадекватного ответа на HCV, недостаточным синтезом провоспалительных медиаторов и высокой активностью Th2-лимфоцитов.

При анализе показателей ИЛ-1 β и ФНО- α необходимо отметить их повышение у больных ОГС с внутривенной наркотизацией и наркотизацией во время болезни. Эти особенности, вероятно, связаны с сопутствующим токсическим гепатитом, бактериальными осложнениями, которые всегда сопровождают выраженный мезенхимально-воспалительный синдром, диспротеинемию, синтез острофазовых белков и повышение уровня некоторых провоспалительных цитокинов [6, 14].

Были зарегистрированы более высокие показатели провоспалительных медиаторов, особенно ИЛ-2 и ИНФ- γ , у больных с более длительным периодом инкубации (4–6 мес). Длительный период, предшествующий началу заболевания, характеризует более сильный ответ макроорганизма на вирус, когда возбудителю приходится преодолевать эффекторный потенциал Th1-лимфоцитов. При этом синтез высоких концентраций ИЛ-2, ИНФ- α , ИНФ- γ может защищать клетки макроорганизма от последующей контаминации вирусом. Это подтвердило данные ряда исследователей, изучающих сывороточные гепатиты, что короткий период инкубации характеризуется массивностью инвазии и более слабым ответом организма на вирус, когда мощная стимуляция иммунодоминантными эпитопами может привести к истощению клона Т-клеток и они становятся толерантными после пролонгированной стимуляции. Этому способствует высокая вирусная нагрузка [3, 5].

Оценивая содержание медиаторов иммунного ответа при разных формах тяжести, следует отметить существенное повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИНФ- γ у больных со среднетяжелым течением ОГС по сравнению с легкой формой болезни. Это характеризует закономерную реакцию макроорганизма на HCV. По-ви-

димому, более сильный ответ иммунной системы — у больных со среднетяжелым течением ОГС. При этом повышается активность Th1-лимфоцитов, синтезируются провоспалительные медиаторы, которые характеризуют некро-воспалительные изменения, формирование мезенхимально-воспалительного синдрома, диспротеинемию и глубину поражения печени.

У больных с ОГС с низкой и высокой ферментной активностью отмечается преобладание повышенных значений ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ у больных с выраженным цитолитическим синдромом. Сильный иммунный ответ, синтез большого количества провоспалительных медиаторов способствуют активации механизмов цитолиза и характеризуются значительным повышением АЛАТ. Слабые механизмы реактивности, низкий уровень провоспалительных медиаторов приводят к незначительному цитолизу, чему, по-видимому, способствует формирование большей активности Th2-лимфоцитов. Это подтверждает литературные данные о том, что цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ), выделенные из печени, способны секретировать ИНФ- γ , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и другие цитокины, индуцирующие гибель гепатоцитов, без непосредственного контакта с ЦТЛ [6, 9].

Были зарегистрированы более высокие показатели ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ у больных с отрицательными результатами индикации HCV РНК, анти-HCV core IgM, анти-HCV_{NS-3,5} через 3–6 мес от начала заболевания. Эти особенности спектра цитокинов характеризуют более сильный ответ иммунной системы макроорганизма, активацию Th1-лимфоцитов, увеличение синтеза провоспалительных медиаторов и снижение активности Th2-эффекторов, которое приводит к подавлению продукции цитокинов, блокирующих активность противовирусного иммунитета. У больных с ОГС и положительными результатами индикации указанных антител (через 3 и 6 мес от начала заболевания) отсутствовало существенное повышение провоспалительных медиаторов и регистрировались высокие показатели ИЛ-4. Эти изменения характеризуют поляризацию эффекторных иммунологических реакций, снижение содержания Th1-опосредованных медиаторов и повышение активности Th2-лимфоцитов. Они способствуют увеличению синтеза ИЛ-4 и других цитокинов, подавляющих активность Th1-эффекторов. Полученные данные подтверждают результаты исследований X. Fan, S. Abignano, которые утверждали, что чем сильнее иммунный ответ макроорганиз-

ма, тем ниже концентрация вируса в крови и выше его изменчивость [9, 10].

При изучении уровня ИЛ-2, ИНФ- γ у больных с разными исходами ОГС установлено, что у больных с последующим выздоровлением они были в 1,5–2 раза выше, чем у больных, у которых сформировался хронический гепатит С. Эти особенности вполне закономерны, так как отражают более выраженную активность Th1-лимфоцитов, высокий уровень синтеза провоспалительных медиаторов, активацию Т-клеточного иммунитета и формирование адекватного ответа иммунной системы на HCV-инфекцию у больных с последующей реконвалесценцией. У большинства больных с формированием хронического гепатита С отсутствовало повышение их значений.

Иная тенденция выявлена при анализе показателей ИЛ-4. У больных с формированием хронического гепатита С по данным первичного обследования показатели ИЛ-4 были в 1,5–2 раза выше по сравнению с их значениями у больных с последующей реконвалесценцией. Эти особенности спектра медиаторов иммунного ответа отражают более выраженную активность Th2-лимфоцитов, повышенный синтез ИЛ-4 и других медиаторов, подавляющих силу иммунного ответа у больных с последующей хронизацией HCV-инфекции.

Заключение. У больных с острым гепатитом С изучение содержания цитокинов по данным иммунохимических показателей позволяет оценить начальную и эффекторную фазы иммунного ответа, характеризующие состояние общей реактивности организма в зависимости от пола, возраста, путей заражения, наркотизации во время болезни, от длительности периода инкубации, от ферментной активности, спектра анти-HCV, HCV РНК.

Определение цитокинового спектра имеет прогностическое значение. У большинства больных острым гепатитом С с последующим выздоровлением по данным первичного обследования показатели ИЛ-2, ИНФ- γ в 1,5–2 раза превышают соответствующие значения при хронизации. Это характеризует более выраженную активность Th1-лимфоцитов, подавление синтеза Th2-медиаторов, что способствует формированию сильного иммунного ответа и приводит к элиминации вируса.

У больных с формированием хронических форм болезни по данным первичного обследования чаще отсутствует значительное повышение уровня провоспалительных медиаторов и определяются высокие показатели ИЛ-4, кото-

рые в 1,5–2 раза выше, чем соответствующие значения у больных с последующим выздоровлением. Эти особенности спектра медиаторов иммунного ответа отражают более выраженную активность Th2-лимфоцитов, повышенный синтез ИЛ-4 и других медиаторов, подавляющих Th1-эффекторные механизмы, что способствует сохранению активной репликации вируса и формированию хронической HCV-инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Тихонина Е.В., Москалева Е.Ю. и др. Апоптоз периферических лейкоцитов при хронических вирусных гепатитах. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колонопроктол 2000; 6: 30–33.
2. Аруин Л.И. Морфологическая классификация хронического гепатита. Архив патологии 1998; 3: 22–26.
3. Chozari F.V. Hepatitis C virus immunopathogenesis. Ann Rev Immunol 1998; 13: 29–60.
4. Буеверов А.О., Грязин А.Е., Ивашкин В.Т. и др. Апоптоз мононуклеаров периферической крови и оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Клин мед 2006; 9: 12–15.
5. Аруин Л.И. Апоптоз и патология печени. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колонопроктол 1998; 2: 6–11.
6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Хронические заболевания печени сегодня и завтра. Врач 2000; 6: 4–7.
7. Crovatto M., Pozatto G. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C virus-infected patients are replication sites of the virus. Hematologica 2000; 85: 356–361.
8. Koziel M.J. The role of immune responses in the pathogenesis of hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 1999; 4: 31–41.
9. Ивашкин В.Т. Прогноз развития гастроэнтерологии и гепатологии на ближайшие 10 лет. Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колонопроктол 2001; 1: 7–13.
10. Brenner D.A. New aspect of hepatic fibrosis. J Hepatology 2001; 32: 32–38.
11. Berke G. Killing mechanisms of cytotoxic lymphocytes. J Immunology 1999; 4: 32–40.
12. Edleston A., Mondelli M. Lymphocyte cytotoxic to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1999; 2: 122–127.
13. Gowans E.J. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body. Sem Liv Dis 2000; 1: 85–102.
14. Львов Д.К., Самохвалов Е.И. Закономерности распространения вируса гепатита С в России. Вопросы вирусологии 1999; 4: 157–161.

© О.В. Артемьева, 2006 г.
УДК 616.153.915.001.6:615.2
Поступила 15.06.2005 г.

О.В. АРТЕМЬЕВА

Мордовский государственный университет, Саранск

РЕАКЦИЯ ЛИНЕЙНОЙ СКОРОСТИ КРОВОТОКА НА ВВЕДЕНИЕ ДОПАМИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В условиях эксперимента на белых нелинейных крысах изучено изменение линейной скорости кровотока по брюшному отделу аорты на фоне нарушений липидного и углеводного обмена, а также оценена реакция кровотока на введение допамина.

An alteration of a blood flow linear rate in the abdominal department of aorta at the background of the lipid and carbohydrate metabolism disturbances is studied in conditions of experiment on the white non-linear rats and a blood flow reaction on a dopamine infusion is also assessed.

В условиях нарушения метаболизма изменяются функции многих органов и систем. В частности, на фоне так называемого метаболическо-

го синдрома изменяется чувствительность адоренорецепторов, нарушается выработка вазоактивных веществ в эндотелии сосудов, что приводит

к изменению реактивности гладкомышечных клеток и скорости кровотока [1–3].

Цель работы — изучение изменения линейной скорости кровотока по аорте крыс на фоне различных экспериментальных моделей нарушений липидного и углеводного обмена.

Материалы и методы. Опыты проведены на 70 белых нелинейных крысах. Все манипуляции, причиняющие животным боль, осуществлялись под общей анестезией этаминалом натрия (40 мг/кг внутривнутрибрюшинно).

В работе использовались три модели нарушений липидного и углеводного обмена: холестериновая дислипидемия, аллоксано-холестериновая дислипидемия и аллоксановая гипергликемия.

Холестериновая дислипидемия воспроизводилась путем введения экспериментальным животным масляного раствора холестерина *per os* (40 мг/кг) и витамина D₂ (25 тыс. ЕД/кг) в течение 30 сут. Аллоксановая гипергликемия воспроизводилась путем однократного внутривнутрибрюшинного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг. Аллоксано-холестериновая дислипидемия воспроизводилась путем введения однократно внутривнутрибрюшинно аллоксана (135 мг/кг) и затем внутрь ежедневно — масляного раствора холестерина (40 мг/кг) в течение 30 сут.

Содержание общего холестерина (ХС) сыворотки, ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицеридов (ТГ) определяли фотометрическим методом на анализаторе FP-900 (ф. «Labsystems», Финляндия). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: (общий ХС–ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Уровень глюкозы в крови определяли в реакции с ортотолуидином.

Регистрация изменений параметров скорости кровотока в магистральных сосудах экспериментальных животных исследовалась путем оп-

ределения пиковой скорости (ПС) и средней скорости (СС) кровотока в брюшном отделе аорты с помощью доплеровского универсального измерителя скорости кровотока MULTIGON 500M TCD (ф. MULTIGON).

Реакция линейной скорости кровотока (ЛСК) на введение адреномиметика оценивалась в пробе с допамином. Допамин вводился в хвостовую вену в дозе 2,5 мг/кг. Регистрировалась динамика ЧСС, ПС и СС.

Для оценки и анализа полученных данных использовались следующие статистические методы: вычисление средних значений и их стандартных ошибок, достоверность различий между группами определялась с помощью непарного теста Стьюдента, достоверность динамики внутри групп — с помощью парного критерия Стьюдента, достоверность различий по частоте — с помощью критерия χ^2 при 5% уровне значимости.

Результаты и обсуждение. На модели холестериновой дислипидемии к 30-м суткам эксперимента наблюдался достоверный рост ИА на 100%, ТГ — на 117%, ЛПНП — на 137%, достоверно возрастала активность аланиновой трансаминазы (вероятно, из-за повреждения печени витамином D₂, вводимым в качестве прооксиданта) (табл. 1).

Метаболические нарушения при аллоксановой гипергликемии характеризовались увеличением содержания в сыворотке крови глюкозы в 2,5 раза и общего холестерина — на 155%. При сочетанном введении аллоксана и холестериновой нагрузки к 30-м суткам эксперимента отмечался рост ИА в 2,5 раза, ЛПНП — в 1,8 раза и увеличение содержания глюкозы — в 2 раза.

У животных, получавших витамин D₂ и холестерин (табл. 2), к 20-м суткам эксперимента отмечалось снижение ПС кровотока до 82% по сравнению с аналогичным показателем в группе

Таблица 1

Изменения биохимических показателей плазмы крови при экспериментальной дислипидемии (M±m)

Группа животных	Общий ХС, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ИА, усл. ед.	ТГ, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Интактные	1,02±0,37	0,4±0,02	1,5±0,3	0,56±0,14	6,25±0,15	7,3±1,4
Холестериновая дислипидемия	1,49±0,11	0,39±0,04	3,0±0,5*	1,22±0,6*	14,8±2,3*	7,0±0,4
Аллоксановая гипергликемия	2,61±0,25*	0,95±0,15*	1,74±0,2	0,64±0,06	9,01±1,73*	18,11±1,2*
Аллоксано-холестериновая дислипидемия	1,37±0,18	0,37±0,02	3,5±0,3	1,94±0,13*	11,67±2,36*	15,55±1,77*

* — $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

Изменение ЛСК в условиях дислипидемии

Показатели	Группа животных						
	Интактные	Холестериновая дислипидемия		Аллоксано-холестериновая дислипидемия		Аллоксановая гипергликемия	
		20 сут	30 сут	20 сут	30 сут	20 сут	30 сут
ПС, см/с	378,5±28,5	312,6±17,1*	338±79,9	399,7±65,2	403,7±75,7	394,6±32,5	391,8±36,1
СС, см/с	107,1±9,3	112,2±20,4	101,4±22,5	137,8±7,4*	149,8±9,5*	140,6±14,5*	146,3±19,1*

* – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

Таблица 3

Реакция ЛСК на введение допамина

Группа животных	Исходные данные			После допамина		
	ЧСС, в 1 мин	ПС, см/с	СС, см/с	ЧСС, в 1 мин	ПС, см/с	СС, см/с
Интактные	360±60	345,3±23,1	93,6±7,2	500±53*	415,4±26,6*	134,1±15,4*
Холестериновая дислипидемия	300±57	301,7±24,4	77,2±11,2	297±62 [#]	550,3±17,5* [#]	198±17,3* [#]
Аллоксано-холестериновая дислипидемия	340±28	486,1±35,2	179,3±21,7 [#]	420±24*	483,4±17,6 [#]	132±20,7* [#]
Аллоксановая гипергликемия	375±30	391,8±36,1	146,3±19,1	450±43*	480,4±39,7*	164,2±2,4* [#]

* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; [#] – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными.

интактных животных. Однако к 30-м суткам эксперимента их значения уже не отличались.

Несколько иная картина наблюдалась на модели аллоксано-холестериновой дислипидемии. На 30-е сутки эксперимента отмечалось повышение практически в полтора раза (139%) СС по сравнению с интактными животными.

Сходные данные были получены и в группе животных с аллоксановым сахарным диабетом. Также наблюдалось повышение СС (до 130%) при практически неизменной ПС (104%).

Внутривенное введение допамина у интактных животных привело к повышению ПС на $20 \pm 2,3\%$ и СС на $44 \pm 5,2\%$ от исходного уровня. ЧСС возросла на $38 \pm 5,6\%$ (табл. 3).

На модели холестериневой дислипидемии введение допамина достоверно не изменило ЧСС, ПС возросла на $83 \pm 7,2\%$ и СС – на $157 \pm 12,2\%$ по сравнению с исходными данными, что на 33 и 78% соответственно выше, чем у интактных животных.

В группе животных с сочетанным нарушением липидного и углеводного обмена введение

допамина привело к увеличению ЧСС на $24 \pm 3,4\%$ по сравнению с исходным значением. При этом, в отличие от интактных животных, в ответ на введение допамина наблюдалось не повышение, а, напротив, снижение СС кровотока по брюшному отделу аорты на $27 \pm 4,5\%$ от исходного уровня. ПС не менялась по сравнению с исходными показателями. Эти данные косвенно свидетельствуют о снижении сердечного выброса, возможно на фоне поражения миокарда при сочетании гипергликемии с дислипидемией.

На фоне аллоксановой гипергликемии наблюдается другая картина: повышение ЧСС на $20 \pm 2,3\%$ по сравнению с исходными данными, повышение ПС на $23 \pm 2,2\%$, так же, как у интактных животных, а СС – на $12 \pm 1,1\%$.

Результаты исследований некоторыми авторами состояния миокарда в условиях сочетанного нарушения липидного и углеводного обмена свидетельствуют о снижении количества бета-адренорецепторов и их аффинности и развитии дефектов в образовании цАМФ в рецепторе с последующим снижением адренергического влия-

ния на миокард. Страдает также эндотелий сосудов как ткань с высоким уровнем обмена и высокой активностью перекисного окисления липидов. Нарушается выработка вазоактивных веществ, что приводит к изменению реактивности гладкомышечных клеток и повышению скорости кровотока [1, 4–6]. Хотя адренорецепторы стереоспецифичны и их активация или дезактивация может быть вызвана только специфическими агонистами или антагонистами, но некоторые факторы, влияя на их взаимодействие с аденилатциклазой, изменяют ответ клетки на воздействие катехоламинергических агонистов. Кортикостероиды, тиреоидные гормоны, воздействия различных факторов, повышающих вязкость мембран, приводят к увеличению числа адренорецепторов и увеличению их сопряжения с мембраной клетки [7–9]. Так как холестерин повышает вязкость мембраны, а аллоксан, наоборот, может вызвать ее деструкцию, то и реакция на введение допамина в наших опытах зависела от типа воспроизводимых нарушений обмена: в группе животных с холестериновой дислипидемией наблюдалось более выраженное повышение ЛСК, чем у интактных животных, а в группах с гипергликемией — наоборот, снижение ЛСК.

Заключение. При нарушениях липидного и углеводного обмена изменяется реакция ЛСК на воздействие адреномиметика. При холестериновой дислипидемии отмечается более выраженная сосудистая реакция (повышение ПС и СС), а при аллоксано-холестериновой дислипидемии и аллоксановой гипергликемии на первый план выступает снижение сократительной способности миокарда.

1. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Я.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб: Изд-во СПб ГМУ; 1999.
2. Галстян Г.Р. Хронические осложнения сахарного диабета: этиопатогенез, клиника, лечение. Русский мед журнал 2002; 27: 1266–1268.
3. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. Кардиология 2004; 9: 4–8.
4. Anderson T.J., Meredith I.I., Young A.C. et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium — dependent coronary vasomotion. N Engl J Med 1995; 332: 488–493.
5. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I., et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National heart, lung and blood institute / American heart association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433–438.
6. Laakso M., Sarlund H., Salonen R. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1068–1076.
7. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. М: РЦ «Фармединфо», 1996; 384 с.
8. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград: Изд-во «Семь ветров»; 1999; 640 с.
9. Small Kersten M., McGraw Dennis W., Liggett Stephen B. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphism. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2003; 43: 381–411.

*М.Н. ИЗВОЛЕНСКАЯ, Т.И. ЕЛИСЕЕВА,
А.В. ПРАХОВ, О.В. ХАЛЕЦКАЯ*

*Нижегородская государственная медицинская академия;
Детская городская клиническая больница №1;
Военно-медицинский институт ФСБ РФ, Нижний Новгород*

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

.....
Исследование параметров хемилюминесценции слюны у 110 детей, больных бронхиальной астмой, показало, что они в основном зависят от периода заболевания и менее значительно — от степени тяжести, что подтверждает их потенциальную эффективность для диагностики.
.....

.....
An investigation of the saliva chemiluminescence parameters in 110 children with a bronchial asthma has demonstrated, that they are mainly depended on a period of disease and insignificantly on a degree of gravity, which confirms their potential effectiveness for a diagnosis.
.....

Клиническая симптоматика бронхиальной астмы (БА) у детей определяется развернутой картиной аллергического воспаления дыхательных путей, последствия которого играют ключевую роль в патогенезе и персистенции данного заболевания [1—3].

Воспаление дыхательных путей, имеющее место при БА, сопровождается оксидативным стрессом — состоянием повышенной интенсивности окислительных свободно-радикальных реакций в результате избыточного образования активных форм кислорода (АФК) и ослабления антиоксидантного потенциала [4]. АФК, высвобождаемые клетками-эффекторами воспаления (эозинофилами, нейтрофилами и макрофагами), обладают высокой реакционной способностью. Взаимодействие АФК с липидами клеточной мембраны запускает цепную реакцию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Оксидативные свободно-радикальные реакции протекают с выделением света, количество которого прямо зависит от интенсивности этих реакций. В лабораторной практике для исследования процессов с выделением света используется метод хемилюминесценции (ХЛ), принцип которого заключается в детектировании, усилении и анализе светового излучения биологических объектов [5, 6]. Хемилюминесцентные параметры оксидативно-

го стресса зависят от выраженности воспалительного процесса [7]. Эти параметры могут рассматриваться как неспецифические маркеры воспаления при многих заболеваниях, в том числе и при БА [4].

Важность использования в педиатрической практике неинвазивных диагностических методов не вызывает сомнений, в связи с чем исследование у детей такого биологического субстрата, как слюна, может быть особенно интересно.

Цель исследования — изучить зависимость ХЛ-параметров оксидативного стресса в слюне у детей от тяжести течения и периода бронхиальной астмы.

Материалы и методы. Обследовано 110 детей с БА, из них 83 мальчика и 27 девочек в возрасте от 3 до 17 лет. У 20 детей диагностирована тяжелая БА, у 60 детей — средней тяжести и у 30 детей — легкой степени тяжести. Группу сравнения составил 21 ребенок в возрасте от 5 до 15 лет.

Верификация диагноза проводилась в соответствии с рекомендациями научно-практической программы «Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика» с учетом положений «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (2004) [1]. В периоде обострения заболевания выполнено 55 исследований, в периоде ремиссии — 90.

У всех детей была проведена оценка ХЛ-параметров оксидативного стресса в слюне с помощью прибора БХЛ-06М (НИИ «Биоавтоматика», Н. Новгород) по рекомендациям Е.И. Кузьминой [6].

Сбор слюны производился стимулированным способом (с использованием жевательной резинки без сахара) по методике Л.А. Комаровой [8]. Слюну собирали утром натощак, после выполнения детьми гигиенических процедур полости рта. ХЛ-исследование слюны выполнялось сразу после забора проб. Собранная слюна центрифугировалась в течение 20 мин при 1500 об./мин, анализировалась надосадочная фракция слюны. В измерительную кювету прибора помещали 1,0 мл слюны, 100 мкл 0,01% раствора люминола на фосфатном буфере (1,36 г K_2HPO_4 и 3,91 г KCl в 0,5 л воды), 100 мкл 0,0025 М раствора FeSO_4 (приготовленного на фосфатном буфере), 100 мкл 1% раствора H_2O_2 (добавляемого непосредственно перед измерением). ХЛ регистрировалась в течение 60 с. Результат в виде кривой интенсивность–время регистрировался с помощью специально разработанной компьютерной программы (НИИ «Биоавтоматика», Н. Новгород).

Проведен анализ следующих показателей:

I_{\max} (в мВ) — максимальное значение интенсивности ХЛ, отражает потенциальную способность исследуемой биологической системы к развитию процесса свободно-радикального окисления (СРО). Чем больше значение показателя I_{\max} , тем выше способность биологической системы к развитию реакций СРО [6].

S (в усл. ед.) — площадь под кривой зависимости интенсивности ХЛ от времени. Этот показатель характеризует суммарную антиоксидантную активность (АОА) за данный отрезок времени: чем меньше S , тем выше уровень АОА [6].

I_{\max}/S позволяет оценить состояние свободно-радикальной системы интегрально, как совокупность оксидантных и антиоксидантных процессов [6].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы «Statgraphics Plus». Данные представлены в виде $M \pm m$ (σ), где M — среднее арифметическое, m — среднее квадратичное отклонение, σ — дисперсия. Множественное сравнение групп проводилось с использованием показателя дисперсионного анализа F и Multiple range теста. Методы множественного сравнения применяли после того, как с помощью дисперсионного анализа отвергнута нулевая гипотеза. Различия между

группами считались достоверными, если для рассчитанного показателя F значение вероятности было меньше 0,05, а также если в Multiple range тесте коэффициент межгруппового различия был больше значения предела.

Результаты и обсуждение. Анализ параметров ХЛ слюны в разные периоды БА и у здоровых детей (табл. 1) показал, что в периоде обострения отмечается высокодостоверное повышение значений I_{\max} (в 2,2 раза, $F=53,14$, $p=0,0001$) и S (в 3,4 раза, $F=38,95$, $p=0,0001$). В периоде ремиссии выявлено высокодостоверное снижение этих показателей (I_{\max} — в 3,6 раза, $F=53,14$, $p=0,0001$; S — в 2,2 раза, $F=38,95$, $p=0,0001$) по сравнению с контролем. Значение показателя I_{\max}/S достоверно снижено по отношению к контролю как в периоде обострения (на 37%), так и в периоде ремиссии (на 62%) ($F=16,97$, $p=0,0001$).

При исследовании зависимости ХЛ-параметров слюны от степени тяжести БА установлено, что в периоде обострения БА (табл. 2) по мере утяжеления заболевания отмечается высокодостоверное прогрессирующее повышение значения I_{\max} (в 1,8 раза по сравнению с контролем — при средней степени тяжести, в 3,4 раза — при тяжелой форме БА, $F=10,04$, $p=0,0002$). У детей с легкой формой заболевания значение I_{\max} не отличается от контроля. Кроме того, по мере утяжеления заболевания (в том же периоде) отмечается высокодостоверное прогрессирующее повышение значения S (в 1,5 раза по отношению к контролю — при легкой степени тяжести, в 2,6 раза — при средней степени тяжести, в 5,5 раза — при тяжелой степени, $F=8,77$, $p=0,0005$). Значение I_{\max}/S по мере утяжеления заболевания имеет тенденцию к прогрессирующему снижению (снижается на 30% по отношению к контролю — при легкой степени тяжести, на 37% — при средней степени тяжести и на 40% — при тяжелой форме заболевания, $F=0,43$, $p=0,65$).

В периоде ремиссии БА (табл. 3) значения показателей I_{\max} и S значительно снижены (по отношению к контролю) при всех степенях тяжести заболевания (I_{\max} — в 3–6 раз, S в 1,6–3,6 раза). При этом показатель I_{\max} имеет достоверные различия при разных степенях тяжести (снижено в 6 раз при легкой степени тяжести, в 2,8 раза — при средней степени тяжести, в 5,7 раза — при тяжелой форме заболевания), а S таких достоверных различий практически не имеет. Значение I_{\max}/S по мере утяжеления БА имеет тенденцию к прогрессирующему снижению (снижено на 56% — у детей с легкой степе-

Таблица 1

Показатели ХЛ слюны в зависимости от периода БА

	I _{max}			S			I _{max} /S		
	Ремиссия (n=90)	Обострение (n=55)	Контроль (n=21)	Ремиссия (n=90)	Обострение (n=55)	Контроль (n=21)	Ремиссия (n=90)	Обострение (n=55)	Контроль (n=21)
M±m (σ)	0,39±0,16 (0,52)	3,14±0,21 (2,59)	1,42±0,35 (0,82)	7,77±3,56 (10,92)	58,31±4,56 (56,59)	17,15±7,37 (11,13)	0,055±0,005 (0,020)	0,065±0,003 (0,026)	0,089±0,003 (0,037)
Дисперсионный анализ при множественном сравнении групп									
F; p	F=53,14; p=0,0001			F=38,95; p=0,0001			F=16,97; p=0,0001		
Коэффициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test *									
Ремиссия — контроль	1,029 (0,747)			9,37 (16,16)			0,034 (0,012)		
Обострение — контроль	1,728 (0,791)			41,16 (17,11)			0,024 (0,013)		
Ремиссия — обострение	2,757 (0,528)			50,53 (11,42)			0,011 (0,008)		

* — различия достоверны, если коэффициент межгруппового различия больше предела.

Таблица 2

Показатели ХЛ слюны в зависимости от степени тяжести в периоде обострения БА

	I _{max}			S			I _{max} /S		
	Легкая БА (n=12)	Средняя БА (n=24)	Тяжелая БА (n=19)	Легкая БА (n=12)	Средняя БА (n=24)	Тяжелая БА (n=19)	Легкая БА (n=12)	Средняя БА (n=24)	Тяжелая БА (n=19)
M±m (σ)	1,49±0,56 (0,81)	2,57±0,40 (1,64)	4,92±0,45 (3,26)	26,47±14,40 (17,19)	44,45±10,18 (30,29)	95,91±11,44 (78,01)	0,068±0,007 (0,027)	0,065±0,005 (0,021)	0,06±0,006 (0,025)
Дисперсионный анализ при множественном сравнении групп									
F; p	F=10,04; p=0,0002			F=8,77; p=0,0005			F=0,43; p=0,65		
Коэффициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test *									
Легкая БА — средняя БА	1,08 (1,58)			17,97 (35,38)			0,003 (0,017)		
Легкая БА — тяжелая БА	3,43 (1,65)			69,44 (36,90)			0,008 (0,018)		
Средняя БА — тяжелая БА	2,35 (1,37)			51,47 (30,73)			0,005 (0,015)		

* — различия достоверны, если коэффициент межгруппового различия больше предела.

Показатели ХЛ слюны в зависимости от степени тяжести в периоде ремиссии БА

	I max				S				I max/S	
	Легкая БА (n=21)	Средняя БА (n=48)	Тяжелая БА (n=21)	Легкая БА (n=21)	Средняя БА (n=48)	Тяжелая БА (n=21)	Легкая БА (n=21)	Средняя БА (n=48)	Тяжелая БА (n=21)	Средняя БА (n=48)
M±m (σ)	0,23±0,11 (0,25)	0,52±0,07 (0,64)	0,25±0,11 (0,27)	4,69±2,34 (5,03)	10,27±1,55 (13,67)	5,14±2,34 (5,85)	0,057±0,004 (0,021)	0,056±0,003 (0,021)	0,05±0,004 (0,016)	0,056±0,003 (0,021)
F; p	F=3,57; p=0,032									
Легкая БА — средняя БА	F=2,81; p=0,065									
Легкая БА — тяжелая БА	F=0,79; p=0,46									
Средняя БА — тяжелая БА	0,0009 (0,010)									
	0,0068 (0,012)									
	0,0059 (0,010)									

Дисперсионный анализ при множественном сравнении групп

F=3,57; p=0,032

F=2,81; p=0,065

F=0,79; p=0,46

Коэффициент межгруппового различия и предел (в скобках) по Multiple Range Test *

Легкая БА — средняя БА
0,29 (0,26)

5,58 (5,57)

Легкая БА — тяжелая БА
0,02 (0,31)

0,44 (6,57)

Средняя БА — тяжелая БА
0,27 (0,26)

5,14 (5,57)

* — различия достоверны, если коэффициент межгруппового различия больше предела.

нию заболевания, на 58% — со средней степенью тяжести, на 78% — с заболеванием тяжелой степени, $F=0,79$, $p=0,46$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ХЛ-параметры оксидативного стресса, определяемые в слюне у больных БА детей, различаются значительно и высокодостоверно — в разные периоды и менее значительно и с меньшей степенью достоверности — при различных степенях тяжести заболевания.

В периоде обострения БА отмечается значительное повышение, а в периоде ремиссии — значительное снижение по сравнению с контролем общего уровня СРО. Уровень АОА снижается как в периоде обострения, так и в периоде ремиссии заболевания, причем более значительно — в периоде ремиссии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на повышение СРО в периоде обострения и снижение — в периоде ремиссии БА [9–13], а также на снижение при этом заболевании АОА в любом периоде [12, 14, 15].

Можно предположить, что выраженное снижение уровня АОА в периоде ремиссии наблюдается в результате уменьшения концентрации антиоксидантных компонентов, наступающего вслед за периодом обострения.

В периоде обострения, которое сопровождается оксидативным стрессом, АОА сохраняется на определенном минимальном уровне в результате напряженной работы антиоксидантной системы, противодействующей оксидативному стрессу, усиление действия которой происходит за счет использования имеющихся резервов антиоксидантных веществ (ферментативных и неферментативных) [16, 17]. В периоде ремиссии, при стихании аллергического воспаления, напряжение системы АОА, противодействующее оксидативному стрессу, спадает. При этом суммарная концентрация антиоксидантов в системе становится минимальной.

Общий уровень СРО в период ремиссии БА также значительно снижается в сравнении с контролем, что можно объяснить снижением концентрации (в результате израсходования) не только антиоксидантных, но и прооксидантных компонентов.

Установленная зависимость ХЛ-показателей слюны от степени тяжести БА также согласуется с данными литературы [13]. В периоде обострения по мере нарастания тяжести БА отмечается повышение общего уровня СРО и тенденция к прогрессирующему снижению уровня АОА.

В периоде ремиссии БА вследствие израсходования прооксидантных веществ наблюдается значительное снижение общего уровня СРО при любой степени тяжести БА. И (как и в периоде обострения) наблюдается тенденция к прогрессирующему снижению по мере утяжеления заболевания АОА.

На основании полученных результатов можно заключить, что у детей с тяжелой формой БА имеется наиболее выраженное и глубокое истощение концентрации антиоксидантов по сравнению с детьми, больными легкой и среднетяжелой формой заболевания.

Заключение. Хемилюминесцентные параметры оксидативного стресса, определяемые в слюне у больных бронхиальной астмой детей, существенно зависят от периода заболевания, и — менее значительно — от степени тяжести. Эти параметры могут применяться в диагностических целях для достоверного установления периода заболевания и, как вспомогательный метод, для предположительного суждения о степени тяжести БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Под ред. А.Г. Чучалина М: Изд-во «Атмосфера»; 2002; 160 с.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики. Национальная программа. РМЖ. Приложение. 1998; т.6, 48 с.
3. Conference canadienne de consensus sur l'asthme Resume des recommandations. Pierre Ernst MD MSc FRCPC, president, Comité sur l'asthme, société Canadienne de thorologie, J. Mark Fitzgerald MB FRCPC, president, Groupe de travail sur l'asthme chez l'adulte, Sheldon Spier MD FRCPC, president, Groupe de travail sur l'asthme chez l'enfant. Canadian Respiratory Journal 1996; 3(2): 101–114.
4. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ХОБЛ. М: НИИ пульмонологии МЗ РФ; 1998.
5. Журавлев А.И. Спонтанная биофлуоресценция животных тканей. В кн.: Биохимическая флуоресценция. Под ред. А.И. Журавлева. М: Наука; 1983; с. 3–30.
6. Кузьмина Е.И., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах. В кн.: Биохимия и биофизика микроорганизмов. Межвузовский сборник. Горький; 1983; с. 179–183.
7. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Окислительный стресс при воспалении. Успехи современной биологии 1997; 117(2): 155–171.
8. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Новые представления о функции слюнных желез в организме. Н. Новгород; 1994; 96 с.
9. Boljevic S., Kogan A.H., Gracev S.V., Jelisejeva S.V., Daniljak I.G. Carbon dioxide inhibits the generation of active forms of oxygen in human and animal cells and the significance of the phenomenon in biology and medicine. Vojnosanit Pregl 1996; 53(4): 261–274.
10. Болевич С., Коган А.Х., Даниляк И.Г. Значение антиоксидантного взаимодействия CO_2 и тромбоцитов в патогенезе астмы. Пульмонология 1996; 4: 65–71.
11. Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой. Тер арх 1992; 3: 54–57.
12. Болевич С. Свободнорадикальные кислородные и липидные процессы и возможность их коррекции у больных бронхиальной астмой. Дис. ... канд. мед. наук. М; 1991.
13. Кубышева Н.И. Состояние свободнорадикального окисления, функционального состояния иммунной системы организма и их взаимосвязь при воспалении на примере бронхиальной астмы. Дис. ... канд. мед. наук. Н.Новгород; 2000.
14. Абдусаламов А.Б., Шафер А.М. Эффективность мембраностабилизирующей терапии при бронхиальной астме. Тер арх 1994; 3: 32–35.
15. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб; 1996; 464 с.
16. Аматуни В.Г., Захарян А.К. Воздействие физической нагрузки на процессы перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой. Вopr мед хим 1991; 37(2): 63–66.
17. Гурьянова Е.М. Психо-вегетативные особенности и некоторые параметры окислительного стресса у детей, больных бронхиальной астмой. Педиатрия 2000; 14:25–30.

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

© В.Г. Сейидов, А.Я. Фисун, В.В. Евсюков,
В.К. Семенцов, И.В. Любчук, С.Е. Бобырев,
Э.В. Арутюнов, 2006 г.

УДК 616.12—089.844—089.168.1—06

Поступила 8.06.2006 г.

*В.Г. СЕЙИДОВ, А.Я. ФИСУН, В.В. ЕВСЮКОВ,
В.К. СЕМЕНЦОВ, И.В. ЛЮБЧУК, С.Е. БОБЫРЕВ, Э.В. АРУТЮНОВ*
*Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва;
Владивостокский государственный медицинский университет;
Военно-морской клинический госпиталь ТОФ, Владивосток;
Государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань*

РАННИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

.....
При исследовании 1078 пациентов после коронарного шунтирования установлены наиболее частые осложнения раннего послеоперационного периода и показаны пути их снижения.
.....

.....
The more frequent complications of an early postoperative period are established at an investigation of 1087 patients after a coronary shunting and the ways of their decrease are demonstrated.
.....

Операции прямой реваскуляризации миокарда, как метод лечения ИБС, были и остаются методом выбора при многососудистых поражениях коронарного русла. По данным ВОЗ (1998), научно обоснованная минимальная потребность в операциях коронарного шунтирования (КШ) составляет 500 операций на 1 млн населения в год [1]. В настоящее время в мире ежегодно выполняется около 350 тыс. операций КШ (примерно 60 операций на 1 млн населения). Это в 8,3 раза меньше необходимых потребностей [2].

Бесспорно, операции КШ не лишены недостатков. Искусственное кровообращение (ИК) оказывает неблагоприятное воздействие: активация комплемента с развитием системных воспалительных реакций, нарушение функции тромбоцитов, разрушение макрофагальной системы, микроэмболизация [2, 3]. Продольная стернотомия

нарушает каркасную функцию грудной клетки и может привести к увеличению сроков реабилитации и развитию медиастинита [4]. Но несмотря на указанные недостатки, для больных с многососудистыми поражениями коронарного русла операции КШ в условиях ИК являются методом выбора, позволяющим провести максимальную реваскуляризацию коронарного русла.

Наиболее частым и грозным осложнением в послеоперационном периоде является острая сердечно-сосудистая недостаточность. Причинами ее могут быть исходная миокардиальная недостаточность, травматические повреждения структур сердца, проводящей системы сердца, травматизация коронарных сосудов, острая гипоксия. В годы становления коронарной хирургии частота острой сердечно-сосудистой недостаточности колебалась от 23 до 60% [4]. В после-

дние годы частота этого грозного осложнения уменьшилась и составляет 8–35% [5].

Не менее опасным осложнением КШ является периоперационный инфаркт миокарда (ИМ) [6], который часто протекает со стертым болевым синдромом, сердечной недостаточностью, упорной гипотонией. Частота этого осложнения при КШ, по различным данным, колеблется от 3 до 27%, в зависимости от методов диагностики, отбора пациентов, анестезиологической и хирургической техники или способа защиты миокарда [7]. У пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии уровень периоперационного инфаркта составляет от 3 до 19,6% [8]. По данным Р.Н. Лебедевой и соавт. [9], периоперационный ИМ в 44% случаев осложняется острой сердечной недостаточностью, в 32% — кардиогенным шоком и в 33% — внезапной остановкой сердца. Со стороны легких наиболее частым осложнением является плевральный выпот, пневмонии и ателектазы [10].

Ряд исследователей обращают внимание на связь между величиной фракции выброса и частотой развития осложнений [11]. Так, при ее значении более 50% осложнения наблюдаются редко, при значениях от 36 до 50% частота осложнений может возрасти до 20%, а при 36% и ниже — их частота увеличивается до 50% [12].

Цель исследования — изучить ранние послеоперационные осложнения после коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Проанализированы ранние послеоперационные осложнения у 1078 пациентов, которым в период с 1989 по 2005 гг. выполнено коронарное шунтирование в центральных лечебных учреждениях Вооруженных Сил РФ в условиях холодной медикаментозной кардиopleгии и искусственного кровообращения с использованием микрохирургической техники. Все пациенты были мужчины. Средний возраст $55,2 \pm 12,4$ года. 38,9% пациентов в прошлом перенесли ИМ, осложненный у 6% развитием хронической аневризмы сердца. Артериальная гипертензия выявлена у 40,7% больных, сахарный диабет — у 21,7%, ожирение — у 46%, атеросклеротическое поражение церебральных и периферических артерий — у 6,9%. До оперативного лечения сердечная недостаточность наблюдалась у 67% пациентов (II ФК — 19,4%, III ФК — 38,2%, IV ФК — 9,4%). Нарушения ритма отмечались у 52,2% больных. Артериальная гипертензия I—III степени наблюдалась у 40,7% пациентов. Сахарным диабетом

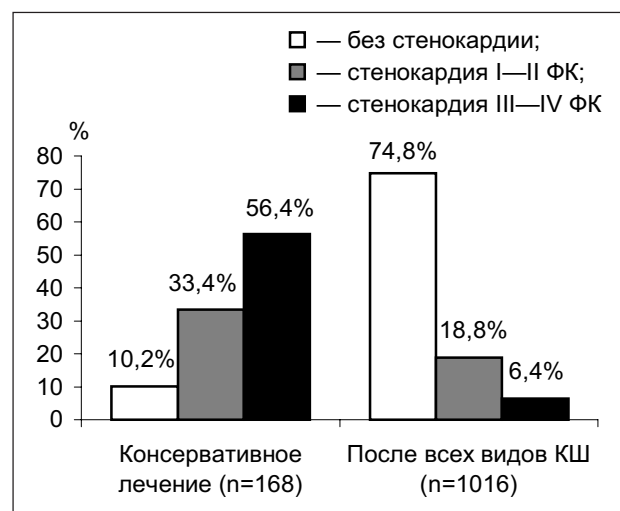
2-го типа страдали 21,7% больных и у половины из них он сочетался с ожирением.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Выживаемость больных оценивали по методу Каплана—Мейера. Все статистические расчеты выполнены с помощью пакета статистического анализа Analysis ToolPak-VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel 2000.

Результаты исследования. До коронарного шунтирования пациенты имели в основном III—IV ФК стенокардии — 74,2% и были статистически сопоставимы по этому показателю стенокардии и сопутствующим заболеваниям с группой больных, получавших только консервативное лечение — 168 человек. I—II ФК стенокардии наблюдался у 20,2% больных, без приступов стенокардии было всего 5,6%.

Через 1 мес после КШ у подавляющего большинства больных отсутствовали симптомы стенокардии — 74,8%, стенокардия I—II ФК наблюдалась у 18,8%, III—IV ФК — у 6,4%. Достоверных различий в рецидиве стенокардии в зависимости от вида применяемого анастомоза не выявлено ($p > 0,05$). В группе больных с консервативной терапией на стационарном этапе лечения большая часть больных имела стенокардию высокого ФК; ангинозные боли полностью прекратились лишь у 10,2% пациентов (см. рисунок).

Особенностью госпитального периода после КШ является наличие у пациентов ряда спе-



Клинические проявления ИБС через 1 мес стационарного лечения

цифических осложнений. Одним из наиболее грозных осложнений является периоперационный ИМ. Если он развивается в ближайшие сутки после операции, то протекает с атипичным болевым синдромом на фоне болей в области послеоперационной раны и применения обезболивающих препаратов. Поэтому, когда у оперируемых появляются боли в груди, необъяснимые другими причинами, нарушения ритма, прогрессируют сердечная недостаточность, гипотония, не связанная с гиповолемией, необходимо исключить развитие ИМ. По нашим данным, в первые 7 дней после операции крупноочаговый ИМ (с Q-зубцом) развился у 16 пациентов (1,5%). В 3 случаях ИМ осложнился кардиогенным шоком. У 4 больных (0,4%) на 7-е сутки диагностирован мелкоочаговый (без Q-зубца) ИМ. Во всех этих наблюдениях под влиянием лечения наступило клиническое улучшение.

Достаточно частым осложнением раннего послеоперационного периода являлась острая сердечная недостаточность (ОСН). Она наблюдалась у 290 пациентов (26,9%). Как правило, она встречалась у пациентов, ранее перенесших ИМ — 113 случаев (39,0%), а также у лиц с предшествующей сердечной недостаточностью — 158 случаев (54,6%). Особенно часто встречалась ОСН, если исходное снижение фракции выброса было связано не столько с ишемической дисфункцией миокарда, сколько с выраженными рубцовыми изменениями его — 91 (31,3%). Кроме того, причинами ОСН при КШ может быть неадекватная реваскуляризация миокарда, угнетение функции миокарда в результате искусственного кровообращения и операционной травмы. При лечении средние суточные дозы добутамина и допамина составляли $5,7 \pm 2,9$ и $4,3 \pm 1,6$ мкг/кг/мин соответственно. Продолжительность лечения была $4,9 \pm 2,1$ дня. При склонности к гиперволемии и повышению АД проводили инфузии вазодилаторов, использовали петлевые диуретики.

При II классе тяжести ОСН разрешить ее удалось у всех больных введением добутамина. Его преимущество обусловлено тем, что увеличение сократимости миокарда достигается преимущественно стимуляцией бета-1-адренорецепторов. В силу этого положительные инотропные эффекты добутамина существенно более выражены, чем хронотропные, опосредованные стимуляцией альфа-адренорецепторов. Важно, что добутамин практически не повышает потребность миокарда в кислороде, если вводится с умеренной (не вызывающей увеличения ЧСС) скоростью [10]. Другой особенностью добутами-

на является то, что он действует непосредственно на рецепторы, в отличие от допамина, который воздействует на альфа- и бета-адренорецепторы как непосредственно, так и через освобождение норадреналина, прямым предшественником которого он является. Положительное инотропное действие добутамина проявляется улучшением сократимости желудочков сердца, что сопровождается снижением давления в предсердиях, сосудах малого круга кровообращения и центрального венозного давления. Эти свойства добутамина позволяют применять его как монотерапию у больных с левожелудочковой недостаточностью II класса тяжести, когда преднагрузка повышена и давление в легочной артерии превышает 18 мм рт. ст.

Медикаментозное лечение больных с III классом ОСН (104 больных) было комбинированным. Инфузии добутамина сочетали с малыми дозами петлевых диуретиков — 76 больных (73,1%). Сочетание инфузий добутамина и вазодилаторов использовалось у 28 пациентов (26,9%). Наиболее сложную задачу представляло лечение больных с IV классом ОСН, у которых левожелудочковая недостаточность сопровождалась гипотонией. В этих случаях применялось сочетанное введение добутамина и допамина. При повышении систолического АД до 95–100 мм рт. ст. подключали инфузию нитроглицерина при тщательном контроле за гемодинамикой. При стабилизации АД при продолжающемся отеке легких назначали петлевые диуретики. Из 44 больных с IV классом ОСН умерли 10 пациентов (22,7%) от прогрессирования сердечной недостаточности.

В 29 наблюдениях (10%) причиной ОСН были тахикардии. В этих случаях первоочередной задачей было восстановление сердечного ритма парентеральным введением бета-адреноблокаторов или амиодарона. У 16 больных (55,2%) правильный ритм восстановлен электроимпульсной терапией. Всего в раннем послеоперационном периоде выявлено 320 случаев (29,7%) нарушений сердечного ритма. Впервые возникшая послеоперационная фибрилляция предсердий наблюдалась у 206 пациентов (19,1%). Пик ее возникновения приходился на 2–4-й послеоперационный день. В эти сроки пароксизмы фибрилляции предсердий развились у 118 больных (57,3%). Для восстановления синусового ритма использовались амиодарон и бета-адреноблокаторы. Кардиоверсия проводилась 83 больным (40,3%). При проведении ее в первые часы от начала мерцания предсердий ан-

тикоагулянты не использовали. В случае фибрилляции предсердий, продолжающейся 24 ч, назначали гепарин внутривенно; если мерцательная аритмия продолжалась более 2 сут, то перед восстановлением ритма в течение 3 нед применяли варфарин при достижении целевого уровня гипокоагуляции — международного нормализованного отношения в пределах 2,0–3,0.

Желудочковые нарушения ритма встречались у 114 больных (10,6%). Они развивались на $3,4 \pm 1,2$ -е сутки после операции. Все желудочковые аритмии в послеоперационном периоде следует рассматривать как потенциально опасные, так как они свидетельствуют об органическом поражении сердца. В то же время при монотропных редких желудочковых экстрасистолах — у 34 пациентов (29,8%) ограничивались только наблюдением. В течение 2–3 дней они исчезали без специального лечения. При частой и парной желудочковой экстрасистолии — у 65 больных (57,0%) использовали амиодарон, бета-адреноблокаторы, соталол. При желудочковой тахикардии — 12 случаев (10,5%) методом выбора была электроимпульсная терапия с последующим назначением амиодарона. Все лечебные мероприятия проводились под постоянным контролем за электролитами плазмы крови и с их тщательной коррекцией с помощью инфузии поляризующей смеси.

Частым осложнением в раннем послеоперационном периоде был реактивный выпот в серозных полостях — 377 наблюдений (35,0%). При этом в полости перикарда он выявлялся у 209 прооперированных (19,4%) и в 168 случаях (15,6%) сочетался с выпотом в плевральные полости. Всем больным сразу после операции назначались неспецифические противовоспалительные препараты (диклофенак или индометацин). При недостаточной их эффективности в течение недели лечение дополнялось преднизолоном или пролонгированными глюкокортикоидами — дипроспан по 3 мл внутримышечно 1 раз в 7 дней. Курсовая доза — 9–12 мл. С 1997 г. дипроспан вводился всем пациентам со вторых суток после операции. Это позволило сократить количество послеоперационных перикардитов с 51,1% в период с 1989 по 1996 гг. до 23,4% ($p < 0,05$) с 1997 по 2006 гг. При плевральном выпоте более 200 мл и наличии лихорадки осуществлялась эвакуация выпота. Добиться ликвидации выпота в полости перикарда и плевральных полостях удавалось в пределах 2–3 нед у всех больных.

Количество пневмоний в послеоперационном периоде было небольшим — 34 случая

(3,2%). Выздоровление наступало в обычные сроки на фоне антибактериальной терапии.

Церебральные нарушения представляют собой опасные осложнения КШ. Осложнения со стороны центральной нервной системы при КШ обычно разделяются на 2 типа: к первому относятся инсульты, транзиторные ишемические атаки и фатальные нарушения мозгового кровообращения; ко второму — диффузные повреждения, сопровождаемые дезориентацией или обратимым снижением интеллекта. Причинами церебральных расстройств являются гипоксия, метаболические нарушения, эмболии, реже — кровоизлияния. Среди наших больных церебральные нарушения диагностированы в 48 случаях (4,4%). Из них транзиторные ишемические атаки наблюдались в 14 случаях (1,3%). Они развились в первые 3–5 дней после операции, продолжительность их была в пределах нескольких минут. После применения кавинтона (винпоцетина) в течение 2–3 дней с последующим приемом стугерона (циннаризина) наступало восстановление неврологического дефицита. Аналогичное лечение проводилось при острой циркуляторной энцефалопатии — в 21 случае (1,9%), только более длительным применением кавинтона — в течение 10 дней с параллельным назначением стугерона или актовегина, что позволило в течение 2–3 недель добиться желаемого результата. Острые нарушения мозгового кровообращения наблюдались относительно редко — 13 случаев (1,2%), лечились по стандартным методикам.

Медиастинит, по литературным данным, наблюдается у 2% оперируемых и сопровождается смертностью до 25% [2, 6]. Кожный покров играет важную роль в сохранении стерильности, а во время операции значительные области жировой ткани становятся доступными для развития и распространения инфекции. Наличие сахарного диабета повышает вероятность развития послеоперационного медиастинита. Характерные для сахарного диабета нарушения микроциркуляции в сочетании с гипергликемией могут задерживать заживление ран. Внутривенные инфузии инсулина с целью поддержания уровня глюкозы крови на физиологической норме значительно снижают частоту развития глубокой инфекции грудины у больных сахарным диабетом. Наши наблюдения подтверждают связь частоты медиастинита с ожирением и диабетом. Среди 17 больных (1,6%) медиастинитом ожирением страдали 10 человек, 7 пациентов страдали сахарным диабетом и ожирением.

При лечении медиастинита, как правило, использовалось сочетание цефалоспоринов III поколения с амикацином, иногда применялись монотерапия тиенамом и другие комбинации с учетом предполагаемой и выделенной микрофлоры. Благодаря активной антибиотикотерапии удалось достигнуть хороших результатов во всех случаях. В последние годы с профилактической целью применяли антибиотики непосредственно в операционной до разреза кожи с последующим продолжением антибиотикотерапии в течение 5–7 дней после операции. Такая тактика позволила значительно уменьшить частоту медиастинита с 15 (3,4%) в период с 1989 по 1996 гг. до 2 (0,3%) ($p < 0,05$) с 1997 г. Организация работы операционной при строгом соблюдении асептики и антибиотикопрофилактика позволили полностью избежать этого осложнения в течение последних лет.

Летальность в раннем послеоперационном периоде наблюдалась у 46 пациентов (4,3%). При этом отмечается достоверное ($p < 0,05$) ее снижение: с 28 случаев (6,1%) в период с 1989 по 1996 г. до 18 (2,9%) в период с 1997 до 2005 гг.

Заключение. С 1989 по 1996 г. общее количество осложнений в раннем послеоперационном периоде было существенным, с 1997 г. достоверно снизились частота перикардитов, медиастинитов, воспалительных осложнений послеоперационной раны и летальность. Это можно объяснить строгим отбором больных к операции, более тщательной предоперационной подготовкой, накоплением опыта хирургами и реаниматологами, профилактическим введением антибиотиков непосредственно перед операцией и пролонгированных глюкокортикоидов после ее завершения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев Г.М. Операции на коронарных артериях при ишемической болезни сердца без искусственного кровообращения. Кардиология 1998; 8: 4–7.
2. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Аганов А.А., Шатунова И.М. Ранний прогноз трудоспособности у больных ишемической болезнью сердца после операции прямой реваскуляризации миокарда. Кардиология 1990; 5: 37–40.
3. Robbin G. Cohen, James D. Fonger, Mihael J. Mack, Rodnty J. Landreneau. Minimally invasive cardiac surgery. St. Louis, Missouri; 1999.
4. Braunwald E., Kloner R. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982; 66: 1146–1149.
5. Брутов А.Н., Орлов А.А. Роль статинов в лечении и профилактике атеросклероза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 2: 35–37.
6. Соловьев Г.М., Шаенко О.Ю. Актуальные вопросы хирургического лечения ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 4: 76–79.
7. Riggetti A., Crawford M.H. et al. Detection of perioperative myocardial damage after coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1977; 55: 173.
8. Мухеев А.А., Шаенко О.Ю. Прямые реконструктивные операции на стволе левой коронарной артерии при его изолированном поражении у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1995; 9: 49–53.
9. Лебедева Р.Н., Зюляева Т.П., Никифоров Ю.В. Инфаркт миокарда как осложнение операции АКШ, резекции и пластики аневризмы сердца. В кн.: Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии М: Медицина; 1986. С. 207–210.
10. Руксин В.В. Неотложная кардиология. СПб: Невский Диалект; 2000; 503 с.
11. Шумаков В.И. Восстановление функции жизнеспособного миокарда в течение первого года после его реваскуляризации у больных с ишемической кардиомиопатией. Кардиология 1999; 2: 21–25.
12. Bounons E.D., Mark D.B., Pollock B.G. et al. Surgical survival benefits for coronary disease patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1988; 78 (suppl.D.): 151–157.

Н.В. ВЕРТКИНА

Городская клиническая больница №81, Москва

СОВРЕМЕННОЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Показано, что своевременное хирургическое лечение облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей позволит не только предотвратить развитие критической ишемии и в последующем гангрены нижних конечностей, но и снизить финансовые затраты на лечение и реабилитацию пациентов.

It is demonstrated, that a modern surgical treatment of the lower extremity artery obliterating diseases permits to not only prevent a development of a critical ischemia and a further gangrene of the lower extremities, but to decrease the financial expenses on a treatment and rehabilitation of the patients.

Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей являются важной медико-социальной и экономической проблемой, для решения которой требуются не только высокие хирургические технологии и современное фармакологическое лечение, но и совершенствование организации лечебной помощи [1].

Заболеваемость ишемией нижних конечностей достаточно высока. Ежегодная амбулаторная обращаемость по этому поводу составляет 3% в структуре общей заболеваемости сердечно-сосудистой системы [1–4]. Согласно многочисленным эпидемиологическим исследованиям, перемежающаяся хромота встречается у 1,0–5,0% лиц моложе 50 лет [1, 5–8]. Распространенность ее значительно увеличивается с возрастом, достигая 10–14% среди людей 50–70 лет [3, 9].

Частота возникновения симптомов перемежающейся хромоты у первично здоровых субъектов в возрасте 40–60 лет составляет 5,0–8,6 случаев на 1000 человек в год (Bowlin S.J., 1998). Так, в период с 1995 по 1996 гг. в Англии первично диагностирован атеросклероз артерий нижних конечностей у 36000 пациентов. Из них 10600 пациентов перенесли шунтирующую операцию, а 4400 пациентам была выполнена ампутация нижней конечности [2].

Больные с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

представляют собой неблагоприятную группу в отношении основных сердечно-сосудистых факторов риска и в подавляющем большинстве имеют распространенное атеросклеротическое поражение. По данным Н.Г. Степанова, смертность за три года наблюдения составила 19%, за 5 лет наблюдения — 31% [5]. Непосредственной причиной смерти в 48% случаев являлись тромботические осложнения, общая частота тромботических осложнений на протяжении 4,2 лет наблюдения составила 26%.

В настоящее время распределение различных методов лечения больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей выглядит следующим образом: консервативное лечение — 57,9%, не прямые реваскуляризации (ВПСЭ, внутриартериальная катетерная терапия) — 11%, реконструктивные вмешательства — 5,2%, ампутации — 25,7% [1, 7, 10].

Исследование Общества сосудистых хирургов Великобритании и Ирландии выявило, что попытка реваскуляризации предпринимается более чем у половины больных с критической ишемией нижних конечностей. У одной четверти пациентов выполняется первичная большая ампутация, а остальные лечатся консервативно. Наиболее существенными факторами, определяющими возможность сохранения конечности при критической ишемии, оказались результаты ангиографии, распространенность некротического

поражения стопы и пригодность вен для использования в качестве шунта [2].

В последнее время отмечается тенденция к уменьшению госпитальных койко-дней при лечении как начальных стадий (1-я и 2-я степени по классификации А.В. Покровского), так и поздних стадий заболевания. Это отражает современную тенденцию, направленную на уменьшение госпитальных затрат и перенос акцентов в лечении любого контингента больных на амбулаторный этап. Зарегистрировано сокращение среднего пребывания в стационаре каждого пациента с начальными стадиями заболевания в 1,5 раза (с $28,9 \pm 5,4$ до $18,2 \pm 2,3$ дня), а с терминальными — в 1,4 раза (с $31,7 \pm 6,5$ до $21,2 \pm 3,1$ дня).

Встречаемость критической ишемии в структуре госпитальных койко-дней составляет в среднем 61,9%, а длительность одной госпитализации в 1,2 раза выше, чем продолжительность лечения при начальных стадиях заболевания. При этом отмечено ежегодное увеличение количества реконструктивных операций и уменьшение количества высоких ампутаций [3].

В случае применения реконструктивных операций при 2Б степени ишемии через 10 лет наблюдения остаются сохраненными 78,3±6,9% конечностей, при 3–4-й степени — 56,8±6,9% конечностей [9].

Таким образом, уменьшения частоты ампутаций можно добиться только за счет увеличения числа реконструктивных операций. При этом не следует забывать, что позднее применение реконструктивной операции, расширение показаний для ее проведения может не только дискредитировать методику, но и привести к «удорожанию» лечения данного пациента в случае повторных безуспешных реконструкций, закончившихся в результате ампутацией конечности.

В последнее время все большее число медицинских центров начинают использовать мини-инвазивные технологии. В доступной нам литературе удалось встретить неоднократные доказательства экономического преимущества операций с использованием мини-инвазивных технологий перед стандартными хирургическими вмешательствами.

Следует отметить, что только 20,3% оперированных пациентов ежегодно получают стационарное консервативное лечение, необходимое как для контроля за состоянием артериальной системы нижних конечностей, так и для формирования соответствующей терапевтической концепции. В то же время 10-летняя выживаемость пациентов со 2-й степенью ишемии, пролеченных консерва-

тивными методами, составляет 20,5%, при 3–4-й степени — 18,7%. Отдаленная летальность после реконструктивных операций составляет 69,7% через пять лет и 49,1–75% — через 10 лет [9].

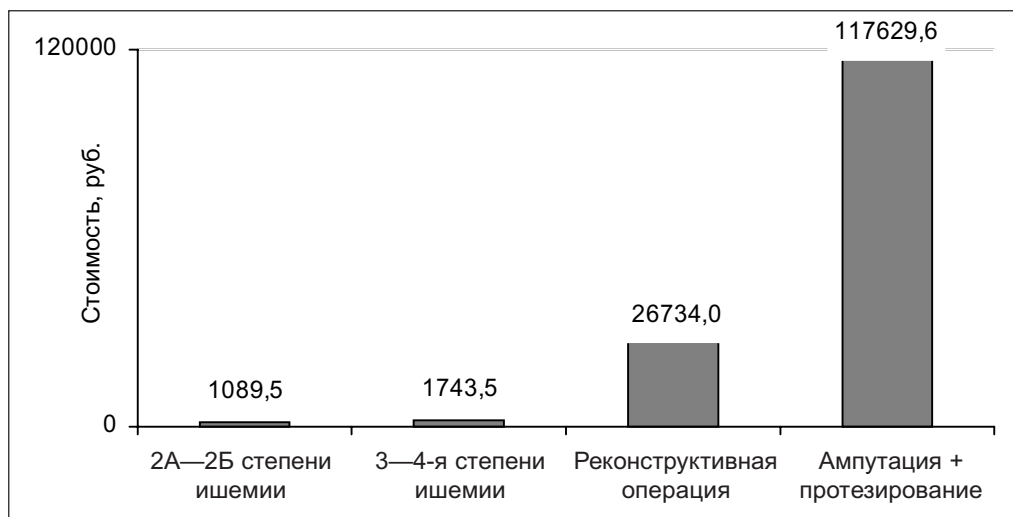
Расчет затрат на лечение больных с артериальной недостаточностью является традиционным аспектом анализа амбулаторной и госпитальной помощи пациентам и способствует решению о более рациональном и целевом вложении средств. Такой расчет существенно влияет не только на экономическую политику учреждения, но и на его лечебную тактику [1].

Средняя стоимость лечения в расчете на один случай хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей составляет 1089,5 рублей. На лечение терминальных стадий ишемии конечностей уходит 62,5% всех выделенных на лечение артериальной патологии средств. Средняя стоимость лечения на один случай критической ишемии превышает этот показатель при начальных стадиях заболевания в 1,6 раза (см. рисунок). Подсчитано, что профилактика развития критической ишемии позволила бы ежегодно экономить в среднем 39023 тыс. руб. из средств ТФОМС [8].

Необходимо отметить, что количество официально выделяемых средств в пределах МЭС на один случай заболевания в среднем значительно меньше прямых расходов на лечение одного больного. Так, расходы на реконструктивную операцию на сосудах нижних конечностей колеблются от 10749 до 26734 руб. в зависимости от вида оперативного вмешательства. Ампутация обходится в 2669 руб., а на последующее протезирование тратится 48382 руб. Таким образом, при однотипных затратах на лекарственную реабилитацию и временные социальные пособия ампутация с последующим восстановлением функции самостоятельного передвижения на ногах обходится в 1,8–4,4 раза дороже реконструктивной операции [1].

По данным других авторов, стоимость госпитальной ампутации составляет 6000 фунтов стерлингов, реконструктивная операция — 5000 фунтов стерлингов. Стоимость ангиопластики составляет 1500 фунтов стерлингов [2].

По данным J.D. Beard, непосредственные ежегодные расходы на здравоохранение по статье «критическая ишемия нижних конечностей» превышают 200 млн. фунтов стерлингов в ценах 1994 г. [2]. Это исследование привело к заключению о том, что в будущем расходы на лечение критической ишемии конечностей будут зависеть в значительной мере от факторов, влияю-



Стоимость лечения больных с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

щих на выполнение ампутации или реконструкции, поскольку стоимость этих операций составляет 50% всех издержек.

Обнаружено, что расходы на оплату неосложненной реконструкции выше, чем на первичную ампутацию, особенно если у больного имеются некрозы, что задерживает его пребывание в стационаре. В свою очередь, затраты на реабилитацию и общественные расходы оказываются много выше на больных, перенесших ампутацию.

Существенной разницы между стоимостью ангиопластики и оперативного вмешательства нет из-за сходных сроков госпитализации. Расходы при первичной ампутации превышают вдвое расходы при успешной реваскуляризации, но неудачные реконструкции, приводящие к вторичной ампутации, очень дороги — в среднем составляют 12927 фунтов стерлингов.

Обосновывая лечение, следует учитывать значительные издержки при неуспехе и стоимость повторных реконструкций для восстановления проходимости протезов.

Европейский Согласительный документ рекомендует: реконструктивные вмешательства следует предпринимать, если существует 25% шансов спасения функционально пригодной конечности пациента, по крайней мере, в течение одного года.

Такая частота безуспешных исходов не может быть оправдана из-за гигантских расходов. Экономически допустимая тактика реконструкций должна предусматривать уровень сохранения конечностей у 75% пациентов в течение 1 года.

Учет проходимости протезов и сохранения конечностей является очень приблизительным

способом оценки результатов. В последнее время все большее распространение находит оценка качества жизни по различным вопросам. Двумя основными составляющими качества жизни считаются инвалидность и недомогание (болезнь), которые могут быть расценены как аналоги подвижности и болевого синдрома при оценке критической ишемии. Качество жизни — это категория, в обобщенном виде характеризующая личностное, экономическое, правовое, социальное, психическое и физическое благополучие человека [5].

Ампутации по сей день остаются серьезной проблемой как для самих пациентов, так и для лечебных учреждений. Они сопровождаются значительным уровнем летальности (16,3%) по сравнению с летальностью при консервативном лечении за аналогичный период (0,48%) и при реконструктивных вмешательствах (1,48%), а также приводят к высокой степени инвалидизации и значительно снижают качество жизни пациентов [9].

Ампутация вызывает в организме человека ряд изменений: снижение толерантности к физической нагрузке, нарушение центральной гемодинамики, нарушение сократительной способности миокарда [5].

Некоторые исследования показали, что менее 1/3 пациентов (по некоторым данным — только каждый пятый пациент) после больших ампутаций способны адекватно передвигаться на протезе. Чаще начинают ходить больные, перенесшие ампутацию ниже колена. Успешная реконструктивная операция может значительно снизить уровень ампутации. Психологическая и

социальная адаптация после ампутации не зависит от уровня ампутации и степени достигнутой подвижности. Продолжительность жизни после ампутации составляет в среднем 25 мес, при этом 68% больных погибают в течение первых двух лет после ампутации [9].

Стоимость лечения, последующей реабилитации пациента, перенесшего высокую ампутацию конечности, крайне высока, при этом не следует забывать об экономическом ущербе государству, утратившему трудоспособного гражданина, требующего в последующем полного государственного обеспечения [7, 11].

Медико-социальная экспертиза пациентов, страдающих облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, устанавливает группу инвалидности пациентов и разрабатывает программу их медико-социальной реабилитации и объем социальной помощи инвалидам. Медико-социальная реабилитация включает медицинскую, профессиональную и социальную реабилитацию, а также технические средства реабилитации, являющиеся составной частью каждого из разделов реабилитации. При этом 100% пациентов нуждаются в медицинской реабилитации, 36,1–43,2% — в профессиональной реабилитации, 100% — в социальной, 59,3–79,4% — в технических средствах реабилитации, а 12,1–15,6% — в обучении «жизненным навыкам». Следует отметить, что реабилитация пациентов с ишемией нижних конечностей значительно дешевле и проще реабилитации пациентов, перенесших ампутацию конечности [6].

Медицинская реабилитация включает в первую очередь своевременное и полное обеспечение пациента современными лекарственными препаратами, при этом лечение облитерирующего атеросклероза 1–2-й степени значительно отличается от терапии в стадии критической ишемии. Современная терапия предусматривает применение следующих средств [3]:

спазмолитиков (папаверин, но-шпа, галидор, вазобрал, мидокалм);

деагрегантов (пентоксифиллин, ксантинола никотинат, тиклид, аспирин, плавикс, курантил, реополиглюкин);

простагландинов (вазапростан, алпростан); антиатеросклеротических препаратов;

препаратов метаболического действия (солкосерил, актовегин, милдронат, даларгин); ангиопротекторов (пармидин, танакан).

Заключение. Только своевременное выполнение реконструктивной операции позволяет предотвратить потерю конечности и, в конечном счете, добиться экономической выгоды как для лечебного учреждения, так и для государства в целом, сохранив работоспособность гражданина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлева Е.П. Значение клинико-эпидемиологического и экономического анализа для организации помощи пациентам с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 4: 15–20.
2. Бизд Дж.Д. Ампутация или реконструкция при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1998; 1: 72–83.
3. Клиническая ангиология. Под ред. А.В. Покровского. М: Медицина; 2004.
4. Максимов А.В., Викторова С.В. Отдаленный прогноз при атеросклерозе аорто-бедренного сегмента без реконструктивной операции. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 3: 35–42.
5. Степанов Н.Г. Качество жизни пациента и ее продолжительность после ампутации. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 4: 13–17.
6. Хирургические болезни гериатрии. Избранные лекции под ред. Б.С. Брискина, С.Н. Пузина, Л.Н. Костюченко. М; 2004.
7. Johanna L. Bosch et al. Cost-effectiveness of percutaneous treatment of iliac artery occlusive disease in the United States. *AJR* 2000; 175: 517–521.
8. Sybolt O. de Vries, Karen Visser, Jelle A. de Vries et al. Intermittent claudication: cost-effectiveness of revascularization versus Exercise Therapy. *Radiology* 2002; 222: 25–36.
9. Комаров А.Л., Панченко Е.Л., Деев А.Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия* 1999; 2: 9–19.
10. Золоев Г.К., Лобыкин Ф.И., Путинцев А.М. и др. Принципы формирования медико-экономических стандартов оказания помощи больным с ишемией конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 4: 122–127.
11. Самородская И.В. Научно обоснованная экономика здравоохранения. *Экономика здравоохранения* 2001; 3: 24–42.

© В.М. Тимербулатов, Ш.А. Зарипов,
А.И. Чепурный, В.И. Никуличева, 2006 г.
УДК 616—005.1—08—07—089.81
Поступила 20.06.2006 г.

*В.М. ТИМЕРБУЛАТОВ, Ш.А. ЗАРИПОВ,
А.И. ЧЕПУРНЫЙ, В.И. НИКУЛИЧЕВА*

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ МИКРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

Показана роль нарушений гемостаза в реконструктивной хирургии, влияние их на качество, прогноз и исходы микрохирургических операций. Обоснован механизм развития этих нарушений, предложены алгоритмы их диагностики и лечения.

A role of the hemostasis disturbances in a reconstructive surgery, their influence on the quality, prognosis and outcomes of the microsurgical operations are demonstrated. A mechanism of the disturbance development is substantiated, the algorithms of their diagnosis and treatment are proposed.

Качество, прогноз и исходы микрохирургических реконструктивных операций во многом зависят от состояния микроциркуляции в пораженной области. Длительное блокирование микроциркуляторного кровообращения приводит к кислородному голоданию и необратимой метаболической перестройке обменных процессов в тканях и к гипоксическому изменению самой ткани [1]. Изменения микроциркуляторного гемостаза и гемостаза в целом являются причиной негативных последствий и в послеоперационном периоде, которые могут свести на нет усилия опытных хирургов. Такие осложнения как отеки, некрозы, блокада микроциркуляции, являются основными факторами, ухудшающими качество и исходы оперативного вмешательства. При длительных хронических процессах в пораженном регионе формируются пространственные нарушения ориентации тканевых клеток, микрососудов, искривление этих структур, их сморщивание, растягивание. Все это постепенно приводит к несоответствию мышечной и кожной массы, нарушению тканевой микроциркуляции [2].

Нарушение тканевой микроциркуляции вызывает гибернацию (засыпание) тканей больного органа, поскольку оставшийся сокращенный кровоток постепенно приводит к тяжелым мета-

болическим изменениям, иногда необратимым. Это состояние гибернации формируется под воздействием длительной гипоперфузии [3]. Длительная гибернация вызывает состояние пост-ишемической «оглушенности». Такая метаболическая дисфункция может сохраняться в пораженном регионе и после операции и при восстановлении кровотока [4].

Ишемизация пораженных частей тела является важной причиной развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в послеоперационный период [2,5–9]. Даже длительное наложение жгута на конечность с целью проведения бескровной реконструктивной операции может вызвать после его снятия турникетный шок из-за реперфузии [4]. После снятия жгута быстрое восстановление кровообращения в ранее ишемизированной зоне может привести к тому, что из нее внезапно поступает в общий кровоток большое количество накопившихся в ишемизированной ткани токсических продуктов гипоксии и тканевого распада, гистамина, тканевого тромбопластина и других патогенных метаболитов. Это может вызвать трансформацию турникетного шока в рикошетный реперфузионный шок [2]. С такой ситуацией может столкнуться хирург при проведении реконструктивной операции,

где используется метод жгутового обескровливания конечности.

Клиническое значение этих состояний обуславливает необходимость ранней диагностики и лечения микроциркуляторных нарушений, в предоперационный и послеоперационный периоды [10, 11].

Ряд исследователей считают, что предотвратить такие осложнения можно с помощью инотропных препаратов, антиоксидантов, средств, стабилизирующих гемостаз, и своевременного проведения реконструктивной операции, чтобы сократить сроки ишемизации тканей и метаболических негативных преобразований в них [3]. Наш опыт микрохирургических реконструктивных операций свидетельствует, что при операциях необходимо строго соблюдать все рекомендации А.Е. Белоусова [10, 11].

При операции на кисти с лучевым лоскутом, проводимой под проводниковой анестезией, нужно тщательно производить подбор лоскута. В лоскут, при необходимости, включается кортикальная пластинка лучевой кости вместе с участком покрывающих ее мышц, сухожилия и мышцы поверхностных сгибателей пальцев и фасциальная пластинка [12, 13]. Важным преимуществом лучевого лоскута является возможность сквозного включения его сосудов в сосуды реципиентного ложа.

При всех других реконструктивных операциях прилагаются усилия, чтобы избежать травмы и дефектов сосудистых анастомозов. Поэтому большое внимание уделяется качеству сосудистых швов, налаживанию гемодинамики в зоне анастомоза и коррекции реологических свойств крови. Для этого проводится точное сопоставление интимы сосудов с использованием шовного материала минимальной толщины. Кроме того, в процессе операции минимизируются повреждения внутренней поверхности сосудов. Чрезвычайно осторожно проводится натяжение сосудов и сохраняется их нормальное питание. Шов выбирается такой, чтобы предупредить искривление продольной оси и сужение сосуда в зоне анастомоза. Сшивание производится строго «конец в конец», с предупреждением попадания адвентиция в просвет сосуда. Иными словами, обязательно принимаются меры, предупреждающие образование турбулентных потоков крови с равновесием показателей притока и оттока крови. Всеми силами нужно избегать значительного механического воздействия на сосуды.

В послеоперационный период уменьшение отека достигается плотным соприкосновением

тканей, дренированием раны и аспирацией раневого содержимого. Нами прилагаются усилия и для предотвращения сдавления сосудов, особенно вен, во избежание нарушений венозного оттока. Этому способствует тщательный подбор размеров лоскута, а также щадящее наложение повязок. Критериями хорошего состояния микроциркуляции служит цвет кожных покровов и скорость капиллярного ответа на прижатие тканей.

Качество и малотравматичная техника таких операций — это важное условие для предупреждения послеоперационных осложнений, поскольку любая операция при самой совершенной технике является высоким фактором риска развития послеоперационных нарушений микроциркуляции и гемостаза в целом. Анализ литературных данных и наш собственный оперативный опыт реконструктивных операций позволяют сформулировать механизм развития нарушений гемостаза при таких оперативных вмешательствах (см. рисунок).

В диагностический алгоритм для оценки состояния микроциркуляторного гемостаза включаются исследования следующих показателей [2, 7, 8, 14–16]:

число тромбоцитов (должно быть не более $200,0 \times 10^9 / \text{л}$);

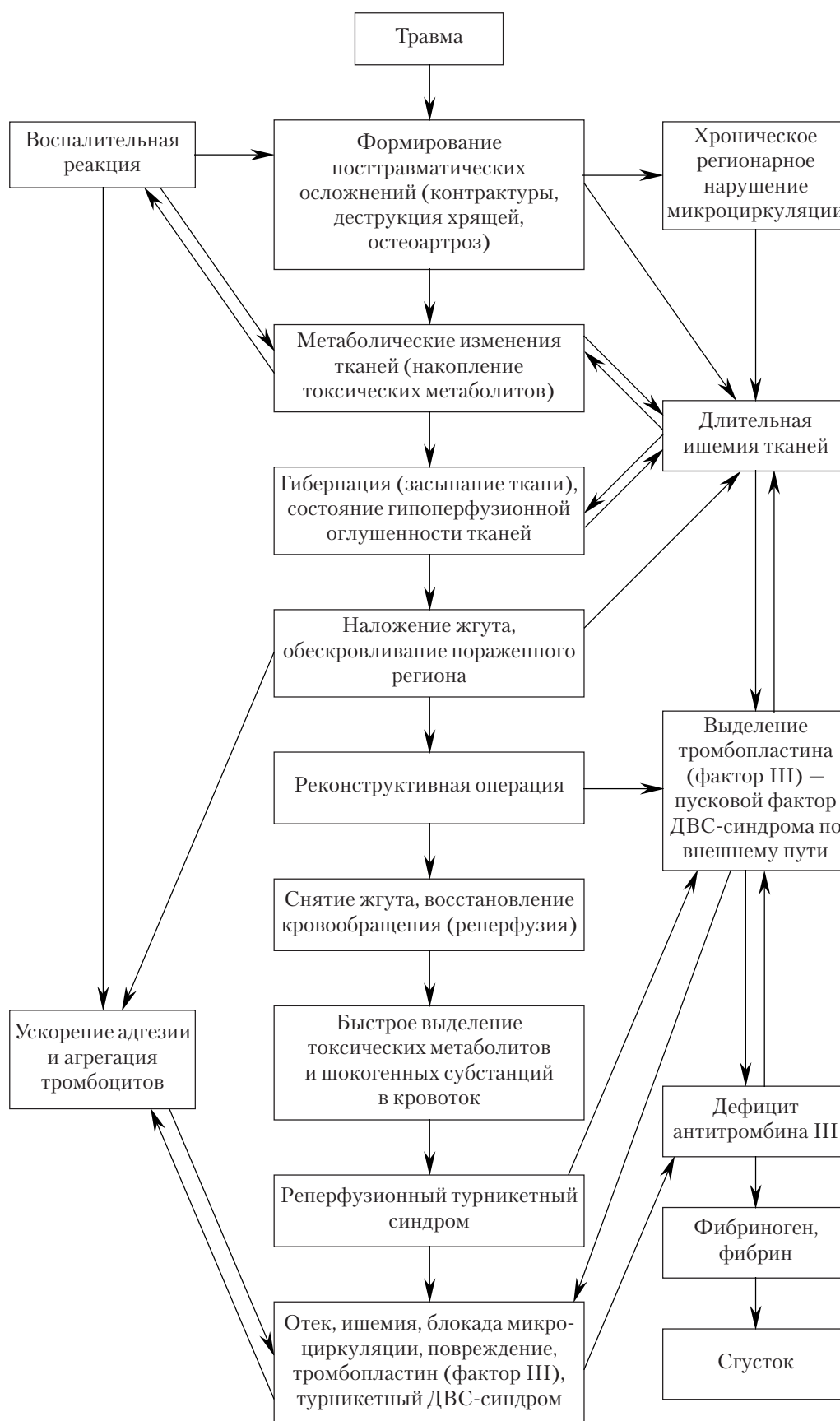
пробы на длительность капиллярного кровотечения (норма по Дукке — 4 мин; по Айви — 8 мин);

время кровотечения (менее 4 мин по Дукке и 8 мин — по Айви), которое указывает на повышение активности тромбоцитарно-микроциркуляторного гемостаза и требует коррекции на этапах предоперационного и послеоперационного ведения больных;

ретракция кровяного сгустка (метод Макферлейна, норма — 45–55%). Степень ретракции выражается индексом, равным отношению объема выделившейся сыворотки к объему взятой крови, повышение активности ретракции свидетельствует о склонности к тромбозам;

время свертываемости крови (по В.Г. Сухоукову — от 2 до 5 мин; по Ли Уайту — 4–10 мин). Укорочение времени свертываемости крови наблюдается при гиперкоагуляции и является грозным фактором риска тромботических осложнений у больных, поскольку время свертывания крови отражает общее состояние гемостаза;

проба на резистентность (ломкость) капилляров — информативная, простая манжеточная проба Кончаловского—Румпеля—Леде. Оценка



Механизм развития нарушений системы гемостаза при реконструктивных микрохирургических операциях

ведется по числу и размеру геморрагий, образовавшихся на внутренней поверхности плеча после 5-минутного сдавливания его манжетой при давлении 90–100 мм рт. ст. Подсчет производится через 5 мин после снятия манжеты. Число петехий более 10 указывает на повышенную ломкость микрососудов.

Названные показатели очень информативны и могут быть определены перед операцией самостоятельно хирургом или лаборантом.

Объем и выбор методов исследования гемостаза определяется профилем лечебно-профилактического учреждения и состоянием больного. Там, где нужны более подробные сведения о состоянии гемостаза, необходимо проводить анализ для его оценки с помощью более сложных технологий в условиях лабораторий:

активированное время рекальцификации (нормальные значения 45–60 с) — этот тест характеризует внутренний путь свертывания крови и его укорочение указывает на повышенную свертываемость крови (гиперкоагуляция);

протромбиновый индекс (норма 90–105%), отражает свертывание крови по внешнему пути. Увеличение этого показателя свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции, он повышается при любых травмах, в том числе и при операции;

фибриноген (по Рутвергу — 2–4 г/л, по Клаусу — 1,8–3,5 г/л) — это белок острой фазы. Повышение его концентрации наблюдается при лихорадке, воспалении, некротических процессах, инфекции и ДВС-синдроме;

растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) — норма $3,5 \times 10^2$ г/л. Образуются в крови при внутрисосудистом свертывании и являются ранним показателем развития ДВС-синдрома;

этаноловый тест (в норме — отрицательный). Положительная реакция указывает о наличии диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

фибриноген Б (β -нафтоловый тест, в норме — отрицательный), свидетельствует о наличии в крови фибрин-мономерных комплексов и о гиперкоагуляции и ДВС-синдроме (по З.С. Баркагану);

фибринолитическая активность (метод М.А. Котовщиковой — норма 11–19%). Удлинение этого индекса уже указывает на замедление растворения сгустка и склонности к тромбообразованию;

агрегация тромбоцитов (норма ристомидин-агрегации — 60–100%, адреналин-агрегации — 45–75%);

адгезия тромбоцитов (норма — 20–50%). Резкое снижение адгезии свидетельствует о неполноценности тромбоцитов, а увеличение указывает на высокую агрегационно-адгезивную способность и склонность к тромбообразованию;

активность комплекса антитромбин III — гепарин (норма — 75–125%). Плазменный кофактор гепарина — антитромбин III — самый важный естественный ингибитор свертывания крови. Отвечает за 85% всей антитромбиновой активности крови. Нейтрализует действие тромбина. Дефицит его ведет к нарушению динамического равновесия в системе гемостаза и развитию гиперкоагуляции. Гепарин работает в ассоциации с ним; Повышение активности наблюдается при воспалении, гепатитах, холестазах, лечении анаболическими гормонами, антикоагулянтами непрямого действия. Снижение активности свидетельствует о состоянии гиперкоагуляции при ДВС крови, в послеоперационном периоде, при шоке, при продолжительном приеме кортикостероидов и интенсивном лечении гепарином.

Одной из основных причин развития тромбозов и блокады микроциркуляции при реконструктивных операциях в послеоперационном периоде является нарушение гемостаза. В местах повреждения сосудистой стенки и блокаде проходимости микрососудов может возникнуть неконтролируемая активация и адгезия тромбоцитов [17]. Она приводит к формированию тромбозов внутри мелких сосудов с окклюзией последних и развитием или усугублением ишемии тканей. По данным ВОЗ (2000), частота тромбозов при различных сосудистых поражениях и смертности от них составляет 52%. Общепринятые нормативные показатели для оценки состояния гемостаза можно объединить в диагностический алгоритм (см. таблицу).

Своевременная современная антитромботическая терапия позволяет действительно влиять не только на восстановление кровообращения в пораженной области, но и на воспалительные и пролиферативные процессы, которые инициируются белками, связанными с тромбоцитами [14–17].

В 2004 г. был опубликован консенсусный документ экспертов Европейского кардиологического общества по применению антитромботических средств у пациентов с васкулярными заболеваниями. Эксперты считают, что до настоящего времени самым востребованным препаратом является ацетилсалициловая кислота

Основные показатели гемостаза для оценки состояния нормокоагуляции, гиперкоагуляции и гипокоагуляции

Тесты	Нормо-коагуляция	Гипер-коагуляция	Гипо-коагуляция
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	180—360	>360	<100
Агрегация тромбоцитов, %:			
с АДФ	45—75	>75	<45
с ристомицином	60—100		<60
Активированное время рекальцификации, с	45—60	<45	>60
Индекс активированного парциального тромбопластинового времени, г/л	0,8—1,1	<0,8	>1,2
Протромбиновый индекс, %	80—105	>105	<80
Тромбиновое время, %	80—110	>110	<80
Фибриноген, г/л	2—4	2—4, >4	<2
Антитромбин-III, %	75—125	<75	>120
Фибринолитическая активность, %	11—19	<11	>20
Ретракция кровяного сгустка, %	40—55	40—55, >55	<40
VIII фактор свертывания, %	50—150	>150	<50
IX фактор свертывания, %	50—150	>150	<50
РФМК, $\times 10^2$ г/л	3,5	>3,5	
Продукт деградации фибриногена		>	
Этаноловый тест	Отр.	+	
β -нафтоловый тест	Отр.	+	

(АСК) и ее комбинации с рядом других средств. Действие АСК основано на необратимом блокировании циклооксигеназы и синтеза тромбоксана A_2 (1-я фаза агрегации). Оптимальными дозами АСК в настоящее время признаны 75—100 мг/сут [18—20].

Следующими препаратами выбора, блокирующими конечный этап агрегации тромбоцитов, являются эптифибатид, тирофибан, абсиксимаб. Их назначают больным с высоким риском развития тромбозов при состояниях гиперкоагуляции.

Препаратом выбора из этой же группы также является новый их представитель — клопидогрел. Это антиагрегант, блокирующий конечный этап агрегации тромбоцитов за счет блокады АДФ-индуцированной активации Пб/IIIa-рецепторов тромбоцитов. Особенно рациональной является комбинация АСК — 75 мг и клопидогрела — 75 мг. Клопидогрел можно принимать и в качестве альтернативы АСК.

Препаратом выбора является и новый антитромботический препарат трифлузал, похожий на АСК и действующий также через циклооксигеназу. Кроме того, он усиливает синтез окиси азота, являющейся мощным релаксирующим средством. Эти свойства трифлузала позволяют снять напряжение микрососудов и улучшить микроциркуляцию.

П.С. Лагута, Е.П. Панченко [19] предложили простую и рациональную антиагрегантную комбинацию, включающую курантил — 400 мг/сут и АСК — 75 мг/сут.

Для лечения периферических артериопатий и окклюзионных поражений можно назначать вессел Дуэ Ф (сулодексид, Италия), который оказывает комплексное влияние на стенки кровеносных сосудов, вязкость, сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гемостаза: свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, пол-

ностью устраняет или ослабляет симптомы, характерные для периферических артериопатий (боль, судороги, ощущение тяжести в конечностях, зябкость, зуд, онемение).

Вессел Дуэ Ф применяется по 600 ЛЕ (1 ампула) 2 раза в сутки внутримышечно или внутривенно на 100–200 мл физиологического раствора в течение 10 дней, с последующим переходом на капсулы — по 2 капсулы (500 ЛЕ) 2 раза в сутки в течение 1–2 мес.

В настоящее время появился новый препарат низкодозовой ацетилсалициловой кислоты — кардиомагнил. Он содержит 75 мг АСК и гидроксида магния (как антацидного компонента, способствующего профилактике и устранению ulcerогенного действия АСК на слизистую оболочку желудка). Гастропротективный эффект кардиомагнила позволяет успешно комбинировать его с клопидогрелем. Стоимость кардиомагнила в 60 раз дешевле клопидогрела [20].

Для снятия гиперкоагуляции можно использовать непрямой антикоагулянт, производное кумарина — варфарин или синкумар в виде монотерапии или в комбинации варфарина — 75 мг/сут с АСК — 75 мг/сут. Это сочетание применяется при высоком риске развития тромботических осложнений [18–22]. В случаях тромботических осложнений при операциях рационально применять низкомолекулярные гепарины, в частности клексан (эноксапарин). Клексан вводится в дозе 1 мг на 1 кг массы тела больного подкожно каждые 12 ч. Лечение продолжается от 2 до 8 дней до стабилизации показателей коагулограммы. Клексан можно назначать и совместно с АСК — по 75 мг 1 раз/сут.

Для профилактики тромбозов клексан назначается по 200 мг (0,2 мл) подкожно 1 раз/день. Препарат можно вводить за 2 ч до операции и дальше продолжать профилактику до тех пор, пока существует риск (в течение 4–7 дней).

Таким образом, выбор препаратов, стабилизирующих гемостаз, зависит от степени и тяжести риска развития нарушений гемостаза и тромбозов.

С целью предупреждения ДВС-синдрома следует избегать продолжительной ишемизации тканей пораженной области (своевременное реконструктивное оперативное вмешательство). При проведении самой операции необходимо стремиться минимизировать травматизацию тканей (для уменьшения высвобождения тромбопластина), а также сократить до минимума длительность наложения жгута на конечность с целью обеск-

ровливания во избежание турникетного шока и ДВС-синдрома [4].

Следует подчеркнуть, что геморрагический синдром может сформироваться и под влиянием бесконтрольного проведения лечения непрямыми антикоагулянтами [21–25].

Главным способом лечения ДВС-синдрома и состояния гипокоагуляции является ежедневная заместительная коррекционная терапия свежемороженой плазмой в сочетании с однократным введением гепарина от 10 до 15 тыс. ед. в сутки [2, 14–16, 22]. Замороженную плазму необходимо применять по 800–1500 мл и более, струйно (температура плазмы — 36–37°C).

Вместо гепарина можно применять низкомолекулярные гепарины (в частности, надропарин) подкожно, по 5000 ед. в сутки.

К трансфузиям эритроцитной массы необходимо относиться с большой осторожностью. Они могут усилить блокаду микроциркуляции и гипоксию тканей. Трансфузии эритроцитной массы возможны только при глубоких анемиях, угрожающих жизни больного [2, 4].

При развитии «турникетного реперфузионного синдрома» показан плазмаферез [2, 9] и введение антипротеаз — контрикала 50–100 тыс. ед. в сутки или сандостатина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еникеев Д.А. Патология сосудистых катастроф. Уфа; 2005; 235 с.
2. Баркаган З.С. Общие сведения о механизмах гемостаза. В кн.: Руководство по гематологии. Т.3. Под ред. А.И. Воробьева. М; 2005; с. 7–148.
3. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. Кардиология 1999; 6: 33–36.
4. Баркаган З.С. Учение о тромбофилиях на современном этапе. Проблемы гематологии и переливания крови 2002; 1: 6–7.
5. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И. Физиология системы гемостаза. М; 1995.
6. Баркаган З.С. Вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома. Вестник интенсивной терапии 1992; 1(1): 11–17.
7. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний с блокадой микроциркуляции в пораженных органах. Проблемы гематологии и переливания крови 2000; 2: 47–52.
8. Баркаган З.С. Уроки ДВС-синдрома: основные за-

- кономерности патогенеза, развития субсиндромов и обоснование однонаправленной контролируемой терапии. В кн.: Проблемы физиологии и патологии системы гемостаза. Труды проблемной комиссии РАМН. Барнаул; 2000; с. 143–147.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Медицина; 2001; 285 с.
 10. Белоусов А.Е. Лоскуты из бассейна лучевой артерии. В кн.: Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. СПб; 1998; с. 188–221.
 11. Белоусов А.Е. Микрохирургия в травматологии. СПб; 1988; 221 с.
 12. Кованова В.В. Операции на конечностях. В кн.: Оперативная хирургия и топографическая анатомия. М; 2001; 407 с.
 13. Foucher G., Van Genechten F., Merle M., Michon S. A Compound radial artery forearm flap in hand surgery: an original modification of the chinese forearm flap. Brit S Plast Surg 1984; 37(2): 139–148.
 14. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М; Медицина; 1998, 526 с.
 15. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М: Ньюдиамед; 1998; 45 с.
 16. Шилов А.М., Святлов И.С., Сандозе И.Д. Антиагреганты — современное состояние вопроса. РМЖ. Кардиология 2003; 11(9): 181.
 17. Owen ch. A.A. History of blood coagulation. Rochester: Mayo Found; 2001; 354 p.
 18. Зяблицкая Н.К., Андреева О.А. Об ошибках в лечении больных острым и хроническим ДВС синдромом. В кн.: Материалы научно-практической конференции. Барнаул; 2002; с. 133–135.
 19. Лагута П.С., Панченко Е.П. Роль антитромботической терапии во вторичной и первичной профилактике ИБС. Сердце 2003; 2(2): 68–71.
 20. Коздоба О.А., Банных М.Е. Место и значение антиагрегационной терапии в профилактике тромботических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Русск мед журнал 2004; 12(9): 863–865.
 21. Tsai H. New development in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathy. J Thromb Haemost 2003; Suppl., July; Abstr. SY 02.
 22. Hirsh J., Dalen J.E., Master F. Oral anticoagulant: Mechanism of action. Clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 2001; 119(Suppl 1): 85–215.
 23. Levine M.N., Raskkoby, Landefeld S., Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001; 119(Suppl 1): 1085–1121 S.
 24. Moake J.L. Thrombotic microangiopathies. Engl S Med 2002; 347: 589–600.
 25. Sadier E. Structure and function. S Thromb Haemost 2003; Suppl., iuly; Abstr. SY 01.

© С.В. Юрьева, Е.Б. Королева, А.А. Востокова,
 К.В. Мазалов, Е.В. Советская, 2006 г.
 УДК 615.2:616.12–005.4
 Поступила 22.06.2006 г.

С.В. ЮРЬЕВА, Е.Б. КОРОЛЕВА, А.А. ВОСТОКОВА,
 К.В. МАЗАЛОВ, Е.В. СОВЕТСКАЯ

Городская клиническая больница №5;
 Военно-медицинский институт ФСБ РФ, Нижний Новгород

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ПРИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЛИПИДОВ КРОВИ

Показана эффективность лечения безболевого ишемии миокарда и гиперлипидемии у пациентов с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются преимущества использования нового препарата класса статинов — розувастатина.

An effectiveness of the painless ischemia of myocardium and hyperlipidemia treatment in patients with a high risk of the fatal cardiovascular complications is demonstrated. The advantages of the statin class new preparation use — a rosuvastatin are discussed.

В связи с высокими показателями смертности кардиологических больных в нашей стране [1] актуальность липидснижающей терапии крайне высока. Доказано, что снижение уровня холестерина (ХС) на каждые 10% снижает смертность от ИБС на 15%, а общую смертность — на 10% [2]. В настоящее время в развитых странах мира статины принимают 80–99% больных ИБС [3]. Однако, несмотря на сравнительно широкое их представительство на фармацевтическом рынке России, далеко не всегда удается достичь целевых уровней липидов крови, прежде всего атерогенных фракций. В то же время по результатам последних исследований и рекомендаций (Adult Treatment Panel III) предложено существенно ужесточить требования к нормальным значениям ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови [2]. Так, в группе высокого риска в отношении развития коронарной смерти в течение ближайших 10 лет (анамнез ИБС: перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная/стабильная стенокардия, реваскуляризации миокарда, иные признаки ишемии миокарда; больные с «эквивалентами ИБС по риску») уровень ХС ЛПНП должен быть ниже 2,6 ммоль/л (<100 мг/дл) [2]. Поэтому на современном этапе значительно возрастают требования к липидснижающим средствам, прежде всего к статинам, которые должны быть фармакодинамически активными, безопасными, с хорошей переносимостью в комбинациях с другими лекарственными препаратами.

В связи с этим представляет интерес проблема выбора препарата для проведения липидснижающей терапии у пациентов с впервые выявленной безболевой ишемией миокарда (БИМ) I типа по классификации P. Cohn [4] и высоким уровнем липидов крови. Эпизоды БИМ обычно диагностируют во время проб с физической нагрузкой (ФН) и при холтеровском мониторировании ЭКГ, а также при плановых регистрациях ЭКГ. Предполагается, что БИМ может отражать нестабильность коронарного атеросклероза (изъязвление бляшек, образование тромба, дисфункция эндотелия), а также явления вазоконстрикции. Такие немые ишемические эпизоды выявляются у 2,5–10% мужчин среднего возраста, не предъявляющих жалоб [5, 6]. Повреждающее действие ишемии на миокард определяется не наличием боли, а выраженностью и продолжительностью нарушения его перфузии. У больных с поражением трех основных коронарных артерий и с БИМ I типа, обнаруженной во время пробы с ФН, риск внезапной смерти по-

вышен в 3 раза по сравнению с риском смерти больных с приступами стенокардии при таком же поражении коронарных артерий. У здоровых лиц к факторам риска возникновения БИМ отнесены пожилой возраст, мужской пол и гиперлипидемия [7, 8]. При этом суммарное время эпизодов БИМ у лиц со значительной гиперхолестеринемией в 2 раза больше, чем у лиц с нормальным его содержанием [9].

Приведем для примера историю болезни пациента З., 54 лет, наблюдающегося в кардиологическом отделении городской клинической больницы №5.

Больной З., 54 лет, обратился к врачу поликлиники по поводу острого респираторного заболевания. Внимательный сбор анамнеза позволил выявить у пациента фактор риска развития ИБС — инфаркт миокарда у отца в возрасте 50 лет. В связи с чем пациенту был исследован липидный спектр крови, выявивший значительное повышение общего ХС — 8,2 ммоль/л и ХС ЛПНП — 6,61 ммоль/л (IIa тип гиперлипидемии). После консультации кардиолога и анализа ЭКГ, которая не показала признаков ИБС, больной был направлен в кардиологическое отделение больницы №5 для проведения эхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и пробы с ФН.

При объективном обследовании состояние пациента оценено как удовлетворительное. Жалоб на боли в области сердца не предъявляет. Индекс массы тела — 25,2 кг/м². Кожные покровы не изменены. Аускультация легких и сердца — без особенностей. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 74 в минуту. АД — 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации — мягкий, безболезненный, печень не увеличена.

Результаты эхоКГ 5.04.2005 г.: полости сердца не расширены. Сократительная способность миокарда не нарушена. Уплотнены стенки аорты и створки аортального клапана. Обнаружена диастолическая дисфункция левого желудочка.

УЗИ сонных артерий (СА): комплекс «интима—медиа» правой СА — 0,9 мм, левой СА — 1,2 мм; справа, в области бифуркации СА, — атеросклеротическая бляшка диаметром 1,6 мм, гемодинамически не значимая.

По данным холтеровского мониторирования 8.04.2005 г. выявлены эпизоды депрессии сегмента ST на 1,8–2,6 мм ниже изолинии общей длительностью 14 мин (табл. 1).

Стресс-эхоКГ 5.04. 2005 г.: при нагрузке мощностью 50 Вт на 3-й минуте выявлена косовосходящая депрессия сегмента ST в отведениях V₃—V₆ на 2 мм ниже изолинии без развития ангинозных болей, сохраняющаяся в течение 5 мин после прекращения нагрузки.

Динамика показателей холтеровского мониторирования ЭКГ

Результаты	8.04. 2005 г.	10.11. 2005 г.
Средняя ЧСС	70 уд./мин	54 уд./мин
Циркадный индекс	1,6	1,2
Общее количество суправентрикулярных нарушений ритма	15 одиночных комплексов	74 одиночных комплекса
Общее количество желудочковых нарушений ритма	136 (127 — одиночных, 3 — парных)	35 одиночных комплексов
Эпизоды депрессии сегмента ST	1,8—2,6 мм общей длительностью 14 мин	Не зарегистрированы

Динамика биохимических показателей крови больного З. на фоне липидснижающей терапии

Показатели	7.04.05 — до начала терапии статинами	8.09.05 — 5 мес терапии симвастатином 10 мг/сут	10.11.05 — 2 мес терапии крестором 10 мг/сут	12.01.06 — 2 мес терапии крестором 20 мг/сут	10.03.06 — 2 мес терапии крестором 30 мг/сут
Общий ХС, ммоль/л	8,2	7,2	6,3	5,8	5,4
ЛПВП, ммоль/л	1,0	0,9	1,0	1,23	1,2
ХС ЛПНП	6,61	5,85	4,84	4,12	3,7
ТГ, ммоль/л	1,3	1,2	1,0	1,0	1,0
АлАТ, ед./л	24	22	30	30	30
АсАТ, ед./л	22	27	27	28	24
Креатинин, мкмоль/л	97	108	105	100	97
Креатинфосфокиназа, ед./л	0,13	0,08	0,08	0,20	0,29

Заключение: проба на ИБС — положительная. Низкая толерантность к ФН. Гипертоническая реакция на нагрузку. Зон гипокинезии не выявлено. Снижение фракции выброса с 67 до 52%. БИМ.

В связи с выявленными признаками БИМ, отягощенной наследственностью по ИБС и атерогенным типом гиперлипидемии больному проведена коронарная ангиография 11.04.2005 г.: правый тип коронарного кровообращения миокарда. В огибающей артерии в среднем сегменте ниже отхождения ветви тупого края выявлен стеноз 2-й степени. В правой коронарной артерии — умеренный, гемодинамически малозначимый концентрический стеноз 1-й степени дистального сегмента (за острым краем сердца). Ангиографические признаки двухсосудистого атеросклеротического поражения коронарного русла.

Рекомендовано: стентирование стеноза огибающей артерии; возможно выполнение ангиопластики (и стентирования?) правой коронарной артерии.

В результате проведенного обследования сформулирован клинический диагноз: ИБС. Безболевая ишемия миокарда. Гиперлипидемия IIa типа. В связи с относительными показаниями к реваскуляризации миокарда (класс/уровень очевидности III/C по рекомендациям АСС/АНА, 2002) больному назначена медикаментозная терапия: тромбо-асс — 100 мг/сут, конкор — 5 мг/сут, симвастатин — 10 мг/сут. Даны рекомендации по изменению образа жизни, диете, контролю липидов крови, разъяснена необходимость контроля липидов крови и печеночных ферментов.

Через 5 мес лечения при проведении очередного контрольного исследования липидов крови отмечалось снижение уровня общего ХС на 12,2%, а ХС ЛПНП — только на 11,4% (табл. 2). Повторная стресс-эхоКГ 8.09.2005 выявила повышение толерантности к ФН, что свидетельствовало об адекватности проводимой терапии, однако признаки БИМ сохранялись (табл. 3). Неудовлетворительные результаты липидснижа-

Динамика толерантности к ФН по данным стресс-эхоКГ

Показатели	5.04.2005 г.	8.09.2005 г.	14.03.2006 г.
Мощность, Вт	50 Вт, 3 мин	100 Вт, 3 мин	125 Вт, 3 мин
Депрессия сегмента ST	Косовосходящая в отведениях V ₃ —V ₆ на 2,0 мм	Косовосходящая в отведениях V ₃ —V ₆ на 1,5—2,0 мм	Косовосходящая в отведениях V ₃ —V ₆ на 0,5—1,0 мм
Заключение	Проба на ИБС положительная. Низкая толерантность к ФН. Гипертоническая реакция на нагрузку. Зон гипокинезии не выявлено. Снижение фракции выброса с 67 до 52%. БИМ	Средняя толерантность к ФН. Гипертоническая реакция на нагрузку. Зон гипокинезии не выявлено. Проводимая терапия адекватна. БИМ	Высокая толерантность к ФН. Гипертоническая реакция на нагрузку. Зон гипокинезии не выявлено. Проводимая терапия адекватна

ющей терапии симвастином у больного с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений явились поводом для решения не повышать дозу симвастина, а назначить более мощный препарат класса статинов — розувастатин (крестор). Он был назначен в стартовой дозе 10 мг/сут. Уже на фоне 2 мес терапии крестором в дозе 10 мг общий ХС снизился на 12,5%, ХС ЛПНП — на 17,3%. Через 6 мес лечения крестором в конечной дозе 30 мг удалось достичь уровня общего ХС 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,7 ммоль/л, повышения ХС ЛПВП — 1,2 ммоль/л.

При проведении контрольного холтеровского мониторинга ЭКГ на фоне лечения крестором эпизодов БИМ не зарегистрировано, отмечалось также уменьшение количества желудочковых экстрасистол со 136 до 35 комплексов (см. табл. 1). Эффективность проводимого лечения подтверждена и данными стресс-эхоКГ: достигнута высокая толерантность к ФН. Хорошие результаты лечения по данным ЭКГ и стресс-эхоКГ могут быть во многом обусловлены и плеотропными эффектами статинов, которые проявляются уже на ранних сроках лечения и способны обеспечить положительное влияние на функцию эндотелия и стабилизацию нестабильных бляшек [10]. Таким образом, использование розувастатина (крестора) позволило добиться значимых клинических и лабораторных результатов лечения, хотя целевые уровни общего ХС и ХС ЛПНП еще не были достигнуты, что связано, по-видимому, с исходно очень высоким их значением. При этом существенного влияния используемых статинов на уровень печеночных трансаминаз и креатинина крови не отмечалось.

Данный клинический пример демонстрирует необходимость своевременного исследования липидов крови у больных с факторами риска

фатальных сердечно-сосудистых осложнений и возможность их эффективного контроля с использованием современного препарата из группы статинов — розувастатина. Розувастатин — новый, полностью синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, основного фермента в процессе синтеза ХС гепатоцитами [3]. Молекулы розувастатина более гидрофильны, чем молекулы большинства других статинов, высокоселективны к мембранам гепатоцитов и оказывают более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие статины. Дополнительная безопасность розувастатина определяется отсутствием взаимодействия с целым рядом лекарственных препаратов, используемых в кардиологической практике, благодаря тому, что он не метаболизируется через изоэнзим 3A4 цитохрома P-450. Более высокую клиническую и экономическую эффективность розувастатина по сравнению с другими известными статинами продемонстрировало и многоцентровое рандомизированное открытое исследование STELLAR. Это исследование включало 2431 пациента, у которых после диетотерапии в течение вводного периода сохранялась гиперхолестеринемия, продолжительность исследования составила 6 нед. Оценка гиполипидемической эффективности всех доз розувастатина (10—40 мг/сут) по сравнению с тремя наиболее часто назначаемыми статинами в США — аторвастатином (10—80 мг/сут), правастатином (10—80 мг/сут) и симвастином (10—40 мг/сут) показала, что стартовая доза розувастатина 10 мг более эффективно снижает уровень ХС ЛПНП, чем 10 и 20 мг аторвастатина, 40 мг симвастина и 40 мг правастатина ($p < 0,0001$). Розувастатин также более

эффективно повышал уровень ЛПВП — максимально на 9,6%, а симвастатин — максимально на 6,8% [11].

В исследовании MERCURY-I (включен 3161 пациент, 2492 из которых продолжили наблюдение в открытой фазе исследования) проводилась оценка достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема разных доз розувастатина после перевода с начальных доз аторвастатина, правастатина, симвастатина [12]. Почти 80% пациентов, перешедших на прием розувастатина в дозе 10 мг/сут, достигли целевого уровня ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л, что было значительно выше, чем при применении аторвастатина. Переносимость и безопасность розувастатина по всему диапазону применяемых доз были хорошими и сравнимыми с переносимостью других препаратов этого класса.

Большой интерес представляет и недавно завершившееся первое крупное исследование, в котором продемонстрировано обратное развитие атеросклеротических изменений по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) на фоне активного лечения статинами — ASTEROID [13]. Это открытое несравнительное исследование со слепой оценкой параметров, по которым оценивали регресс атеросклеротических изменений, включало 507 пациентов с атеросклерозом коронарных артерий, документированным результатами коронарографии. В течение 24 мес все больные получали крестор в дозе 40 мг/сут, динамика атеросклеротических изменений была оценена по данным ВСУЗИ (в статистический анализ были включены результаты ВСУЗИ 349 пациентов). На фоне приема крестора достигнуто уменьшение относительного объема бляшки в оцениваемом сегменте коронарной артерии на 0,79% (медиана) ($p < 0,001$) у 63,3% пациентов. Регресс абсолютного объема бляшки в наиболее пораженном сегменте коронарной артерии протяженностью 10 мм на 9,1% (медиана) ($p < 0,001$) достигнут у 78,1% пациентов. Получено снижение уровня ХС ЛПНП на 53,2% ($p < 0,001$) и повышение ХС ЛПВП на 14,7% ($p < 0,001$). Статистически значимый регресс атеросклеротических изменений коронарных сосудов отмечен во всех подгруппах пациентов: у мужчин и женщин, у пациентов молодого и пожилого возраста, а также в подгруппах, выделенных в зависимости от исходного уровня липидов. Все эти исследования выполнены в рамках крупномасштабного проекта GALAXY — долговременной научной

инициативы компании AstraZeneca по изучению эффективности, безопасности и переносимости розувастатина у больных с различной патологией [14, 15].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганов Р.Г.* Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002; 1: 5—9.
2. *Grundy S.M., Cleeman, Merz C.N.B.* Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulations 2004; 110: 227—239.
3. *Olsson A.G.* Rosuvastatin in dyslipidemia and coronary heart disease. Science Press 2004; 88: 65—77.
4. *Cohn P.F.* Silent myocardial ischemia and infarction; Third Edition, New-York; Markel Decker Inc.; 1993.
5. *Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С., Мартынов А.И., Тополянский А.В., Круглов В.А.* Безболевая ишемия миокарда. М; 1995.
6. *Луцанов В.П., Наумов В.Г.* Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. Сердце 2002; 6: 276—282.
7. *Katzel L.I., Sorokin J.D., Colman E., Goldberg A.P. et al.* Risk factors for exercise-induced silent myocardial ischemia in healthy volunteers. Am J Cardiol 1994; 74: 869—874.
8. *Unsuzueta-Monotoya A., de la Pena E.J., Rubio A.T., Unsuzueta A. et al.* Risk factors related to the occurrence of silent myocardial ischemia in mexicans. Clin Cardiol 2000; 23: 248—252.
9. *Мартынов И.В., Верткин А.Л., Жаров Е.И., Мартынов А.И.* Безболевая ишемия миокарда глазами клинициста. Клиническая медицина 1991; 8: 22—26.
10. *Halcox J.P.J., Deanfield J.E.* Beyond the laboratory clinical implications for statin pleiotropy. Circulation 2004; 109 (suppl II): 1142—1148.
11. *Jones P.H. et al.* for the STELLAR study group. Am J Cardiol 2003; 92: 152—160.
12. *Schuster H. et al.* for the MERCURY I study group. Am Heart J 2004; 147: 705—712.
13. *Nissen S. et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. JAMA 2006; 295(13): 1556—1565.
14. *Сусеков А.В.* Программа клинических исследований GALAXY. Сердце 2005; 4(22): 214—219.
15. *Карпов Ю.А., Сорокин Е.В.* Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом. Кардиология 2005; 8: 4—7.

© О.В. Макаров, З.З. Хашукоева, А.З. Хашукоева,
М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, 2006 г.
УДК 618.15—093/—098
Поступила 11.10.2006 г.

*О.В. МАКАРОВ, З.З. ХАШУКОЕВА, А.З. ХАШУКОЕВА,
М.Д. АРДАТСКАЯ, О.Н. МИНУШКИН*

*Российский государственный медицинский университет;
УНЦ МЦ УДПРФ, Москва*

НОВЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

.....
Описан новый метод оценки состояния микробиоценоза влагалища — определение состава короткоцепочечных жирных кислот.
.....

.....
A new method of the vagina microbiocenosis state assessment — a detection of the brachychain fatty acid composition is described.
.....

Персистирующий бактериальный вагиноз (БВ) является фактором риска для развития эндометрита, сальпингоофорита, восходящего уретрита, неопластических процессов шейки матки, внутриутробной инфекции, преждевременных родов. Существующие методы диагностики не всегда позволяют объективно оценить состояние микробиоценоза влагалища и провести этиотропную терапию [1—6], поэтому в настоящее время идет активный поиск простых, легко воспроизводимых и достаточно информативных тестов для получения требуемых данных.

Для улучшения диагностики и лечения женщин с гинекологической патологией, сопровождающейся БВ, перспективным является изучение состава короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) — метаболитов анаэробных и аэробных популяций индигенной микрофлоры.

К КЖК (фракции С2—С6) относят: уксусную (С2), пропионовую (С3), масляную (С4), изомасляную (изоС4), валериановую (С5), изовалериановую (изоС5), капроновую (С6) и изокапроновую (изоС6) кислоты. Установлено, что каждая отдельная кислота образуется при ферментации субстрата бактериями определенного вида, что позволяет судить о функциональной активности конкретных представителей микрофлоры. Так, уксусную кислоту продуцирует весь пул аэробных и анаэробных представителей микрофлоры. Пропионовая и масляная кислоты являются продуктом жизнедеятельности анаэробных микроорганизмов родов клост-

ридий, бактероидов, фузобактерий и т.д. Изомеры кислот: изомасляная, изовалериановая и изокапроновая — продукты жизнедеятельности аэробных микроорганизмов [2, 7—10].

Способ определения КЖК основан на определении количественного и качественного состава кислот, являющихся метаболитами анаэробных и аэробных популяций индигенной микрофлоры [7, 8].

До настоящего времени в гинекологической практике не проводилось изучения КЖК — метаболитов микрофлоры влагалища как у практически здоровых пациенток в различные возрастные периоды, так и при гинекологической патологии, сопровождающейся дисбиотическими изменениями влагалища, не отработаны критерии оценки терапии и выбора лекарственных средств для улучшения лечения.

В этой связи представляется актуальным изучение состава и спектра низкомолекулярных метаболитов микрофлоры влагалища при гинекологической патологии, сопровождающейся БВ.

Цель исследования — улучшение диагностики и лечения больных с гинекологической патологией, сопровождающейся бактериальным вагинозом.

Материалы и методы. Обследовано 150 женщин, из них — 90 пациенток с гинекологической патологией в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,0 \pm 5,6$ года), которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 49 пациен-

ток с обострением хронического сальпингоофорита, сопровождающимся БВ, во вторую — 41 пациентка с эктопией шейки матки, сопровождающейся БВ. Диагноз у обследованных пациенток был верифицирован на основании результатов комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования.

Контрольная группа представлена 60 здоровыми женщинами в возрасте от 18 до 60 лет, которая была разделена на 3 подгруппы: в 1-ю подгруппу вошли 20 пациенток репродуктивного возраста, во 2-ю — 20 женщин пременопаузального периода и в 3-ю — 20 женщин в постменопаузе.

У всех пациенток в процессе комплексного клинико-лабораторного обследования были исключены хламидийная инфекция, трихомониаз, гонорея, сифилис, вирус простого герпеса, ВИЧ-инфекция.

Проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование, исследование КЖК в вагинальном содержимом.

Пациенты первой группы были обследованы на фоне лечения. В зависимости от варианта терапии данные пациенты были распределены на 2 подгруппы:

1-я подгруппа — 28 человек, получающие на фоне базисной антибактериальной терапии препарат пробиотического ряда биовестин-лакто, вводимый перорально и интравагинально (по 3 мл 1 раз в день per os, 6 мл в виде тампонов интравагинально в течение 2 нед);

2-я подгруппа — 21 пациентка, получавшие на фоне базисной антибактериальной терапии пробиотик ацилакт в виде суппозиторий 2 раза в день в течение 2 нед.

Определение КЖК в вагинальном содержимом проводили методом газожидкостного хроматографического анализа.

В вагинальном содержимом у женщин с гинекологическими заболеваниями были выявлены уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, изокапроновая и капроновая кислоты.

Результаты и обсуждение. При сборе анамнеза для большинства обследованных пациенток с обострением хронического сальпингоофорита и эктопией шейки матки, сопровождавшихся БВ, выявлены следующие особенности: высокая частота инфекционных заболеваний в детском и пубертатном возрасте, высокая частота экстрагенитальной патологии, сочетание нескольких заболеваний, особенно патологии желудочно-кишечного тракта, раннее нача-

ло половой жизни и наличие 3 и более половых партнеров в течение последнего года, длительный прием антибактериальных средств, нерациональное использование методов контрацепции, нарушения специфических функций женского организма (менструальной, репродуктивной), наличие сочетанной гинекологической патологии.

Комплексное обследование пациенток с гинекологической патологией позволило лишь косвенно судить о наличии дисбиотических изменений во влагалище и требовало более углубленного обследования вагинального отделяемого.

Были изучены содержание и профиль КЖК (С2—С4), значения анаэробного индекса (АИ), относительное содержание изокилот (iCn), отношение содержания отдельных изокилот (iCn) к кислотам (Cn) (см. таблицу).

Изучение относительного содержания КЖК у пациенток с гинекологической патологией выявило разнонаправленные значения концентрации кислот по сравнению с данными у практически здоровых женщин репродуктивного периода. Абсолютные концентрации КЖК могут быть выражены следующим рядом: норма > эктопия шейки матки > обострение хронического сальпингоофорита ($0,150 \pm 0,012 > 0,081 \pm 0,010 > 0,045 \pm 0,007$ мг/г) ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы, у пациенток с эктопией шейки матки отмечается значительное изолированное повышение масляной кислоты, снижение содержания изомеров кислот и отклонение значений АИ в область резко отрицательных значений, в группе с обострением хронического сальпингоофорита отмечено повышение уровня уксусной и масляной кислот, изомеров кислот и отклонение значений АИ в область слабо отрицательных значений. Полученные данные свидетельствуют об увеличении активности анаэробных микроорганизмов родов клостридий и фузобактерий при эктопии шейки матки.

Кроме того, изменение уровня масляной кислоты (С4) при эктопии шейки матки может свидетельствовать не только об активности определенных родов микроорганизмов, но и о нарушении дифференцировки и пролиферации эпителиоцитов, регулятором которых является бутират (масляная кислота). В то же время при обострении хронического сальпингоофорита происходит активация как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, обладающей протеолитической активностью.

Была оценена чувствительность и специфичность исследования КЖК в вагинальном содер-

Профили КЖК С2–С4, отношение содержания отдельных изокислот (iCn) к кислотам (Cn) и анаэробные индексы в вагинальном содержимом у пациентов с гинекологическими заболеваниями и у практически здоровых лиц (M±m), ед.

Группы обследованных	Исследуемые параметры					
	Уксусная кислота (C2)	Пропионовая кислота (C3)	Масляная кислота (C4)	Отношение суммы изокислот к кислотам ($\Sigma iCn/\Sigma Cn$)	Изокислоты (iCn) Σ (iC4+iC5+iC6)	АИ (C2–C4)
Контрольная группа (репродуктивный период)	0,681±0,004	0,192±0,003	0,127±0,004	1,026±0,010	0,151±0,004	-0,471±0,010
Эктопия шейки матки	0,637±0,005*	0,160±0,003*	0,201±0,004*	0,557±0,021*	0,044±0,012*	-0,537±0,009*
Обострение хронического сальпингоофорита	0,739±0,005*#	0,119±0,003*#	0,142±0,004*#	1,345±0,029*#	0,008±0,011*#	-0,353±0,009*#

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с показателями контрольной группы; # – $p < 0,05$ при сравнении между подгруппами с патологией.

жимом (с учетом опорных параметров: совокупного изменения профилей С2–С4, отношения изокислот к кислотам, значений АИ) в отношении верификации анаэробно-аэробных популяций микроорганизмов при различной гинекологической патологии. Чувствительность составила 80/90=89%, специфичность – 53/60=88,3%.

Полученные значения специфичности и чувствительности изучения КЖК в оценке аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов показали явное преимущество метода для верификации родовой принадлежности микроорганизмов. Быстрая скорость получения результатов исследования позволяет отнести данный метод к скрининговым и рекомендовать его для массового использования в диагностических целях.

Полученные нами результаты по изучению содержания КЖК в вагинальном содержимом у пациенток с обострением хронического сальпингоофорита и эктопией шейки матки наглядно продемонстрировали выраженные дисбиотические изменения, что обосновало необходимость проведения патогенетической терапии.

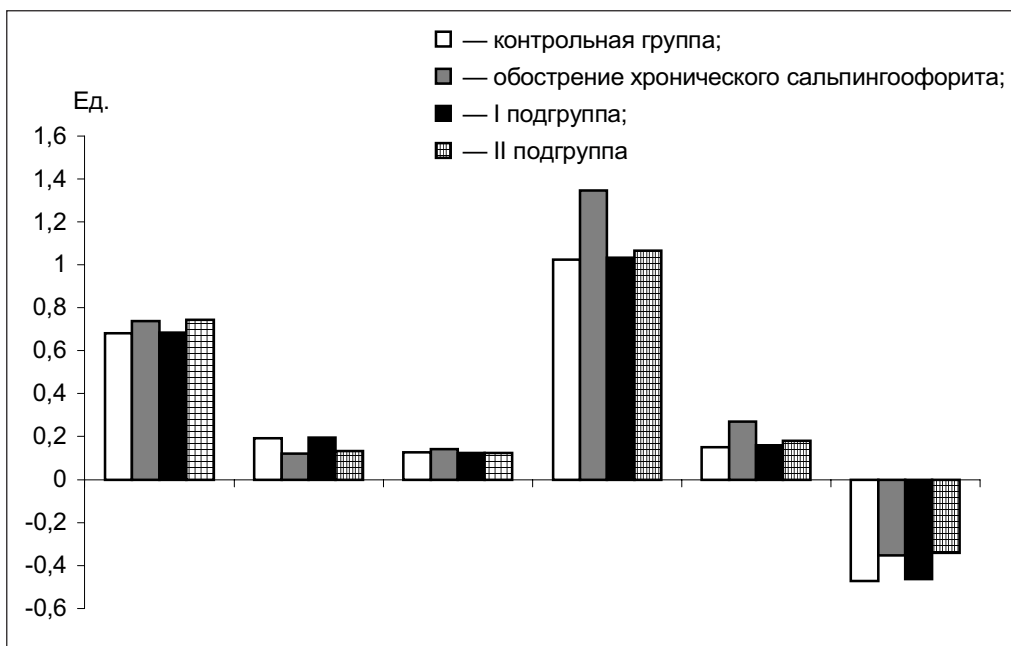
В зависимости от схемы лечения 49 пациенток с обострением хронического сальпингоофорита, сопровождающимся БВ, были разделены на 2 подгруппы. В I подгруппу вошли 21 пациентка, получавшие клиндамицина гидрохлорид 300 мг перорально 2 раза в день – 7 дней и в сочетании с биовестин-лакто в дозе 3 мл перорально и 6 мл интравагинально (суточная

доза 9 мл) – 12 дней. II подгруппа представлена 28 пациентками, получавшими метронидазол по 500 мг перорально 2 раза в день – 7 дней и эубиотик ацилакт по 2 суппозитория в день – 7–10 дней.

Изучение профилей С2–С4, АИ, отдельных изокислот, отношения изокислот к кислотам в вагинальном содержимом после лечения у пациенток I подгруппы выявило нормализацию повышенной суммарной абсолютной концентрации кислот, профилей КЖК при одновременном снижении содержания изокислот и отношения изокислот к кислотам с неразветвленной цепью (см. рисунок).

Полученные данные свидетельствуют о восстановлении у пациенток микробиоценоза влагалища, выраженного в увеличении активности облигатной флоры (бифидо-, лактобактерий), снижении активности факультативных и условно-патогенных микроорганизмов – представителей анаэробных и аэробных микроорганизмов.

Восстановление микробиоценоза у пациенток I подгруппы обусловлено не только действием клиндамицина, воздействующего как на аэробную, так и на анаэробную флору, но и эффектом пробиотика биовестин-лакто, содержащего живые микроорганизмы – симбионты человека: бифидо- и лактобактерии, которые находятся в живой, биологически активной форме и оказывают свое благотворное воздействие сразу после приема препарата в отличие от сухих форм



Профили КЖК С2–С4, содержание отдельных изокидот (iCn), отношение отдельных изокидот (iCn) к кислотам с неразветвленной цепью (Cn) и АИ в вагинальном содержимом у пациенток с обострением хронического сальпингоофорита, сопровождающегося БВ, на фоне лечения

пробиотиков. Кроме того, жидкие пробиотики содержат продукты их жизнедеятельности, полезные для организма человека: незаменимые аминокислоты, органические кислоты, интерферонстимулирующие вещества. Эти два фактора обеспечили высокий терапевтический эффект, продемонстрированный у наших пациенток.

Во II подгруппе после проведенного лечения отмечается тенденция к повышению абсолютной концентрации КЖК, отмечается нарастание доли уксусной кислоты в профиле кислот и достоверное снижение уровня масляной кислоты. Отмечается снижение уровня изокидот и отношение изокидот к кислотам с неразветвленной цепью после лечения. Это объясняется тем, что проведенная комплексная терапия способствует активизации аэробных микроорганизмов, подтверждением чему служит тенденция смещения АИ в менее отрицательную область.

Данный факт можно объяснить тем, что у этой группы пациенток использовался метронидазол, обладающий выраженным действием на сапрофитную условно-патогенную микрофлору, в частности клостридии и фузобактерии, продуцирующей масляную кислоту, но не чувствительный к аэробным микроорганизмам и факультативным анаэробам. Менее выраженный эффект в этой подгруппе может быть объяснен также более низкой активностью пробио-

тика ацилакт, содержащего лиофилизированные культуры бактерий.

Представленные результаты лечения обострения хронического сальпингоофорита, сопровождающегося БВ, свидетельствуют о большей целесообразности назначения схемы, включающей клиндамицин гидрохлорид и пробиотик, содержащий живые культуры бактерий — био-вестин-лакто.

Заключение. Проведенные исследования выявили преимущества определения короткоцепочечных жирных кислот при гинекологической патологии, сопровождающейся бактериальным вагинозом, разработанным нами методом. Он позволяет проводить скрининговую диагностику состояния микробиоценоза влагалища с учетом индигенных анаэробных микроорганизмов, при этом не требуется воспроизводства нативных условий обитания микроорганизмов, что повышает точность исследования и значительно сокращает как время (10–30 мин), так и стоимость исследования.

Определение КЖК в вагинальном содержимом позволяет обосновать индивидуальное назначение лекарственного препарата и может быть использовано в качестве критерия эффективности проводимого лечения у пациенток с гинекологической патологией, сопровождающейся бактериальным вагинозом.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анкирская А.С. Бактериальный вагиноз и состояние микроэкологии влагалища. Ж акуш и гин. Спецвыпуск по материалам Всерос. науч.-практ. конф. ассоциации акушеров-гинекологов «Актуальные вопросы инфекции в акушерстве и гинекологии». Спб; 2001: 77–78.
2. Готтшалк Г. Метаболизм бактерии. Пер с англ. М: МИР; 1982.
3. Кура Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб; 2000; 363 с.
4. Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1997.
5. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Amer J Med 1993; 74(1): 14–22.
6. Hiller S.L., Krohn M.A., Rabe L.K., Klebanoff S.J. et al. The normal vaginal flora, H.O- producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnantwomen. Department of obstet Gynecol Clin Infect Dis 1993; 16(Suppl4): 273–281.
7. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2003.
8. Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Дубинин А.В., и др. Патент РФ «Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С7 методом газожидкостной хроматографии». N 2145511 от 9.04.1999 г.
9. Семенова Э.Э. Короткоцепочечные жирные кислоты толстокишечной микрофлоры у больных неспецифическим язвенным колитом, их значение в формировании клиники и диагностике. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2002.
10. Eiseheubach D.A. History and review of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1993; 169(2 Ptr): 441–445.

© А.Л. Ураков, Н.А. Уракова, П.Ю. Садилова, И.В. Елхов, 2006 г.

УДК 616–002.4:615.032.13–06

Поступила 28.09.2006 г.

А.Л. УРАКОВ, Н.А. УРАКОВА, П.Ю. САДИЛОВА,
И.В. ЕЛХОВ

Государственная медицинская академия, Ижевск

**ПРИМЕНЕНИЕ РАСТВОРА
5% ЦИТРАТА НАТРИЯ
ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ
ПОСТИНЪЕКЦИОННОГО НЕКРОЗА
ПРИ СЛУЧАЙНОМ ПОПАДАНИИ РАСТВОРА
10% КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА МИМО ВЕНЫ**

Моментальная инъекция в подкожно-жировую клетчатку раствора 5% цитрата натрия защищает ее от некроза при инъекции раствора 10% кальция хлорида или 10% натрия хлорида.

An abrupt injection of a sodium citrate 5% solution into a subcutaneous fat protects it from a necrosis at an injection of a calcium chloride 10% solution or a sodium chloride 10% solution.

Внутривенные инъекции раствора 10% кальция хлорида нередко сопровождаются некрозом подкожно-жировой клетчатки из-за случайного

попадания препарата за пределы вены. Несмотря на это, в учреждениях здравоохранения России до сих пор отсутствуют такие нормативно-

технические документы, как «протокол лечения» и «стандарт лечения» данного патологического процесса. Поэтому для предотвращения постинъекционного некроза медицинский персонал вынужден пользоваться рекомендациями частного характера, которые сводятся в основном к локальным инъекциям в область медикаментозного инфильтрата водных растворов 0,9% натрия хлорида, 0,25% новокаина либо 5% цитрата натрия (лимоннокислого натрия) [1, 2]. При этом целесообразность применения растворов натрия хлорида и новокаина сводится к физическому разведению препарата кальция в ткани, а целесообразность применения цитрата натрия — к возможности полного химического связывания ионизированного кальция.

Для уточнения эффективности протекторного действия указанных средств нами проведены исследования динамики развития постинъекционного воспаления кожи и подкожно-жировой клетчатки в опытах на бодрствующих двухмесячных поросятах породы ландрас. Исследуемые растворы в асептических условиях вводились под кожу живота животных с правой или левой стороны. Растворы 0,9% натрия хлорида, 0,25% новокаина, 5% цитрата натрия, а также вода для инъекций вводились в объемах 0,1 и 1 мл до и после инъекций 0,1 мл раствора 10% кальция хлорида или 0,1 мл раствора 10% натрия хлорида. Затем с помощью электротермометра оценивалась динамика общей и локальной (в области медикаментозного инфильтрата) температуры; с помощью визуального наблюдения за окраской цвета кожи в области инъекции определялась динамика изменения цвета и рассасывания мнимого отека тканей либо перехода его в истинно воспалительный отек; с помощью измерения диаметра медикаментозной папулы и ультразвукового исследования области инъекции оценивалась динамика формирования и рассасывания медикаментозного инфильтрата. Наблюдение за состоянием кожи живота после инъекций проводилось непрерывно на протяжении первых 60 мин, а затем ежедневно однократно на протяжении последующих 7 дней.

Установлено, что подкожная инъекция раствора любого лекарственного средства тут же формирует видимое на глаз выпячивание кожи в виде папулы, которая образуется из-за происходящего увеличения объема подкожно-жировой клетчатки. Размер этой папулы напрямую определяется величиной объема вводимой жидкости. Ультразвуковое исследование этого участка позволяет обнаружить медикаментозный

инфильтрат клетчатки в том случае, если раствор лекарственного средства или вода для инъекций вводятся в объеме не менее 1 мл [3].

Инъекции под кожу здоровых участков 0,1 или 1,0 мл воды для инъекций либо растворов 0,9% натрия хлорида, 0,25% новокаина или 5% цитрата натрия приводят к образованию в области инъекций медикаментозных инфильтратов, выпячивающих кожу в виде округлых папул с сохранением физиологической окраски. При инъекции указанных растворов в объеме 0,1 мл папулы первоначально имеют диаметр в пределах 0,6 мм, при инъекции в объеме 1 мл — в пределах 10 мм. Затем медикаментозный инфильтрат рассасывается и во всех случаях исчезает полностью практически бесследно через 12–40 мин после инъекции. При этом после инъекции 0,1 и 1 мл раствора 0,9% натрия хлорида он рассасывается за $12,9 \pm 0,6$ и $16,4 \pm 0,8$ мин соответственно ($p < 0,05$; $n = 5$), после инъекции 0,1 и 1 мл раствора 5% цитрата натрия — за $17,5 \pm 0,07$ и $29,8 \pm 0,9$ мин соответственно ($p < 0,05$; $n = 5$), после инъекции 0,1 и 1 мл воды для инъекции — за $15,7 \pm 0,08$ и $28,8 \pm 1$ мин соответственно ($p < 0,05$; $n = 5$).

После инъекции любого из этих растворов температура кожи в области папулы постепенно возрастает, а затем через 15–40 мин снижается до исходного значения. Наиболее высокие значения гипертермии наблюдаются в период между 10-й и 15-й минутами.

Так, после инъекции раствора 0,9% натрия хлорида максимальное значение гипертермии в области папулы наблюдается через 10 мин после инъекции и сохраняется она не более 5 мин. При этом температура кожи в области инъекции повышается в среднем на $0,2^\circ\text{C}$.

После инъекции воды для инъекции, а также раствора 5% цитрата натрия температура в области папулы повышается более значительно — с $35,8 \pm 0,05$ до $37,4 \pm 0,05^\circ\text{C}$ и $37,7 \pm 0,05^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 5$) соответственно, достигая наибольшего значения через 15 мин после инъекций и постепенно снижаясь в последующем до исходного уровня на протяжении 30–40 мин.

Иными словами, после подкожных инъекций равных объемов различных жидкостей в подкожно-жировой клетчатке образуется медикаментозный инфильтрат, первоначальные размеры которого находятся в прямой зависимости от объема введенной жидкости, а продолжительность последующего рассасывания различна. При этом медикаментозный инфильтрат, образованный изотоническим раствором 0,9% натрия

хлорида, рассасывается быстрее, чем соответствующий инфильтрат, образованный гипер- или гипотоническими растворами, включая воду для инъекций.

Введение под кожу 0,1 мл раствора 10% кальция хлорида или 0,1 мл раствора 10% натрия хлорида ведет к образованию медикаментозного инфильтрата, выпячивающего кожу с физиологической окраской в виде папулы, имеющей первоначально диаметр в пределах 6 мм. Затем медикаментозный инфильтрат постепенно трансформируется в воспалительный и приобретает симптомы истинного асептического воспаления. Так, через 10–15 мин после инъекции того или другого гипертонического раствора кожа над папулой теряет физиологическую окраску, становится сначала ярко-красной, а затем — темно-синюшно-багровой. Температура в области папулы возрастает с $35,8 \pm 0,05$ до $38,6 \pm 0,07^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$; $n = 5$). Температура тела остается без достоверных изменений.

Установлено, что появление синюшно-багрового участка кожи в центре инфильтрата при затянувшемся постинъекционном воспалении во всех случаях предшествует развитию постинъекционного некроза. При этом синюшно-багровый участок кожи имеет округлую форму с четкими границами и узкой ярко-красной каемкой по наружной окружности, а некроз тканей ограничивается в последующем границами этого синюшно-багрового участка.

Оказалось также, что введение антидотов в медикаментозный инфильтрат не всегда позволяет предотвратить некроз. В частности, наибольшая их эффективность выявлена при немедленном применении. Так, моментальные инъекции 1 мл воды для инъекции, раствора 0,9% натрия хлорида, 0,25% новокаина либо 5% цитрата натрия в медикаментозный инфильтрат, возникший после подкожного введения 0,1 мл раствора 10% натрия хлорида, ведут к тому, что инфильтрат рассасывается практически бесследно за 20–30 мин. При этом удается снизить величину осмотической активности гипертонического раствора натрия хлорида с 3282 до 328 мОсм/л воды.

С другой стороны, моментальное введение этих же средств (за исключением цитрата натрия) в медикаментозный инфильтрат, образованный подкожной инъекцией 0,1 мл раствора 10% кальция хлорида, не предотвращает развитие некроза, несмотря на то, что при этом удается снизить концентрацию препарата кальция в тканях с 10 до 1%, а величину его осмотической

активности — с 1300 до 130 мОсм/л воды. В то же время, введение в этот же отрезок времени 1 мл раствора 5% цитрата натрия ведет к тому, что инфильтрат рассасывается за $28,0 \pm 0,5$ мин ($p < 0,05$; $n = 5$) и некроз не возникает.

Оказалось также, что отсроченная инъекция антидота (вода для инъекции как антидот для натрия хлорида и раствор цитрата натрия как антидот для кальция хлорида) до 10 мин снижает эффективность предотвращения постинъекционного некроза, а более 15 мин — эффект полностью отсутствует.

Установленная разница в защите подкожно-жировой клетчатки от «гипернатриевого» и «гиперкальциевого» повреждений путем разведения препаратов в зоне медикаментозного инфильтрата растворами 0,9% натрия хлорида, 0,25% новокаина или водой для инъекции (с одной стороны) и раствором 5% цитрата натрия (с другой стороны) позволяет предположить, что постинъекционный некроз может быть вызван действием следующих принципиально разных повреждающих факторов. Один из них является неспецифическим и носит физико-химический, а именно — гиперосмотический характер. По всей вероятности, этот повреждающий фактор может лежать в основе некротического действия не только раствора 10% натрия хлорида, но и всех иных гиперосмотических (гипертонических, дегидратирующих) лекарственных средств [4]. Как следует из приведенных нами результатов, предотвратить некроз в этом случае удастся за счет инъекции в подкожно-жировую клетчатку воды для инъекции либо иного безопасного раствора лекарственного средства в объеме, превышающем в 10 раз величину объема гипертонического средства в тканях.

Естественно, что при использовании равных объемов данных средств наибольшую гипоосмотическую эффективность проявит то из них, которое само будет иметь наименьшую величину осмотической активности. Проведенные нами исследования показали, что осмотичность воды для инъекции равна нулю, осмотичность раствора 0,25% новокаина находится в диапазоне 16–18 мОсм/л воды, 0,9% натрия хлорида — в диапазоне 280–300 мОсм/л воды, а раствора 5% цитрата натрия — в диапазоне 480–500 мОсм/л воды. Поэтому препаратом выбора для понижения величины осмотического давления в тканях является вода для инъекции.

Другой повреждающий фактор представлен чрезмерной концентрацией ионизированного кальция, патологическая роль которого имеет спе-

цифическую биофизическую природу. Этот повреждающий фактор может лежать в основе некротического действия только тех препаратов, которые содержат чрезмерно высокую концентрацию Ca^{2+} . Часть из них при этом может обладать чрезмерной гиперосмотичностью, как, например, раствор 10% кальция хлорида. В связи с этим после подкожной инъекции раствора 10% кальция хлорида некроз подкожно-жировой клетчатки развивается под действием как неспецифического (гиперосмотического), так и специфического (гиперкальциевого) повреждающих факторов.

Тем не менее, как следует из полученных нами результатов, доминирующую роль в развитии необратимого повреждения и некроза подкожно-жировой клетчатки при введении раствора 10% кальция хлорида играет не гиперосмотичность, а повышенная концентрация Ca^{2+} , поскольку инактивация ионизированного кальция с помощью раствора 5% цитрата натрия предотвращает, а нормализация осмотического давления без инактивации Ca^{2+} путем физического разведения препарата в области медикаментозного инфильтрата с помощью воды для инъекции, раствора 0,9% натрия хлорида или раствора 0,25% новокаина не предотвращает развитие постинъекционного некроза.

Повреждающая роль ионов кальция обусловлена их токсичностью для митохондрий, являющихся основными энергетическими «станциями» аэробных клеток. Это происходит из-за того, что митохондрии во вред себе безудержно захватывают появившиеся «излишки» ионов кальция, набухают и разрываются [5, 6]. При этом возникает разобщение дыхания и окислительно-фосфорилирования, повышается до максимальных значений интенсивность окислительных процессов, а энергия окисления выделяется в виде тепла. Именно поэтому в тканях повышается потребление кислорода и температура.

В связи с этим для устранения повреждающего действия раствора 10% хлорида кальция следует как можно раньше инактивировать кальций. Этой задаче отвечает моментальная инъекция раствора 5% цитрата натрия.

Перед введением этого антидота рекомендуется с помощью ультразвукового исследования определить величину объема раствора кальция

хлорида, образовавшего инфильтрат в подкожно-жировой клетчатке, после чего ввести в область инфильтрата пятикратный объем раствора 5% лимоннокислого натрия, а затем приложить к месту инъекции пузырь со льдом на период не менее 30 мин [2].

Помимо цитрата натрия в роли антидота Ca^{2+} может оказаться, по-нашему мнению, практически любой стандартный солевой раствор, приготовленный для консервации донорской крови и сохраняющий ее текучие свойства за счет связывания ионов кальция, либо раствор, содержащий вещество типа трилона Б (этилендиаминтетраацетата натрия), способное образовывать хелатные (хелатные) соединения с двухвалентными катионами, включая Ca^{2+} .

ЛИТЕРАТУРА

1. Мьельникова И.С. Палатная медицинская сестра. М: Грандь; 1998.
2. Стрелков Н.С., Тетелютина Ф.К., Ураков А.Л. и др. Способ предотвращения постинъекционного некроза: Патент 2277415 РФ. МПК⁷ А 61 К 31/191, А 61 Р 43/00. 2006.
3. Стрелков Н.С., Стрелкова Т.Н., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Садилова П.Ю., Тихомирова М.Ю., Любимова Н.Е. Способ паранефральной инъекции по Н.С. Стрелкову. Патент 2281035 РФ. МПК⁷ А 61 В 8/00, А 61 К 31/245, А 61 Р 23/02, А 61 М 5/158, А 61 М 5/178, А 61 В 17/00. 2006.
4. Ураков А.Л., Коровяков А.П., Корепаева М.В., Кравчук А.П., Уракова Н.А. Постмортальная клинико-фармакологическая оценка влияния инфузионно введенных в стационаре растворов лекарственных средств на процесс прижизненного развития гипотили гиперосмотической комы. Проблемы экспертизы в медицине 2001; 2: 22–24.
5. Ураков А.Л., Тихомирова М.Ю., Уракова Н.А., Садилова П.Ю., Перцева Н.А., Алхазова Р.Т. Способ клинико-фармакологической оценки вероятной роли инфузионно введенных лекарственных средств у больных сахарным диабетом. Вопросы альтернативной медицины 2004; 2: 275–283.
6. Ураков А.Л. Пути фармакологической регуляции метаболизма ишемизированного миокарда и тонуса сосудов. Дис. ... докт. мед. наук. Казань; 1992.

Л.В. БОРОВКОВА, И.Е. ХОЛМОГОРОВА, Е.В. ЧЕЛНОКОВА
Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Представлена современная многоэтапная система лечебных мероприятий (хирургических и консервативных) по преодолению трубно-перитонеального бесплодия.

A modern multistage system of the medical measures (the surgical and conservative ones) on a tuboperitoneal sterility overcoming is presented.

Неблагоприятные демографические показатели в России на протяжении последних 10 лет, характеризующиеся устойчивым отрицательным коэффициентом естественного прироста населения (-0,6% за год), заставляют специалистов обратиться к анализу факторов, влияющих на рождаемость, среди которых ведущее место занимает бесплодный брак (15–17%). Показатели частоты и структуры бесплодного брака в значительной степени отражают не только состояние здоровья населения репродуктивного возраста, но и уровень оказания медицинской помощи [1].

Вопрос о терапии бесплодия в браке решается после комплексного обследования обоих супругов. Поскольку у каждого супруга может быть выявлено несколько причин, вызывающих нарушение репродуктивной функции, то лечение начинают с причины, имеющей первостепенное значение. Вначале устраняют анатомические изменения, затем функциональные [2].

Внедрение в повседневную клиническую практику методов эндоскопического обследования (лапаро- и гистероскопии) позволило объективно проанализировать структуру причин женского бесплодия и определить, что наиболее значимое место в генезе нарушений репродуктивной функции занимает трубно-перитонеальный фактор (37–38%) [1]. Генитальная инфекция рассматривается как наиболее значимая причина возникновения этого фактора. Основными возбудителями инфекций, передаваемых половым путем, являются: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma genitalium*, герпесвирус 2, цитомегаловирус, вирус папилло-

мы человека, *Candida albicans* (*tropicalis*, *glabrata*), *Gardnerella vaginalis*.

Диагностика трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ) — многоэтапная и включает в себя разноплановые исследования: гинекологическое исследование, инфекционный скрининг, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистеросальпингографию (ГСГ), ультразвуковую гистеросальпингоскопию (эхоГСС), кимографическую пертубацию, лапароскопию.

В терапии ТПБ выделяется 5 последовательных этапов.

На первом этапе при выявлении инфекций, передаваемых половым путем, проводят этиотропную терапию с учетом инфекционного агента и последующее контрольное обследование.

На втором этапе проводится коррекция патологических изменений органов малого таза [1]. Основным методом, применяемым на данном этапе, является лапароскопия. С целью восстановления репродуктивной функции производятся различные эндоскопические вмешательства на маточных трубах: сальпингоовариолизис, сальпингостомия, сальпингонеостомия, фимбриолизис, фимбриопластика.

Операция сальпингоовариолизиса, заключающаяся в освобождении маточных труб и яичников от спаечных сращений, была впервые произведена в 1884 г. Полком [3]. Рассечение спаек производят после предварительной коагуляции перитонеальными ножницами или микроножницами. В тех случаях, когда имеются спайки между придатками, кишечником и сальником, производят их рассечение после коагуляции [1].

Сальпингостомия (сальпингонеостомия, сальпингостоматопластика) была предложена в 1881 г. Мартином и Шредером в Германии, Дадли в США и заключалась в создании нового округлого или крестообразного отверстия в абдоминальном (ампулярном) отделе маточной трубы при его заращении. В последующем описано много методик этой операции, основным этапом которых является формирование нового отверстия: в терминальном отделе трубы (терминальная сальпингостомия); на боковой стенке трубы ближе к яичнику (латеральная сальпингостомия); на месте ампутации измененного участка маточной трубы (трансверзальная сальпингостомия). Сальпингоанастомоз заключается в иссечении непроходимого участка маточной трубы в истмическом или ампулярном отделе с последующим восстановлением ее целостности путем наложения анастомоза, соединяющего проходимые дистальный и проксимальный участки трубы [3].

Фимбриолизис производят при фимозе фимбрий. К этому этапу операции приступают после полного высвобождения из спаек маточной трубы и ее фимбриального отдела. Стенку маточной трубы фиксируют атравматическими щипцами в области фимбриального отдела трубы. В просвет трубы в сомкнутом состоянии вводят щипцы с упругими браншами и раскрывают их. В разомкнутом состоянии щипцы извлекают из просвета маточной трубы. Фимбриопластику предпочтительно выполнять подводно [1].

При контроле эффективности оперативного лечения при ТПБ необходимо учитывать длительность заболевания, возраст больной, число оперативных вмешательств, а главное, степень распространенности спаечного процесса.

Неблагоприятное влияние на результаты эндохирургического лечения ТПБ оказывает наличие спаечного процесса III–IV степени в области малого таза. При I–II степени спаечного процесса частота наступления маточной беременности составляет 38,5%, при III–IV степени — 8,8%. Также были подтверждены данные, что продолжительность ТПБ, составляющая к моменту выполнения оперативного вмешательства 5 лет и более, негативно влияет на исходы хирургического лечения. У больных с длительностью ТПБ менее 5 лет частота наступления маточной беременности составляет 40,5%, тогда как у пациенток с большей продолжительностью — лишь 22,5% [4].

Во время лапароскопии для профилактики спайкообразования используются CO₂-лазер, различные клеи, протекторы спайкообразования

[5]. Для профилактики инфекционно-воспалительных реакций в области послеоперационной раны предлагается дополнять лечение местной лазеротерапией, курс которой, как правило, включает 10–12 ежедневных процедур. При этом применяется обработка послеоперационной раны и микроирригатора (если он оставляется) сфокусированным пучком гелиево-неонового лазера или инфракрасным лазером через повязку на ране и в прилегающих областях по сканирующей методике.

Установлено, что у пациенток с ТПБ после хирургической коррекции выявленных изменений значительно (в среднем на 64%) снижено артериальное кровенаполнение в сосудистом бассейне малого таза. Тонус крупных артериальных сосудов не изменен, а тонус средних и особенно мелких сосудов повышен. Эластические свойства артериальных сосудов мелкого и среднего калибров снижены. Капиллярный кровоток нарушен. Венозный отток затруднен. Выявленные гемоциркуляторные расстройства не обусловлены хирургическим вмешательством, но и не устраняются им. Количественные показатели кровенаполнения, эластичности и тонуса сосудов коррелируют со степенью выраженности спаечного процесса в малом тазу [6].

Для уменьшения выраженности посттравматической реакции тканей, связанной с хирургическими манипуляциями, считается полезным использование десенсибилизирующих средств, блокирующих образование простагландинов, — бруфена, ипубруфена, индометацина.

Для растворения отложений фибрина, создающих условия для образования спаек, применяют ферментные препараты — лидазу, гиалуронидазу, трипсин, а в самое последнее время — вобэнзим, флогэнзим.

Для активации обменных процессов в тканях, способствующих их быстрейшему заживлению, и для стимуляции иммунной системы многие авторы рекомендуют использовать био- и иммуностимуляторы различного происхождения — алоэ, ФИБС, стекловидное тело, левомизол, гумизоль, экстракты тимуса и плаценты, вазолин [3].

В раннем послеоперационном периоде проводится раннее восстановительное лечение: антибактериальная, инфузионная, витаминотерапия (ударные дозы аскорбиновой кислоты), физиотерапевтические методы, эфферентные методы лечения, фитотерапия, гирудотерапия.

Третьим этапом в терапии ТПБ является отсроченное восстановительное лечение в виде рас-

сасывающей терапии и гормональной коррекции с учетом данных патоморфологического исследования эндометрия.

К методам восстановительного лечения на современном этапе относятся: ультразвук на низ живота в импульсном режиме (10–15 процедур) и интерференционные токи, электрофорез с гидрокортизоном, электрофорез с лидазой, магнитотерапия и электромагнитная терапия, игло-рефлексотерапия, Су-Джок-терапия, гинекологический массаж.

Ультразвук и интерференционные токи обладают дефибрирующим и болеутоляющим эффектом. Кроме того, интерференционные токи лишены недостатка, присущего ультразвуку, — повышать уровень эстрогенов [1].

Электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) может оказывать нормализующее влияние на гемодинамику и положительно зарекомендовало себя в ряде клинических исследований. Курс воздействий ЭМИ КВЧ, проведенный через 1 мес после хирургического лечения ТПБ, является эффективной восстановительной терапией, которая улучшает гемодинамику в сосудистом бассейне малого таза и способствует повышению результата операции в виде более частого наступления беременности [7].

При лечении пациенток с ТПБ акупунктурным методом с использованием корпоральной акупунктуры, аурикулотерапии и Су-Джок-терапии (с учетом воздействия на очаги инфекции респираторного тракта) беременность наступила в течение года у 47,3% пациенток с жалобами на бесплодие в основной группе, тогда как в группе сравнения не забеременела ни одна женщина с бесплодием в анамнезе [8]. Высокий процент беременностей после акупунктурного воздействия связывают с органо направленными реакциями при дестабилизации местного тканевого равновесия посредством нейрогуморальных и нейрофизиологических связей.

Разработана система реабилитации пациенток с ТПБ после лапароскопической операции, включающая в себя использование нового отечественного препарата эфтидерма и его лекарственной формы эфтиллина-А. Учитывая выраженное противовоспалительное и рассасывающее действие торфяной грязи, используют вытяжку Кизнерской грязи в соединении с эфтидермом. Прокладимость маточных труб к концу курса лечения восстанавливается при раннем начале этапного лечения у 83,6% а в контрольной группе — только у 42,3% [9].

Гинекологический массаж может быть очень эффективным, особенно у больных с фиксированным изменением положения матки и гипоэстрогенией. При гиперэстрогении от этого метода следует воздерживаться [1].

Гормональная коррекция проводится курсом в 3–4 мес с использованием низкодозированных эстраген-гестагеновых препаратов, прогестагенов в циклическом режиме.

На четвертом этапе проводится дополнительное обследование с целью оценки результатов эндоскопических операций (через 2 мес после окончания третьего этапа). При отсутствии положительного эффекта от проведенного лечения и сохраняющемся нарушении проходимости маточных труб у женщин с ТПБ повторное эндоскопическое лечение или физиотерапия бесперспективны. Пациенткам рекомендуется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

При восстановлении проходимости маточных труб и отсутствии овуляторных циклов *пятым этапом* терапии ТПБ является контролируемая индукция овуляции (кломифенцитрат, менопаузальные гонадотропины). Если в результате проведенного лечения беременность не наступила в течение 3 мес, пациентка должна быть направлена на ЭКО [1].

ЭКО на сегодняшний день является ведущим методом преодоления ТПБ. По данным Европейского консорциума по IVF-мониторингу при Европейском сообществе репродукции человека и эмбриологии, частота наступления беременности в программе ЭКО по поводу ТПБ в среднем составляет 28,4% [10]. Применение ЭКО позволяет преодолевать варианты ТПБ, в принципе исключающие успех хирургического лечения, например отсутствие маточных труб или их глубокое двустороннее поражение. Имеются рекомендации по удалению двусторонних гидросальпинксов перед проведением ЭКО [4].

Заключение. На сегодняшний день существующие хирургические и консервативные методы лечения ТПБ недостаточно эффективны, инвазивны, сложны и дорогостоящи. Необходим поиск новых высокоэффективных, неинвазивных и недорогих методов восстановления проходимости маточных труб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая гинекология Клинические лекции. Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.Н. Прилепской. М: МЕДпресс-информ; 2006.

2. Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия. *Акушерство и гинекология* 2002; 2: 56–59.
3. Краснополянская К.В., Штыров С.В., Бугеренко А.Е., Чеченова Ф.К. Хирургическое лечение трубного бесплодия. *Проблемы репродукции* 2000; 4: 25–29.
4. Савельева Г.М., Краснополянская К.В., Штыров С.В., Бугеренко А.Е. Альтернативные методы преодоления трубно-перитонеального бесплодия. *Акушерство и гинекология* 2002; 2: 10–13.
5. Назаренко Т.А., Дурина Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин. *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии* 2004; 6(6): 35–37.
6. Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., Корнеева И.Е. Обоснование и эффективность восстановительного лечения после хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия: гемодинамический аспект. *Акушерство и гинекология* 2003; 1: 33–34.
7. Стругацкий В.М., Силантьева Е.С. Электромагнитное излучение крайне высокой частоты как средство восстановительной терапии после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия. *Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК* 2003; 3: 35–37.
8. Воронцова Г.М., Суслонова Н.В., Яковлева Л.М., Левицкая В.М., Воронцова И.Е. Опыт применения комбинированного метода акупунктуры у больных хроническим сальпингоофоритом с бесплодием. *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии* 2000–2001; 1(1): 64–67.
9. Пименова Л.И., Давтян К.А. Профилактика нарушений репродуктивной функции у женщин после эндоскопических операций на трубах. *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии* 2000–2001; 1(1): 89–93.
10. Корсак В.С., Забелкина О.В., Исакова Э.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. *Проблемы репродукции* 2005; 11(2): 39–42.

© Г.О. Гречканев, Е.В. Гребенкина, 2006 г.

УДК 618.2–059

Поступила 4.11.2006 г.

Г.О. ГРЕЧКАНЕВ, Е.В. ГРЕБЕНКИНА

Нижегородская государственная медицинская академия

ПРИМЕНЕНИЕ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Показано, что у большинства больных раком тела и шейки матки имеет место недостаточность питания легкой и средней степени, которые усугубляются в результате хирургического вмешательства. Установлено позитивное влияние нутритивной поддержки на трофологический и иммунологический статус.

It is demonstrated, that there is an insufficiency of the light and average degree nutrition in a majority of patients with the uterus body and neck cancer, which is intensified as a result of a surgical intervention. A positive influence of a nutritional support on a trophologic and immunologic status is established.

Формирование и прогрессирование злокачественного процесса любой локализации, в том числе рака тела и шейки матки, связаны с изменениями нутритивного статуса больных, ослаблением противоопухолевого иммунитета и нарушением регуляции пролиферативных процессов,

причем системное влияние может опережать признаки органного поражения [1–4]. По современным представлениям, злокачественный опухолевый процесс протекает с гиперметаболической инверсией обмена веществ, поддерживающей прогрессивно нарастающий дефицит энергетических

субстратов, протеинов, отрицательный азотный баланс, что приводит к развитию трофологической недостаточности у 46–88% онкологических больных [5, 6]. Изменения нутритивного статуса, угнетение иммунной системы у пациентов с онкозаболеваниями усугубляются в послеоперационном периоде, а также при развитии побочных эффектов химио- или лучевой терапии. Особенно значимым является влияние хирургического вмешательства, которое вызывает каскад метаболических нарушений, способных значительно ухудшить прогноз и вызвать развитие послеоперационных осложнений [1–3, 5, 6].

Таким образом, у онкогинекологических больных нередко возникает порочный круг, в котором смыкаются нарушения питания, определяемые как заболеванием, так и неблагоприятным воздействием агрессивных методов лечения. При этом клиническая практика большинства лечебных учреждений свидетельствует о явной недооценке фактора питания в курации данной группы пациенток.

Цель исследования — изучить особенности нутритивного и иммунологического статуса больных раком эндометрия и шейки матки, выявить влияние хирургического стресса на трофологическое состояние и иммунитет данной группы пациенток, определить эффективность применения нутритивной поддержки в комплексном лечении онкогинекологических больных.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 82 пациентки в возрасте от 28 до 79 лет (средний возраст — 58,7 года) с диагнозом «рак эндометрия» и «рак шейки матки», подвергшиеся оперативному лечению в объеме экстрафасциальной или расширенной экстирпации матки с придатками.

Основную группу составили 50 больных (34 — раком тела матки и 16 — раком шейки матки), которым в послеоперационном периоде применяли нутритивную поддержку. Нутритивная поддержка заключалась в пероральном использовании одной из стандартных сбалансированных питательных смесей «Нутрикомп Стандарт» или «Нутрикомп Диабет» (при наличии у больных сахарного диабета), начиная с раннего послеоперационного периода (через 12 ч после оперативного вмешательства) и до 10-х послеоперационных суток.

Контрольную группу составили 32 больные (27 — раком эндометрия и 5 — раком шейки матки), которым проводилось оперативное лечение без нутритивной поддержки в послеоперационном периоде.

Всем больным выполнялось полное клиническое обследование в соответствии с общепринятыми стандартами при данной нозологии. Дополнительно оценивали состояние нутритивного статуса с использованием антропометрических и лабораторных показателей, состояние клеточного иммунитета.

В оценке пищевого статуса больных использовались общепринятые антропометрические измерения и расчетные формулы, характеризующие соматический пул белка: индекс массы тела (ИМТ), определяемый как отношение массы тела (в кг) к росту (в м), возведенному в квадрат; окружность плеча (ОП); толщина кожно-жировой складки трицепса (КЖСТ); окружность мышц плеча (ОМП), которая рассчитывается по формуле: $ОМП (см) = ОП (см) - 0,314 \times КЖСТ (мм)$ и оценивается на основании процента отклонения от нормы.

Для лабораторной оценки нутритивного статуса больных использовались показатели, характеризующие висцеральный пул белка: общий белок, альбумин, трансферрин, а также абсолютное число лимфоцитов.

Состояние иммунной системы оценивалось в соответствии с общепринятыми рекомендациями, исследования осуществляли в динамике — до проведения оперативного вмешательства и на 8-е послеоперационные сутки. Кровь для исследования забиралась с 8 до 10 ч утра с учетом циркадных суточных ритмов показателей иммунитета.

Экспрессия поверхностных клеточных антигенов CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16 (натуральные киллеры), CD22 (В-лимфоциты), CD38 (активационные антигены лимфоцитов), CD95 (антигены, опосредующие апоптоз) исследовалась непрямым иммунофлюоресцентным методом. Для иммунофенотипирования клеток применяли панель моноклональных антител (МКА) со следующим набором: LT-3, LT-22, LT-4, LT-8, LT-20, LT-38, LT-95 ф. «Сорбент».

Полученные результаты обрабатывались с использованием статистической программы «STADIA».

Результаты и обсуждение. Анализ клинического течения послеоперационного периода у обследуемых женщин показал, что в основной группе он был гладким в 98% случаев и только у 1 больной имело место послеоперационное гнойно-воспалительное осложнение (ПГВО) — перикюпитит. Необходимо отметить, что эта женщина относилась к группе риска по возникновению ПГВО, так как имела в анамнезе сахарный диа-

бет продолжительностью более 10 лет. В контрольной группе процент ПГВО был значительно выше — 12,5%, причем структура их была следующей: 7,5% — перикюльтит, 5% — нагноение послеоперационной раны. На фоне применения нутритивной поддержки быстрее восстанавливалась функция кишечника, что позволило у 98% больных основной группы отказаться от его стимуляции в послеоперационном периоде (в контрольной группе она проводилась в 100% случаев). Отмечено, что на фоне нутритивной поддержки у онкогинекологических больных на 1–2 дня быстрее нормализуется температура, улучшается самочувствие, восстанавливаются сон и аппетит. Каких-либо побочных действий у сбалансированных питательных смесей «Нутри-

комп Стандарт» или «Нутрикомп Диабет» не отмечено. Препараты хорошо переносятся больными, что обеспечивает высокую комплаентность лечения.

Антропометрические данные (табл. 1) показывают, что практически все больные раком эндометрия и раком шейки матки исходно страдали ожирением различных степеней. При этом у них определялась недостаточность питания легкой и средней степени, о чем свидетельствовали гипопроteinемия, гипоальбуминемия, сниженные показатели трансферрина и абсолютного количества лимфоцитов (табл. 2). У всех обследуемых больных до хирургического вмешательства был сохранен соматический пул белка, при этом у 20 пациенток за последний месяц масса

Таблица 1

Антропометрические показатели больных раком эндометрия и раком шейки матки до и после лечения

Показатели		Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=32)	Норма
ИМТ, кг/м ²	до лечения	31,4±6,2*	30,3±5,62*	18,5—24,9
	после лечения	30,4±4,62	28,3±4,46	
КЖСТ, мм	до лечения	28,5±3,62*	28,1±5,4*	10,8—12,6
	после лечения	28,0±3,4	26,0±3,41	
ОМП, см	до лечения	33,6±2,3*	32,2±6,7*	20,9—23,2
	после лечения	32,2±3,47	30,3±4,76	

* — достоверность различий по сравнению с нормой, p<0,005.

Таблица 2

Показатели лабораторной оценки нутритивного статуса больных раком тела и шейки матки до и после лечения

Показатели		Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=32)	Норма
Общий белок, г/л	до лечения	63,8±1,77	64,0±1,67	65—85
	после лечения	63,7±1,29	61,0±1,87*	
Альбумин, г/л	до лечения	29,0±1,62	28,5±0,88	35—50
	после лечения	28,9±0,63	26,5±0,28*	
Трансферрин, г/л	до лечения	1,81±0,02	1,82±0,03	2—4
	после лечения	1,85±0,07	1,5±0,05*	
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	до лечения	1,07±0,06	1,08±0,05	1,2—3,5
	после лечения	1,1±0,02	1,0±0,02	

* — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием (p<0,005).

Показатели клеточного иммунитета онкологических больных до и после лечения, %

Показатели		Основная группа (n=50)	Контрольная группа (n=32)	Норма
CD3	до лечения	42,4±2,2	41,3±0,62	40—80
	после лечения	52,4±0,62**	38,3±0,46 [#]	
CD4	до лечения	43,5±3,1	46,5±0,76	40—50
	после лечения	43,6±3,4	44,2±3,7	
CD8	до лечения	23,6±2,3	22,9±0,77	15—20
	после лечения	18,5±0,47*	24,3±0,76*	
CD16	до лечения	27,1±1,6 [#]	26,1±1,8 [#]	10—20
	после лечения	22,3±0,8**	26,0±0,87 [#]	
CD22	до лечения	20,3±2,5	18,3±0,47	10—20
	после лечения	27,8±2,8**	15,2±0,33	
CD 95	до лечения	42,2±2,4	41,2±0,34	40—60
	после лечения	40,6±0,31	20,8±1,7** [#]	
CD38	до лечения	43,1±2,31	42,4±1,44	24—40
	после лечения	40,1±2,11	38,5±1,38	

* — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием, $p < 0,001$; ** — достоверность различий по сравнению с исходным состоянием, $p < 0,005$; [#] — достоверность различий по сравнению с нормой, $p < 0,001$.

тела снизилась в среднем на 5,5%. Данное обстоятельство является прогностически неблагоприятным признаком, так как с уменьшением текущего показателя массы тела на 5% за месяц или на 1—2% за неделю связывают снижение показателя выживаемости среди больных различными формами рака [7]. При оценке антропометрических данных на 8-е послеоперационные сутки было отмечено более интенсивное снижение показателей (дальнейшее истощение висцерального пула белка) у контрольной группы по сравнению с основной, что свидетельствует о более значительных изменениях у них трофологического статуса (см. табл. 1). У пациенток основной группы показатели демонстрировали стабильность.

При оценке параметров иммунного статуса в обеих группах пациенток в дооперационном периоде (табл. 3) обращало на себя внимание, что уровень CD3 (Т-лимфоцитов) находился на нижней границе нормы. Несмотря на то, что содержание CD4-клеток у исследуемой группы больных перед оперативным вмешательством находилось в пределах нормы, был отмечен повышенный уровень CD8 (Т-супрессоров). Вероятно, перераспределение в сторону усиления пролиферации и

дифференцировки цитотоксических Т-лимфоцитов связано с «попыткой» стимуляции противоопухолевого иммунитета. Уровни CD22, CD95 до операции находились в пределах нормы. В обеих группах обследованных до операции содержание CD16 в среднем было достоверно повышено, что связано с массивным поступлением антигена в условиях опухолевого роста. Также отмечено повышенное содержание CD38, что отражает мобилизацию резервов иммунной системы онкологических больных.

Повторное, после проведенного оперативного вмешательства, исследование выявило нормализацию показателей иммунологического статуса у больных основной группы и еще больший дисбаланс в иммунной системе у больных контрольной группы (см. табл. 3).

Хирургическое вмешательство с проведением нутритивной поддержки в послеоперационном периоде не только не сопровождалось лимфопенией, а, наоборот, привело к достоверному увеличению общего количества Т-лимфоцитов (CD3-клеток) и В-лимфоцитов (CD22). Последние в результате даже превысили нормативные значения, что можно расценивать как результат

их активации, что является положительным эффектом. Также следует отметить позитивные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов, нормализацию уровня CD8-клеток (Т-супрессоров). Содержание CD16 достоверно снизилось и приблизилось к нормальным показателям, относительное количество CD38, CD95 находилось в пределах нормы.

У контрольной группы больных после операции отмечено дальнейшее повышение уровня Т-супрессоров, играющих существенную роль в активации метастатического процесса. Особенно это неблагоприятно на фоне снижения CD3. Существенного изменения показателей натуральных киллеров не произошло, но отмечена тенденция к снижению Т-хелперов, CD38, CD22, CD95, что подтверждает иммуносупрессивное действие хирургического вмешательства.

Таким образом, комплексное обследование больных раком тела и шейки матки, несмотря на наличие ожирения у большинства пациентов, выявило у них недостаточность питания легкой и средней степени в сочетании с выраженными изменениями в иммунной системе. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной информативности антропометрических исследований и необходимости лабораторной оценки нутритивного статуса для решения вопроса о показаниях к коррекции белково-энергетической недостаточности у больных раком матки. Выяснилось также, что проявления нутритивной недостаточности, дисбаланс в иммунной системе усугубляются в результате хирургического вмешательства, что может привести к развитию осложнений в послеоперационном периоде.

Заключение. Установлено позитивное влияние нутритивной поддержки на трофологический и иммунологический статус, что позволяет считать целесообразным использование сбалансированных питательных смесей «Нутрикомп Стандарт» или «Нутрикомп Диабет» в послеоперационном периоде у больных раком эндометрия и шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Костюченко А.Л., Железный О.Г., Шведов А.К.* Энтeральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск: Изд-во «Интел Тек»; 2001; 208 с.
2. *Лейдерман И.Н. и др.* Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре: стандартный протокол. М; 2002; 32 с.
3. *Маев И.В., Шабуров Р.И., Хенкина Н.А.* Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2003; 3: 101–106.
4. *Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Тамазашвили Т.Ш., Лейдерман И.Н.* Нутритивная поддержка больных в критических состояниях. М: Издат. Дом «М-Вести»; 2002; 320 с.
5. *Лейдерман И.Н.* Нутритивная поддержка — важнейший компонент терапии сопровождения при лечении онкологических больных. М; 2002.
6. *Морозкина Т.С.* Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. Минск: Беларусь; 1989; 191 с.
7. *Шапот В.С., Шелепов В.П.* О взаимосвязях и пусковых механизмах расстройств гомеостаза в опухолевом организме. Архив патологии 1983; XLV(8): 3–12.

В.Г. ФИРСОВА, В.П. ГРАДУСОВ, В.В. ПАРШИКОВ
Городская больница №35, Нижний Новгород

МАЛОИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПОД УЛЬТРАЗВУКОВЫМ КОНТРОЛЕМ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЖИДКОСТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

.....
Освещен опыт выполнения пункционного дренирования под УЗ-контролем при лечении больных с жидкостными образованиями поджелудочной железы.
.....

.....
An experience of a punctional drainage execution under an ultrasonic control at a treatment of patients with the pancreas liquid formations is highlighted.
.....

Различные формы панкреатита в 2,9—8,6% случаев сопровождаются формированием жидкостных образований. Наиболее часто кистообразованием осложняется течение острого деструктивного панкреатита (у 50% пациентов) [1—3]. Цистаденомы и цистаденокарциномы при выявлении жидкостных структур поджелудочной железы составляют около 15% [4].

Большая распространенность жидкостных образований поджелудочной железы, разнообразие механизмов патогенеза, вариантов локализации и отношения к протоковой системе, высокая частота рецидива клинических симптомов после проведенного лечения обуславливают необходимость совершенствования и индивидуализации лечебной тактики в этой группе хирургических больных.

Цель исследования — изучение роли дренирующих вмешательств под ультразвуковым контролем (УЗ-контролем) в лечении больных с жидкостными образованиями поджелудочной железы.

Материалы и методы. В период 2002—2005 гг. в хирургическом отделении Городской больницы №35 Н. Новгорода находились на лечении 36 пациентов с жидкостными образованиями поджелудочной железы. Мужчин было 28, женщин — 8. Возраст составил от 23 до 70 лет. Все больные были госпитализированы по экстренным показаниям с жалобами на боли в животе. Рвота наблюдалась у 23, повышение температуры тела — у 16,

желтуха — у 12 человек. Наличие в анамнезе приступов острого панкреатита отмечено в 19 случаях, желчнокаменной болезни — в 5.

Пациентам проводили общеклиническое исследование крови, определение амилазы мочи, билирубина и глюкозы сыворотки крови, активности аланин- и аспаратаминотрансферазы и другие биохимические исследования. Всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопию, по показаниям — компьютерную и магнитно-резонансную томографию.

Больных с постнекротическими жидкостными образованиями разделили на 2 группы. Основанием для разделения явилась классификация, предложенная Р.Г. Карагюляном [5].

1-ю группу (n=22) составили лица, у которых формирование ограниченного скопления жидкости явилось стадией текущего панкреонекроза. Жидкостные структуры в данном случае представляют собой несформированные псевдокисты и могут рассматриваться как парапанкреатические затеки секрета железы и экссудата или как абсцессы. При УЗИ выявляются анэхогенные структуры неправильной формы с наличием или отсутствием гетерогенных включений, различных размеров с локализацией преимущественно в проекции сальниковой сумки, реже — в других отделах верхнего этажа брюшной полости, в 1 случае — в правой подвздошной ямке.

Во 2-ю группу (n=14) выделили больных, перенесших панкреонекроз более 3 мес назад, а

также пациентов с выявленным в ходе обследования жидкостным образованием в проекции поджелудочной железы. Кистозные образования в этой группе имели сформированные стенки. Ультразвуковая картина была представлена анэхогенными структурами округлой формы со стенками различной толщины. Размеры лоцируемых образований варьировали от 2 до 25 см в диаметре (медиана — 7,8 см; мода — 6,0 см; интерквартильный размах 6,0–9,0 см).

Показаниями к пункционному дренированию жидкостного образования под УЗ-контролем у больных 1-й группы явились:

сохраняющиеся симптомы интоксикации, фебрильная лихорадка несмотря на антибактериальную и дезинтоксикационную терапию;

большой объем жидкостного образования, являющегося причиной стойких болей и угрожающего прорывом в брюшную полость.

Ориентиром в определении объема жидкостного образования как большого служили данные В.Г. Ившина и соавт., Е. Bradley [6, 7], согласно которым постнекротические псевдокисты диаметром более 6 см практически никогда не ликвидируются без хирургического лечения. При визуализации крупных секвестров предпочтение отдавали открытому дренированию, позволяющему выполнить секвестрэктомиию.

Показаниями к пункционному дренированию жидкостных образований у больных 2-й группы служили:

отсутствие положительной клинической и эхоскопической динамики у пациентов, перенесших панкреонекроз более 3 мес назад;

наличие признаков инфицирования кисты;

сдавление соседних органов (в том числе желчевыводящих протоков с развитием механической желтухи);

малая информативность неинвазивных методов оценки взаимоотношения протоковой системы поджелудочной железы и жидкостного образования, при размерах последнего более 2 см в диаметре.

Дренирование жидкостного образования поджелудочной железы выполняли при наличии безопасной траектории пункции под местной или комбинированной анестезией. Использовали методики дренирования под УЗ-контролем по Ившину, стилет-катетером, по Сельдингеру, троакарную. По-

лученную при пункции жидкость исследовали на наличие атипичных клеток и активность амилазы. Лицам с признаками инфицирования кистозного образования устанавливали два катетера различного диаметра для осуществления проточного промывания полости растворами антисептиков. Остальным больным в послеоперационном периоде осуществляли фракционное промывание через дренаж. Фистулографию выполняли не ранее чем через 1 нед от установки дренажа после уменьшения размеров полости. В противном случае требуются большие объемы контраста, при тугом заполнении затрудняется визуализация вирсунгова протока и может наблюдаться подтекание раствора из места прокола стенки кисты, что снижает информативность исследования.

Результаты. В 1-й группе пункционное дренирование под УЗ-контролем осуществлено 11 больным. В 6 случаях оперативное лечение заключалось в первичной секвестрэктомии, дренировании абсцесса сальниковой сумки через лапаротомный или люмботомический доступ. Не оперированы 5 пациентов, при динамическом контроле в ходе консервативного лечения у них отмечена полная ликвидация жидкостного образования в сроки до 2 мес.

У всех больных этой группы отмечено улучшение состояния, снижение температуры тела, уменьшение явлений интоксикации и воспалительных изменений в анализе крови в течение первой недели после пункционного дренирования (рис. 1).

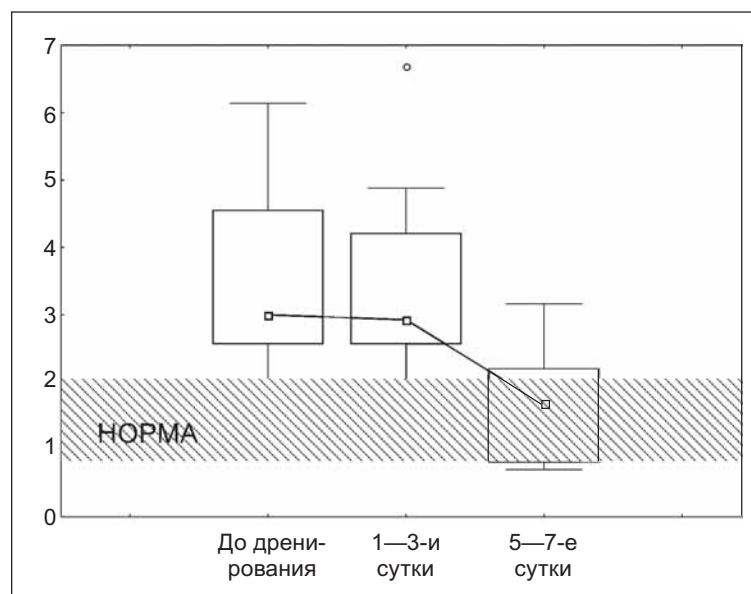


Рис. 1. Лейкоцитарный индекс интоксикации по В.К. Островскому [8] у больных 1-й группы (медиана, интерквартильный размах (25%–75%), диапазон значений)

У 6 из них на фоне положительной клинической и лабораторной динамики, уменьшения количества отделяемого до нескольких миллилитров в сутки дренажи были поэтапно удалены (после перехода с проточного промывания на фракционное). Рентгенологическое исследование (фистулографию) не проводили. Больные выписаны в удовлетворительном состоянии. При контрольных УЗИ в сроки от 2 до 12 мес жидкостные образования в проекции поджелудочной железы не выявлены.

У 4 пациентов к концу второй недели после выполнения пункционного дренирования вновь наблюдали подъем температуры тела, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, по дренажу — гной. Антибактериальная терапия соответственно результатам посева отделяемого по дренажу на микрофлору с определением ее чувствительности к различным препаратам была неэффективной. При УЗИ и фистулографии констатировали наличие полости без существенной тенденции к уменьшению размеров, у 2 больных выявили секвестры. В связи с этим были выполнены открытое дренирование абсцессов и секвестрэктомия из небольших разрезов. У 1 пациента произошла дислокация дренажа на 5-е сутки после дренирования, от повторной пункции он отказался и покинул стационар. Других осложнений пункционного дренирования не наблюдали. Летальных исходов не было.

Активность амилазы в полученной при пункции жидкости у больных 1-й группы варьировала от 32 до 4096 ЕД, причем среди пациентов, для которых пункционное дренирование оказалось окончательным методом оперативного лечения, ни в одном случае не наблюдалось повышения ее активности более 64 ЕД.

Дренирование под УЗИ-контролем во 2-й группе выполнено 11 больным. В 1 случае наложен цистоеюноанастомоз на выключенной по Брауну петле тощей кишки, в 1 — осуществлено наружное дренирование кисты открытым способом и 1 пациент не оперирован при диаметре кисты 2 см.

У 10 из 11 лиц состояние после выполнения пункционного дренирования улучшилось: уменьшились боли, купировались явления острого воспаления и механической желтухи. Для 1 больного с позднее диагностированным раком поджелудочной железы дренирование кистозного образования не изменило клинической ситуации. Осложнения наблюдали в 2 случаях: кровотечение из места прокола стенки кисты и дислокация дренажа в послеоперационном перио-

де, что потребовало экстренной лапаротомии. Летальных исходов не было.

Активность амилазы в полученной при пункции жидкости во 2-й группе варьировала от 8 до 4 млн. ЕД. При фистулографии наличие связи с вирсунговым протоком выявили у 6 из 10 пациентов (1 больному исследование не было проведено из-за дислокации дренажа). У всех больных с контрастированием протоковой системы поджелудочной железы активность амилазы в пункте была более 512 ЕД.

Обсуждение. Образование жидкостных структур сопровождается течением ряда заболеваний поджелудочной железы и имеет различные механизмы патогенеза. При панкреонекрозе формирование ограниченных скоплений жидкости наблюдается у более половины больных [4] и у трети пациентов они рассасываются в ходе консервативного лечения [9, 10]. Как и другие авторы [11, 12], мы придерживаемся мнения о необходимости выполнения дренирования в этой группе пациентов в случае инфицирования формирующейся псевдокисты и прогрессирования гнойного процесса, несмотря на проводимую антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Согласно нашим результатам, малотравматичное вмешательство под УЗИ-контролем у всех больных в данной ситуации привело к клиническому улучшению в течение первой недели после дренирования, а для 6 из 11 пациентов явилось окончательным методом оперативного лечения. У 4 больных появление вновь гнойного отделяемого, усугубление интоксикации к концу второй недели после установки дренажа связываем с формированием секвестров. В этом случае необходима секвестрэктомия, которая может быть выполнена из небольшого разреза.

«Большой» объем жидкостного образования (более 6 см в диаметре) у больных 1-й группы рассматриваем как условное показание к пункционному дренированию. Однако предполагаем, что быстрый рост объема жидкостного образования может быть связан с деструкцией главного панкреатического протока и его рассасывание в ходе консервативного лечения маловероятно. Дренирование в этом случае (выполнено у 1 пациента) может не только уменьшить интенсивность болей, но и способствовать более быстрому формированию стенок кисты, после чего будет возможен второй этап оперативного лечения. Ранее проведенными исследованиями С.В. Акуленко с соавт. [13] было установлено, что наружное дренирование псевдокисты в начальных сроках формирования позволяет значительно

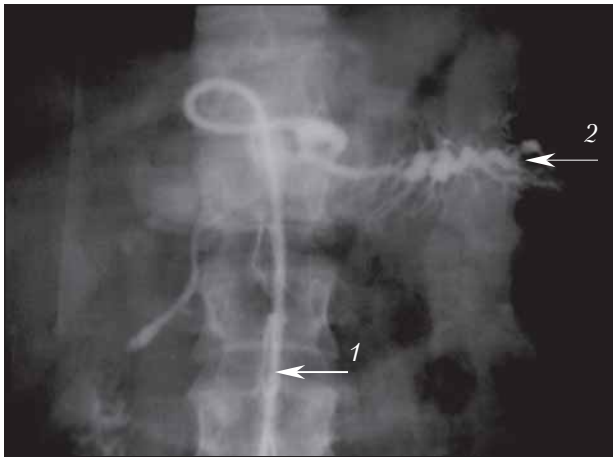


Рис. 2. Фистулограмма больной Г.: 1 — дренаж, 2 — расширенный и извитой в дистальном отделе вирсунгов проток. Операция 2-го этапа — левосторонняя гемирезекция поджелудочной железы

уменьшить давление в ее полости, устранить фактор перерастяжения и создать условия для фибротизации стенки.

При сформированных кистах поджелудочной железы (2-я группа больных) пункционное дренирование под УЗ-контролем выполняем как первый этап лечения при возникновении осложнений — инфицирования, компрессии соседних органов. Такое дренирование с последующей

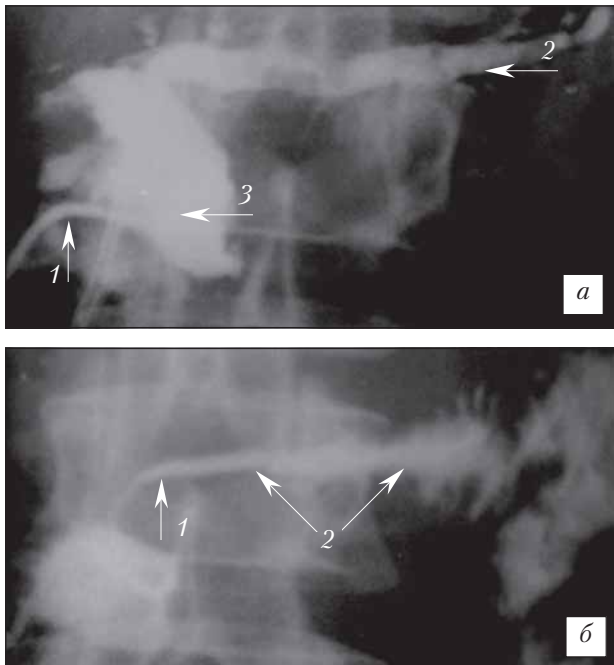


Рис. 3. Фистулограмма больного И. до операции (а): 1 — дренаж, 2 — дилатация вирсунгова протока, 3 — полость кисты и после операции — продольной панкреатикоэюностомии (б): 1 — уменьшение дилатации протока, 2 — зона анастомоза

фистулографией позволяет выявить связь кисты с панкреатическим протоком, панкреатическую гипертензию, а также оценить взаимоотношение кистозного образования с протоковой системой поджелудочной железы, что не всегда возможно при использовании неинвазивных методов (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография). Учет вышеперечисленных факторов необходим при планировании адекватного оперативного лечения (рис. 2, 3).

Заключение. У больных с жидкостными образованиями поджелудочной железы, перенесших панкреонекроз менее 3 мес назад, при прогрессировании гнойно-воспалительного процесса и неэффективности всего комплекса консервативных методов лечения выполнение пункционного дренирования под УЗ-контролем является операцией выбора. Для половины пациентов этой группы данный вид вмешательства оказывается окончательным методом оперативного лечения.

При сформированных кистах поджелудочной железы пункционное дренирование показано при возникновении осложнений (инфицирование, сдавление соседних органов).

Дренирование под УЗ-контролем с последующей фистулографией показано с диагностической целью для уточнения взаимоотношения кисты с протоковой системой при малой информативности неинвазивных методов обследования.

Пункционное дренирование жидкостных образований поджелудочной железы под УЗ-контролем сопровождается низким количеством осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заривчацкий М.Ф., Брунс А.В., Грищук В.В., Пирожников О.Ю., Гаврилов О.В. Хирургическое лечение кистозных поражений поджелудочной железы при хроническом панкреатите. *Анналы хирургической гепатологии* 1997; 2: 87–88.
2. Мишин В.Ю., Вавилов С.Б., Бабанова Е.В., Магуль В.В. Чрескожное чресжелудочное дренирование нагноившихся псевдокист поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии* 1997; 2: 107–108.
3. Баранов Е.В., Федорук А.М., Третьяк С.И. Чрескожное дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем УЗИ. *Анналы хирургической гепатологии* 1999; 4(2) 145.
4. Данилов М.В., Федоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. Руководство для врачей. М: Медицина; 1995; 512 с.

5. *Карагюлян Р.Г.* Хирургическая тактика при постнекротических кистах поджелудочной железы. Хирургия 1972; 7: 6–10.
6. *Ившин В.Г., Макаров Ю.И., Рыков О.В.* Чрескожное лечение кист поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии 1997; 2: 102.
7. *Bradley E.L., Lumsden A.* Secondary pancreatic infections. Surg Gynecol Obstet 1990; 170: 459–467.
8. *Островский В.К., Свитич Ю.Н.* Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1983; 131(11): 21–24.
9. *Basile G., Buffone A., Bonaccorso A., Ciciarella G., Chiarenza S., Cirino E.* Pancreatic pseudocysts. Clinical contribution. Minerva Chir 2003; 58 (3): 399–404.
10. *Bhattacharya D., Ammori B.J.* Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2003; 13 (3): 141–148.
11. *Борсуков А.В., Нарезкин Д.В.* Малоинвазивные технологии в лечении кист поджелудочной железы. Анналы хирургической гепатологии 1999; 4(2): 148.
12. *Cheruku C.V., Clarke M.G., Prentice M., Eyre-Brook I.A.* Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst. Ann R Coll Surg Engl 2003; 85 (5): 313–316.
13. *Акуленко С.В., Соловьев В.А., Овчинников В.А., Холоденин К.Г., Парахоняк Н.В.* Способ формирования стенки острой постнекротической псевдоцисты поджелудочной железы для наложения панкреатоцистодигестивного анастомоза // Нижегородский мед журнал 2004; 4: 61–64.

© Т.С. Качалина, Л.Н. Ильина, Е.Л. Бидерина,
Л.Д. Андосова, Н.Ю. Каткова, Н.В. Лебедева, 2006 г.
УДК 618.46–008:615.37
Поступила 27.09.2006 г.

*Т.С. КАЧАЛИНА, Л.Н. ИЛЬИНА, Е.Л. БИДЕРИНА,
Л.Д. АНДОСОВА, Н.Ю. КАТКОВА, Н.В. ЛЕБЕДЕВА*

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ АНТИГИПОКСАНТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

.....
Проводится оценка изменений функционального состояния плаценты и ее морфологических параметров под влиянием цитофлавина и его сочетания с перфтораном в составе комплексной терапии субкомпенсированной и декомпенсированной форм хронической плацентарной недостаточности.
.....

Несвоевременный диагноз хронической плацентарной недостаточности (ХПН) и, следовательно, невозможность ее предотвращения [1–3] не позволяют пролонгировать беременность до срока доношенной, вызывают рост числа кесаревых сечений, выполняемых в интересах плода, а полноценная реабилитация детей, тяжело стра-

.....
An assessment of the placenta functional state alterations and its morphologic parameters under an influence of cytophavin and its combination with a perftoran in a complex therapy of the chronic placental insufficiency subcompensated and decompensated forms is made.
.....

давших внутриутробно и родившихся недоношенными, требует огромных материальных и моральных вложений. В связи с этим представляет интерес проблема поиска новых препаратов, которые, стабилизируя состояние плаценты и плода, позволили бы пролонгировать беременность и улучшить перинатальные исходы.

Поскольку при развитии плацентарной недостаточности в первую очередь страдают такие важнейшие для жизнеобеспечения плода функции плаценты, как газообменная, трофическая и транспортная, эффективны средства, воздействующие именно на эти звенья патогенеза рассматриваемой патологии. Среди современных антигипоксантов наибольший интерес, на наш взгляд, представляют препараты отечественного производства — цитофлавин и перфторан, терапевтические возможности которых широко известны. О применении их у беременных и родильниц встречаются лишь отдельные краткие сообщения [4, 5].

Цитофлавин относится к группе метаболитических средств и обладает выраженными антигипоксическим, антиоксидантным и нейротропным эффектами, нормализуя процессы утилизации кислорода. Совместное применение его с перфтораном — плазмозаменителем, обладающим газотранспортной функцией, способно существенно улучшить обменные процессы в плацентарной ткани и, следовательно, повысить адаптивные возможности плаценты и плода в условиях истощения или полной утраты компенсаторных возможностей фетоплацентарного комплекса [6, 7].

Цель исследования — морфофункциональное обоснование целесообразности использования цитофлавина и перфторана в комплексной терапии субкомпенсированной и декомпенсированной форм хронической плацентарной недостаточности.

Материалы и методы. Обследованы 136 беременных с диагностированной плацентарной недостаточностью в сроки от 28 до 36 нед. В зависимости от степени нарушения компенсаторных возможностей плаценты и плода все пациентки были разделены на две группы. В I группу вошли 72 беременные с субкомпенсированной ХПН, во II — 64 женщины с декомпенсированной ХПН. Пациентки в обеих группах были сопоставимы как по возрасту, особенностям акушерско-гинекологического и соматического анамнезов, так и по причинам, способствовавшим развитию у них патологии фетоплацентарного комплекса. Внутри каждой из групп выделялось три подгруппы: в первую (контрольную) подгруппу вошли беременные, получавшие традиционное комплексное лечение с использованием в качестве метаболитического компонента актовегина (20 и 18 человек соответственно); во вторую — пациентки, получавшие вместо актовегина цитофлавин (28 и 20 женщин); и в тре-

тью — беременные, получавшие цитофлавин совместно с перфтораном (24 и 26 человек соответственно). Цитофлавин (по 10,0 мл) назначался в виде инфузий в 200,0 мл 5% раствора глюкозы ежедневно в течение 5—10 дней. Перфторан в дозе 1—1,5 мл/кг вводился на протяжении курса цитофлавина внутривенно со скоростью 15 кап./мин после премедикации за 15 мин до начала инфузии внутримышечным введением 10 мг реланиума и 20 мг супрастина и постановки стандартной биологической пробы, на фоне вдыхания увлажненной 40% кислородно-воздушной смеси.

С целью оценки компенсаторных возможностей плаценты изучались уровни специфического белка беременности — трофобластического β -гликопротеина (ТБГ) и плацентарного лактогена (ПЛ), которые продуцируются синцитиотрофобластом и, следовательно, отчетливо отражают его функциональную активность [1, 2, 8—11]. Проводилось исследование сыворотки крови беременных до лечения и после него методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем производства ОАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск (ТБГ) и «DRG», Германия (ПЛ). В связи с высокой вариабельностью концентраций ТБГ и ПЛ в зависимости от срока беременности и индивидуальных колебаний в крови у разных женщин полученные результаты оценивались в виде составляющей от медианы — МоМ (англ. *multiple of medians*). За медиану принималось среднестатистическое значение показателя для данного срока беременности, пороговыми считались уровни отклонений 0,5 и 2 МоМ [12, 13].

Морфологическое состояние плаценты и околоплодных структур оценивалось эхографически на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-1700» с трансабдоминальными датчиками 3,5 и 5 МГц и патогистологически в соответствии с методами стандартизации, разработанными А.П. Миловановым: выполнялись органометрия, макро- и микроскопическое исследование [14, 15]. Органометрические параметры сопоставлялись с массой новорожденных.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2000». Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по критериям Стьюдента, статистически достоверными результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке динамики уровней ТБГ и ПЛ установлено, что

Влияние проводимой терапии на уровни ТБГ и ПЛ (M±m)

Исследуемый параметр, МоМ	Субкомпенсированная ХПН			Декомпенсированная ХПН		
	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=28)	3-я подгруппа (n=24)	1-я подгруппа (n=18)	2-я подгруппа (n=20)	3-я подгруппа (n=26)
ТБГ до лечения	0,59±0,05	0,57±0,06	0,56±0,03	0,82±0,05	0,82±0,04	0,83±0,07
ТБГ после лечения	0,40±0,04 ⁺	0,89±0,04* ⁺	0,98±0,05* ⁺	0,57±0,06 ⁺	0,59±0,06 ⁺	0,65±0,06
ПЛ до лечения	0,92±0,04	0,91±0,05	0,90±0,06	0,59±0,06	0,58±0,05	0,59±0,04
ПЛ после лечения	0,77±0,06 ⁺	1,10±0,04* ⁺	1,16±0,05* ⁺	0,52±0,07	0,57±0,06	0,62±0,05

Примечания. Пороговые уровни отклонений — 0,5 и 2 МоМ. * — достоверность различий по сравнению с контрольными подгруппами, $p < 0,05$; ⁺ — достоверность различий внутри подгруппы до и после лечения, $p < 0,05$.

наиболее показательным в целях своевременной диагностики компенсаторных нарушений при ХПН оказалось исследование изменений ТБГ (табл. 1).

Как следует из таблицы, уровень пептида в крови заметно снижался уже на этапе субкомпенсации (соответственно, средняя величина составляющей от медианы оказывалась на нижней границе нормальных отклонений), тогда как ПЛ еще находился в пределах среднестатистических значений. При развитии декомпенсации, напротив, уменьшалось содержание ПЛ, а концентрация ТБГ оставалась достаточно высокой. Очевидно, это следует объяснить выраженными деструктивными процессами в плаценте, сопровождающимися разрушением клеток цитотрофобласта и выбросом большого количества белка в материнский кровоток [11].

Согласно результатам проведенного исследования, традиционная терапия существенного влияния на функциональное состояние плаценты не оказывала и уровень ТБГ и ПЛ продолжал прогрессивно снижаться. В то же время, при использовании цитофлавина и его сочетания с перфтораном (1-я и 2-я основные подгруппы) на этапе субкомпенсации удалось восстановить компенсаторные возможности плаценты за счет улучшения условий утилизации кислорода и оптимизации внутриплацентарного газообмена, что соответственно привело к нормализации уровней ТБГ и ПЛ ($p < 0,05$).

При декомпенсации дальнейшее распространение патологических процессов в плаценте, сопряженное с уменьшением числа функционально активных структур, ограничивалось только в условиях улучшенного кислородного транспорта при совместном использовании антигипоксан-

тов в составе комплексной терапии. Следствием стало менее выраженное снижение уровня ТБГ по сравнению с остальными подгруппами и некоторое повышение концентрации ПЛ ($p > 0,05$). Тем не менее, в связи с наличием далеко зашедших структурных повреждений к моменту начала терапии, функциональные возможности плаценты в полной мере не восстанавливались.

При выполнении морфологического исследования с целью получения представления о степени выраженности компенсаторных процессов в плаценте основные органометрические параметры сопоставлялись с массой новорожденных (табл. 2).

Установлено, что при лечении субкомпенсированной ХПН в основных подгруппах существенно возрастала масса плацент, а также их объем при отсутствии заметных изменений площади материнской поверхности. Достигнутое улучшение функционального состояния плаценты достоверно подтверждалось и возрастом массы плодов в этих подгруппах ($p < 0,05$).

При декомпенсированной ХПН подобное улучшение отмечалось лишь в подгруппе с совместным применением антигипоксантов, тогда как введение в состав комплексной терапии одного цитофлавина заметных результатов не принесло. Отсутствие должного восстановления функциональных возможностей плаценты в случае декомпенсации отразилось и в гораздо меньшем позитивном влиянии проводимой терапии на массу новорожденных ($p > 0,05$).

Изменения, выявленные при анализе органометрических параметров плацент в основных подгруппах, логично связать с активацией внутриплацентарных компенсаторно-приспособительных реакций — увеличением числа объем-

Органометрические параметры плаценты в сопоставлении с массой плодов ($M \pm m$)

Подгруппы	Площадь поверхности, см^2	Объем плаценты, мл	Масса плаценты, г	Масса ребенка, г
Субкомпенсированная ХПН				
1-я подгруппа (n=20)	227,2±9,64	322,7±10,82	309,8±11,08	2361±110,6
2-я подгруппа (n=28)	239,3±12,66	390,2±14,89***	374,6±9,47***	2722±78,7*
3-я подгруппа (n=24)	242,8±10,97	405,3±15,76***	389,1±12,22***	2743±98,1*
Декомпенсированная ХПН				
1-я подгруппа (n=18)	154,3±11,62	209,4±13,49	201,0±11,17	1379±81,4
2-я подгруппа (n=20)	165,8±7,32	222,6±9,27	213,7±8,32	1452±80,6
3-я подгруппа (n=26)	175,7±8,56	269,7±15,55**	258,9±12,54**	1594±83,1

Примечание. Достоверность различий по сравнению с контрольными подгруппами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ных структур трофобласта (синцитиальные почки и узелки), ростом ворсин и капилляров [14–16]. Несмотря на то, что все эти процессы несколько уменьшают общий объем межворсинчатого пространства, они существенным образом усиливают функциональную активность плаценты. Это подтверждает и рассмотренная выше динамика уровней маркеров функционального состояния плаценты — ТБГ и ПЛ, особенно отчетливая при терапии субкомпенсированной ХПН, когда резервные возможности плаценты еще могут быть успешно мобилизованы [2, 8, 9]. При декомпенсированной форме плацентарной недостаточности, несмотря на увеличение массы и объема плаценты, добиться заметного улучшения ее функционального состояния не удается в связи с грубыми деформациями трофобластических структур.

Для оценки функционального состояния плодных оболочек мы использовали эхографические параметры (данные о сниженной продукции околоплодных вод), которые приводятся в сопоставлении с результатами макро- и микроскопического исследований плаценты (табл. 3).

Как следует из таблицы, при субкомпенсированной ХПН включение в состав комплексной терапии цитофлавина и совместное его использование с перфтораном привело к достоверному ($p < 0,05$) снижению частоты инволютивных процессов в плодных оболочках. При декомпенсации подобное улучшение достигалось лишь под влиянием перфторана. Итогом стала нормализация процессов продукции околоплодных вод

после завершения лечения, что четко характеризует восстановление адекватного функционального состояния плодных оболочек в соответствующих подгруппах. В то же время, улучшение условий газообмена в оболочках, а также уменьшение циркуляторных нарушений в плаценте на макроскопическом уровне, проявляющееся в более равномерном кровенаполнении сосудов плодовой поверхности и ткани плаценты, происходило лишь под воздействием совместного применения антигипоксантов как при субкомпенсированной, так и при декомпенсированной ХПН ($p < 0,05$).

Установлено также, что предлагаемая терапия препятствовала образованию новых и прогрессированию уже имеющихся очагов сосудистых нарушений (ишемических и геморрагических инфарктов, межворсинчатых тромбов и кровоизлияний, участков апоплексии). Так, при субкомпенсированной ХПН площадь патологических макроочагов по отношению к площади материнской поверхности плаценты составила в контрольной подгруппе 18,1% ($41,1 \pm 3,54 \text{ см}^2$), в основных подгруппах — 9,6% ($23,0 \pm 2,19 \text{ см}^2$) и 7,8% ($18,9 \pm 3,27 \text{ см}^2$), $p < 0,001$. Подобная тенденция отмечалась и при декомпенсации: в контрольной подгруппе патологические макроочаги занимали 31,7% ($48,9 \pm 4,52 \text{ см}^2$) общей площади, а в основных — 28,7% ($47,6 \pm 3,98 \text{ см}^2$) и 23,9% ($42,0 \pm 3,16 \text{ см}^2$), $p > 0,05$. На микроскопическом уровне существенного уменьшения выраженности сосудистых расстройств под воздействием проводимой терапии отметить не удалось, види-

Макро- и микроскопические особенности последов в сопоставлении с данными эхографии

Параметры	Субкомпенсированная ХПН						Декомпенсированная ХПН					
	1-я подгруппа (n=20)		2-я подгруппа (n=28)		3-я подгруппа (n=24)		1-я подгруппа (n=18)		2-я подгруппа (n=20)		3-я подгруппа (n=26)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Нарушение продукции околоплодных вод:												
до лечения	7	35,0	10	35,7	8	33,3	8	44,4	9	45,0	11	42,3
после лечения	8	45,0	5	17,9*	4	12,5*	10	55,6	10	50,0	5	19,2* [#]
Состояние плодных оболочек:												
зеленого или желтого цвета	9	45,0	14	50,0	4	16,7*	10	55,6	10	50,0	5	19,2* [#]
диффузные или очаговые уплотнения	20	100,0	17	60,7*	13	54,2*	18	100,0	18	90,0	8	30,8* ⁺
Степень кровенаполнения сосудов плодовой поверхности:												
умеренная, равномерная	7	35,0	10	35,7	16	66,7*	6	33,3	7	35,0	16	61,5*
неравномерная, полнокровие	13	65,0	18	64,3	8	33,3*	12	66,7	13	65,0	10	38,5*
Кровенаполнение плацентарной ткани на разрезе:												
неравномерное	12	60,0	11	39,3	7	29,2*	16	88,9	16	80,0	10	38,5* [^]
равномерное	8	40,0	17	60,7	17	70,8*	2	11,1	4	20,0	16	61,5* [^]
Особенности строения ворсинчатого дерева:												
соответствует сроку гестации	11	55,0	23	82,1*	20	83,3*	11	61,1	12	60,0	21	80,8
патологическая незрелость	9	45,0	5	17,9*	4	16,7*	7	38,9	8	40,0	5	19,2
Неравномерное кровенаполнение сосудов ворсин	15	55,0	22	58,6	15	62,5	12	66,7	13	65,0	13	50,0
Инволютивно-дистрофические процессы	9	45,0	6	21,4	4	16,7*	6	33,3	5	25,0	5	19,2
Компенсаторно-приспособительные реакции	11	55,0	28	100,0*	24	100,0*	6	33,3	10	50,0	18	69,2*

* — достоверность различий по сравнению с контрольными подгруппами, $p < 0,05$; достоверность различий по отношению ко 2-м подгруппам: [#] — $p < 0,05$; [^] — $p < 0,01$; ⁺ — $p < 0,001$.

мо, в связи с тем, что лечение начиналось уже при наличии исходной, морфологически оформленной патологии плаценты.

Преобладающим проявлением патологической незрелости ворсинчатого дерева в проведен-

ном исследовании являлся вариант дефицита терминальных специализированных ворсин. Под влиянием проводимой терапии субкомпенсированной ХПН нормализация процессов внутриплацентарной дифференцировки отмечалась в

обеих основных подгруппах ($p < 0,05$), а при декомпенсации подобная тенденция имела место лишь в подгруппе с использованием перфторана. Компенсаторно-приспособительные реакции (обилие синцитиальных почек, рост бессосудистых ворсин, ангиоматоз стромы) также достоверно ($p < 0,05$) чаще регистрировались при субкомпенсированной ХПН после включения в комплексную терапию цитофлавина и его сочетания с перфтораном, а при явлениях декомпенсации — только при комбинированном использовании препаратов.

Таким образом, полученные результаты морфологического исследования полностью согласуются с данными о восстановлении функциональной активности плаценты под воздействием проводимой терапии, подтверждая эффективность применения при начальных нарушениях компенсации как цитофлавина, так и его комбинации с перфтораном, а при декомпенсации — лишь совместного введения препаратов в курс комплексной терапии ХПН.

Обобщая результаты проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что применение цитофлавина в качестве метаболического компонента комплексной терапии ХПН способно активизировать процессы адаптации за счет роста и дифференцировки функционально активных морфологических структур трофобласта, остановив тем самым дальнейшее прогрессирование компенсаторных нарушений в плаценте и околоплодных оболочках. В то же время, положительное воздействие препарата выявляется лишь при субкомпенсированной форме плацентарной недостаточности, когда резервные возможности плаценты еще могут быть успешно реализованы.

Совместное использование перфторана и цитофлавина способствует существенному улучшению условий маточно-плацентарно-плодового кровообращения, активизирует компенсаторно-приспособительные реакции, препятствует увеличению размеров имеющихся и образованию новых патологических очагов в плаценте за счет нормализации процессов сосудистой циркуляции. При субкомпенсации подобная терапия оказывается, безусловно, эффективной, однако достаточно дорогостоящей по сравнению с изолированным применением цитофлавина, в связи с чем ее можно рекомендовать лишь пациенткам с сочетанными нарушениями маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. В то же время, на этапе декомпенсации, когда добиться

полного восстановления функциональных возможностей плаценты не удастся, такая комбинация препаратов является единственно адекватной, способной благоприятно влиять на перинатальные исходы за счет возможности пролонгирования беременности на фоне проводимой терапии.

Заключение. Полученные результаты морфофункциональных исследований плаценты убедительно свидетельствуют о целесообразности включения новых антигипоксантов — перфторана и цитофлавина — в комплексную дифференцированную терапию субкомпенсированной и декомпенсированной форм хронической плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. М: МИА; 2005.
2. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. М: Медицина; 1991.
3. Тютюник В.Л., Бурлев В.А., Зайдиева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать—плацента—плод при плацентарной недостаточности и инфекции. Акушерство и гинекология 2003; 6: 11—16.
4. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Соболев В.А. и др. Опыт применения перфторана в комплексном лечении плацентарной недостаточности при тяжелых гестозах. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 25—29.
5. Нечаюк В.И., Рымашевский А.Н., Михно И.В. и др. Опыт применения перфторана при массивной кровопотере в акушерской практике. Вестник службы крови России 2005; 4: 16—22.
6. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб; 2005.
7. Кармен Н.Б., Лежнева И.Э., Маевский Е.И., Орлов А.А. Влияние перфторана на состояние системного кровотока в эксперименте. В кн.: Перфторуглеродные соединения в экспериментальной и клинической медицине. Сборник материалов Российской научной конференции. СПб; 2004; с. 48.
8. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Трофобластический β_1 -гликопротеин: биологическая роль и клиническое значение. Акушерство и гинекология 2003; 6: 6—9.
9. Посисеева Л.В., Назаров С.Б., Татаринцев Ю.С. Трофобласт-специфический бета-гликопротеин в акушерстве и гинекологии. Иваново; 2004: 115.

10. *Ismail A.A., Fahmy E.I.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 45(1): 13–17.
11. *Кудряшов А.Г., Печковский Е.В., Еремеева Л.И. и др.* Анализ ТБГ при беременности для оценки функции плаценты. Вектор-Бест 2001; 4(22): 5–9.
12. *Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., Кащева Т.К.* Пренатальная диагностика. В кн.: Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Под ред. А.И. Карпищенко. СПб: Интермедика; 1997; с. 180–199.
13. *Кузнецова Т.В., Вахарловский В.Г., Баранов В.С.* Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы. Методическое пособие. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб; 2002; с. 64.
14. *Милованов А.П.* Патология системы мать—плацента—плод. Руководство для врачей. М: Медицина; 1999.
15. *Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г.* Патология последа. СПб: ГРААЛЬ; 2002.
16. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Туманова В.А. и др.* Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристика хронической плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология 2006; 1: 13–16.

© С.Г. Измайлов, Г.А. Измайлов, М.Н. Кудыкин,
А.Г. Измайлов, Т.С. Измайлова, А.А. Чаиркин,
И.Н. Чаиркин, 2006 г.

УДК 612.114—089

Поступила 12.05.2006 г.

*С.Г. ИЗМАЙЛОВ, Г.А. ИЗМАЙЛОВ, М.Н. КУДЫКИН,
А.Г. ИЗМАЙЛОВ, Т.С. ИЗМАЙЛОВА, А.А. ЧАИРКИН, И.Н. ЧАИРКИН*

Военно-медицинский институт ФСБ России, Нижний Новгород

ВЕНОЭКСТРАКТОР

Предложено устройство — веноэкстрактор, — предназначенное для удаления подкожных вен, использование которого позволяет достичь такого сочетания надежности фиксации, равномерного распределения сил захвата удаляемой вены путем ее выворачивания, оказания химико-биологического и механического гемостатического и регенераторного воздействия, что имеет решающее значение в совершенствовании технологии сафенэктомии и в предупреждении интра- и послеоперационных осложнений.

Для удаления подкожных варикозно-измененных вен нижних конечностей по Беккоку наиболее часто применяются гладкие специальные экстракторы — зонды с закрепленными оливами на концах [1—3]. Традиционное удаление венозного ствола производят путем выворачивания на изнанку вены в виде чулка (перчатки), что менее травматично, чем методом гофрирования. Более того, почти всегда оба приема сочетаются. Так, если при начальной тракции зонда вена может созбариваться в гармошку, то по мере утолщения, увеличения толщи гофрированного участка и нарастания сопротивления гофра расправляется, и удаление затем происходит методом выворачивания [4].

Для извлечения вены зондом методом гофрирования необходима крупная головка, олива, чтобы она не проходила в просвет вены [5]. Даже большая олива зонда, значительно превышаю-

A venoextractor device, designed for the subcutaneous vein removal, is proposed, the use of which permits to achieve such a combination of a fixation reliability, an even distribution of the removing vein grip forces by its inversion, rendering a chemobiological and mechanical hemostatic and regenerative effect, that the saphenectomy technology improvement and prevention of the intra- and postoperative complications are of a vital importance.

щая калибр вены, не позволяет за один прием извлечь ее в рану в виде гофрированной трубки. Если это и удастся осуществить, что бывает крайне редко, то при этом под кожей остается более широкий тоннель, чем при выворачивании, в котором накапливается кровь с длительным периодом ее резорбции [2]. Такой недостаток объясняется несовершенной конструкцией известных веноэкстракторов, которая приводит к соскальзыванию удаляемой вены с образованием в области оливы большого тканевого массива с неизбежным расправлением. При этом вена превращается в тонкий жгут, который по мере тракции выпячивается, теряет прочность и обречен на обрыв. Вторичное введение зонда делает операцию более травматичной и затяжной. По нашим наблюдениям, такое осложнение наблюдается в 1/3 случаев. Кроме того, по ходу экстрагированной вены, в подкожном канале образу-

ется гематома, которая зачастую затягивает сроки нахождения больного в стационаре из-за развития асептического или септического воспаления. Таким же недостатком обладают и другие аналоги — зонды Grisendi, А.В. Клокова, Н.И. Красовского, П.Н. Острогорского, В.П. Шейни-са, Babcock [6–8].

Известны технические приемы удаления варикозных вен, когда вместе с гладким экстрактором и оливами используют марлевый тампон, который предварительно смачивают гемостатическими средствами (гемофобин, аминокaproно-вая кислота, гемостатическая губка и др.). Фиксированный за петлю зонда тампон вместе с оливой при тракции отрывает все ветви основного ствола и способствует остановке кровотечения из коллатералей в подкожном тоннеле. Описанное устройство [9, 10], взятое нами за прототип, имеет следующие недостатки:

- отсутствие возможности точного подбора толщины марлевого тампона;

- неизбежное попадание в мягкие ткани оторванных от тампона марлевых волокон, что приводит к возникновению воспаления и нагноения;

- возможность отрыва, разрыва тампона;

- при тракции тампон вытягивается, что нарушает необходимый контакт его поверхности со стенкой вены;

- тяга вены осуществляется лишь у места фиксации тампона к оливе экстрактора;

- вытягивание тампона приводит к уменьшению его толщины;

- фиксация тампона к экстрактору затягивает время операции, приводит к выполнению дополнительных манипуляций;

- отсутствие регенераторной способности гемостатических растворов и возможное развитие аллергических реакций.

Все перечисленные недостатки устройства в той или иной степени и с разной частотой встречались в нашей хирургической практике.

С целью предупреждения интра- и послеоперационных осложнений, уменьшения травматичности, обеспечения надежного гемостаза при сохранении косметического эффекта нами предложен веноэкстрактор различной геометрии с неровной рабочей поверхностью на всем ее протяжении с высокой способностью захватывания подлежащей удалению вены (патент РФ №2264794 от 10.11.2005 г.).

Неровная поверхность веноэкстрактора позволяет во время удаления вены производить ее постоянное выворачивание наизнанку. Устройство при этом обеспечивает постоянный непре-

рывный захват вены по мере продвижения своей неровной поверхностью. Увеличение длины сегмента удаляемой вены, возрастание отрезка вывернутого, инвагинированного сосуда не приводит к нарушению тесного рабочего контакта ее с поверхностью устройства, предотвращает отрыв и обрыв экстрагируемой вены.

Веноэкстрактор для удаления варикозно-расширенных подкожных вен конечностей представляет особый веретенообразный эластичный упругий шнур с расширением в центре рабочей части 1 и постепенным утончением с обоих концов 2 и 8 (рис. 1, а). Один конец 2 веноэкстрактора имеет конусность от 1:220 до 1:270, другой 8 — от 1:220 до 1:30. Уплотненные сегменты веноэкстрактора выполнены в виде полифиламентных гибких тросиков, струн-проводников 3 и 7, заканчивающихся уплотнением в виде «падающей капли» 6 с отверстиями 4 для нитей. Различие в конусности утонченных сегментов веноэкстрактора обусловлено тем, что производят стриппинг сосудов различного диаметра и длины (на одной или одновременно на обеих конечностях на отдельных или обеих системах подкожных вен). Для форсированного извлечения вен малого диаметра и большой длины используют рабочий сегмент 2 с плавным изменением диаметра.

Во втором варианте (рис. 1, б) рабочая часть 1 устройства имеет одинаковую конусность 2 и 8 от 1:220 до 1:270 с обоих концов 3 и 7.

В третьем варианте (рис. 1, в) веноэкстрактор имеет одностороннее полое коническое утолщение рабочей части 1 с более плавным переходом в утонченный конец с конусностью от 1:200 до 1:270.

В четвертом варианте (рис. 1, г) рабочая часть 1 выполнена в виде цилиндра, а в пятом (рис. 1, д) — в виде закругленного на торцах 9 и 10 конуса с размещением рабочей части 1 в центре экстрактора. Поверхность 5 рабочей части 1 веноэкстрактора (рис. 2, а) содержит скрытые иглы 3, утопленные в упругий пористый пластик 1, причем высота игл 3 меньше толщины пластины 1, неподвижно фиксированной на рабочей части 1 устройства. Головка 2 иглы 3 может иметь различные варианты исполнения, например в виде конической спирали.

Из других вариантов искусственного повышения неровности поверхности 5 рабочей части 1 веноэкстрактора могут быть: 1) усиленная открытая (см. рис. 2, а) игольчатая лента (карда, кардная лента) на мягком основании, усаженная упругими иглами 3 в виде «ежика»,

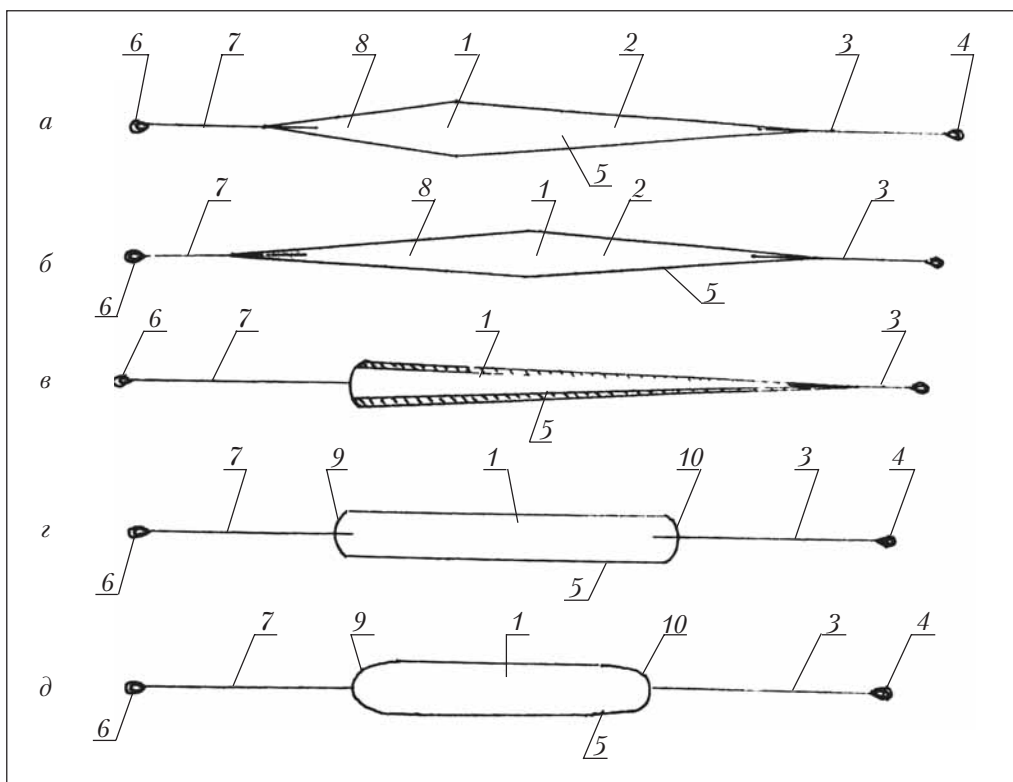


Рис. 1. Общая схема конструкции веноэкстрактора различных вариантов: а – веретенообразный; б – конический двухсторонний; в – конический односторонний полый (продольный разрез); з – цилиндрический с центральным расположением рабочей части – утолщения; д – конический с центральным расположением рабочей части – утолщения. Объяснения в тексте

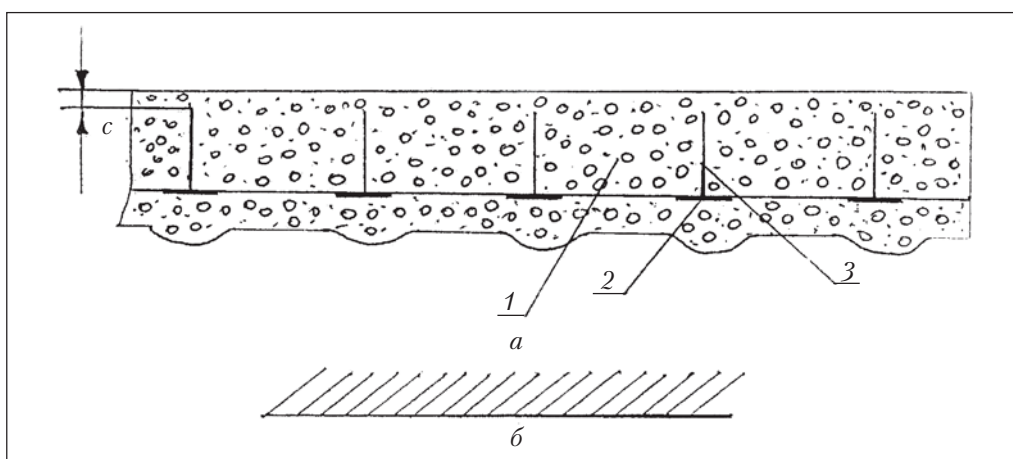


Рис. 2. Игольчатые варианты поверхности рабочей части

«ерша», «щетки», равномерно расположенных и согнутых под углом в сторону утонченных сегментов; 2) непостоянная поверхность с различием отдельных элементарных выступов одинаковой высоты l (рис. 3), но различных форм (рис. 3, а, б); одинаковых выступов (рис. 3, в, г), но с различными промежутками между ними b_1 и b_2 , поверхностей, макро- и микрогеометричес-

ки подобных (рис. 3, д, е), но отличающихся абсолютными размерами b_1 и b_2 .

При проседании пластины 1 (см. рис. 2, а) в период прохождения рабочей части веноэкстрактора по венозному стволу иглы 3 прокалывают пластину 1 и захватывают стенку сосуда по окружности. Высота выступающих свободных концов игл 3, способных обеспечить захват стенки

вены в момент ее экстрагирования, не превышает средней величины толщины венозной стенки. Высота игл 3 во 2-м варианте (см. рис. 2, б) такая же, как и в 1-м варианте (см. рис. 2, а).

В качестве лекарственного средства импрегирования рабочей части веноэкстрактора взята композиция, содержащая абсорбирующие компоненты — 1-β-оксиэтил-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксипиридин (ксимедон) и желатин медицинский — при следующих соотношениях их массовых долей: ксимедон — 0,5–0,8; желатин медицинский — 8,0–10,0; раствор натрия хлорида — 0,4–0,5; вода дистиллированная — до 100%. Раствор готовят при необходимости, ex tempore, с соблюдением всех условий, необходимых для приготовления инъекционных растворов.

Предлагаемая многокомпонентная лечебная композиция — КСИМЕЖЕЛ (данное сокращенное название означает сочетание начальных букв основных действующих ингредиентов лечебной композиции) — включает эффективные химические и биологические фармакологические средства, оказывающие непосредственное регенеративное и гемостатическое действие. Ксимедон — современный оптимизатор репаративного процесса тканей, Приказом Министерства здравоохранения РФ №287 от 7.12.1993 г. внесен в Реестр лекарственных средств РФ (регистрационное удостоверение №93/287/7) в качестве лекарственного средства. При местном применении раствора ксимедона доказано усиление процессов регенерации и репаративной способности тканей [11]. Целесообразность включения желатина медицинского в состав композиции обоснована его выраженной гемостатической активностью, а также способностью стимулировать регенераторных процессов [12].

Сочетанный эффект от использования композиции КСИМЕЖЕЛ более выражен, чем простой суммарный эффект входящих в него ингредиентов, что обусловлено их взаимным потенцированным действием. Оба препарата не обладают токсическим действием.

Техника операции с применением предлагаемого веноэкстрактора заключается в следую-

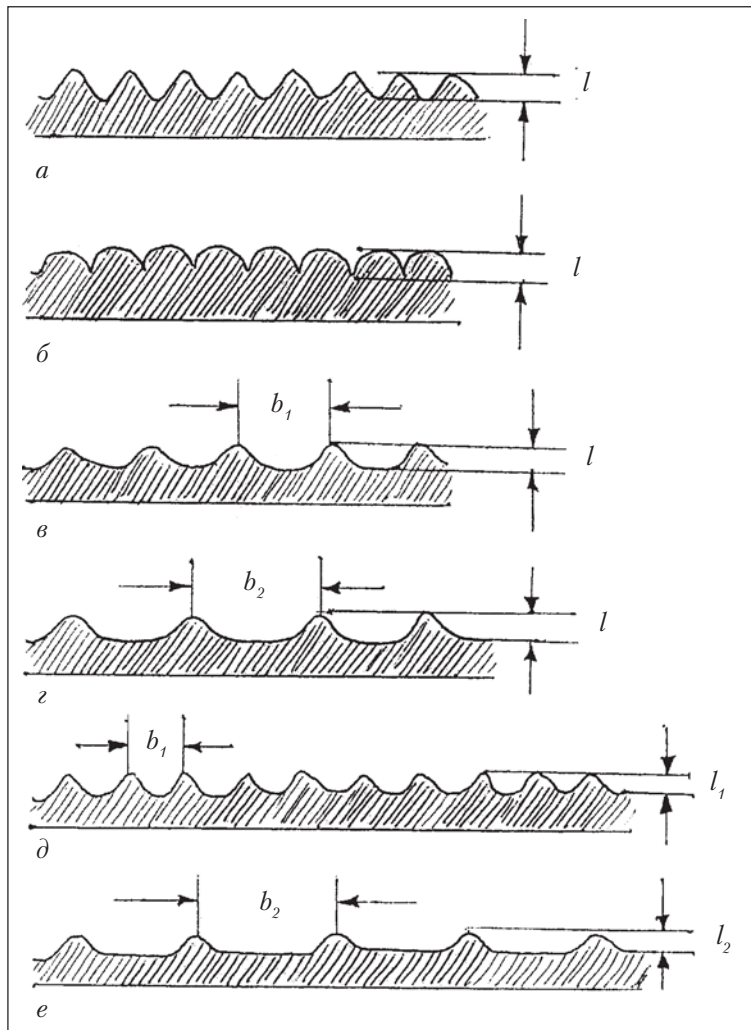


Рис. 3. Варианты отдельных выступов различных геометрических форм

щем. В паховой области из небольшого разреза выделяют устье большой подкожной вены и выполняют операцию Троянова–Тренделенбурга. В дистальный конец пересеченной вены, на который накладывают круговую гемостатическую провизорную лигатуру, вводят утонченный конец (предварительно выдержанного в растворе КСИМЕЖЕЛА с экспозицией 10–15 мин) веноэкстрактора, который проводят к стопе. Благодаря своей эластичности, гибкости и конструктивной особенности концевой части в виде «падающей капли» веноэкстрактор свободно повторяет все изгибы вены, что значительно облегчает и ускоряет его проведение до самых тонких истоков основных стволов. Достигнув конечной цели или вводя устройство на всю длину его утонченной части, над концевым утолщением делают разрез кожи и извлекают концевую часть устройства в рану. Вену пересекают с перевязкой ее дистального конца. Затем окончательно завя-

зывают провизорную лигатуру, наложенную ниже рабочей части устройства. Через отверстия концевых утолщений проводят и привязывают нити длиной, равной длине удаляемой вены, что служит подстраховкой на случай отрыва устройства. Далее производят тракцию веноэкстрактора по ходу вены вниз, удаляя вену по Бабкоку. Конусность устройства, повторяющая таковую большой подкожной вены, позволяет экстрагировать ее без дополнительного травмирования, распирающего по окружности образующегося при этом раневого канала, тканевого тоннеля. В то же время постепенно увеличивающийся при этом диаметр последнего полностью закрывается нарастающей толщиной экстрактора, прижимающего стенки канала, что вызывает механическую остановку кровотечения из поврежденных сосудов. При постепенном продвижении устройства по просвету вены, стенки которой постоянно обжимают поверхность его рабочей части с обнажением игл, происходит захват венозной стенки изнутри и выворачивание сосуда наизнанку с наслоением на экстрактор в виде чулка. Наличие зазора между острием игл и поверхностью пластины позволяет обеспечивать не только перманентное сцепление с экстрагируемой веной, но и синхронное разглаживание стенок на рабочей части устройства без их разрыва. Одновременная надежная фиксация стенок вены по всей ее окружности иглами, совмещенная с разглаживанием, обеспечивает лучшие условия для неосложненного стриппинга сосуда. После полного удаления вены устройство извлекают через рану на стопе, накладывают швы на кожу, эластический бинт.

При необходимости аналогичным образом от подколенной ямки осуществляют экстрагирование малой подкожной вены на голени.

После окончания стриппинга возможно ретроградным путем временно установить рабочую часть веноэкстрактора, выдержанную в растворе КСИМЕЖЕЛА, в подкожном тоннеле на 5–10 мин с целью гемостаза.

Использование предлагаемого веноэкстрактора позволяет достичь такого сочетания на-

дежности фиксации, равномерного распределения сил захвата удаляемой вены путем ее выворачивания, оказания химико-биологического и механического гемостатического и регенераторного воздействия, что имеет решающее значение в совершенствовании технологии сафенэктомии и в предупреждении интра- и послеоперационных осложнений. Преимущества веноэкстрактора особенно значимы в лечении лиц пожилого и старческого возраста со склерозированными и ломкими сосудами.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мамамтришвили Д.Г.* Болезни вен. М: Медицина; 1964; 386 с.
2. *Сиртс А.И.* Видоизменение операции Бабкока. Хирургия 1954; 6: 81–82.
3. *Клоков А.В.* Веноэкстрактор. Хирургия 1989; 7: 127–129.
4. *Шевкуненко В.Н., Геселевич А.М.* Операции при варикозном расширении вен нижних конечностей. Курс оперативной хирургии 1938; 1: 155.
5. *Вознесенский В.П.* Оперативная хирургия. 1940; 581 с.
6. *Червяков И.В.* Удаление извитых расширенных вен спиралевидным венэкстрактором. Вестн хир 1980; 11: 138.
7. *Покидкин В.А., Захаров Е.М.* Веноэкстрактор для хирургического лечения варикозного расширения вен. Хирургия 1987; 36: 109–112.
8. *Комаров И.А., Сергеев Н.А.* Модифицированный способ удаления подкожных вен по Бабкоку. Клини хир 1989; 7: 76.
9. *Сухарев И.И. и др.* Устройство для удаления варикозно расширенных вен конечностей. Клини хир 1980; 3: 65–66.
10. *Веденский А.Н.* Варикозная болезнь. Л: Медицина; 1983; 99 с.
11. *Измайлов С.Г. и др.* Ксимедон в клинической практике. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2001; 188 с.
12. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. М: Медицина; 1988; 285 с.

© И.В. Чечет, О.Ю. Чечет, В.Б. Кузин, 2006 г.
УДК 616—092:542.943
Поступила 7.09.2006 г.

И.В. ЧЕЧЕТ, О.Ю. ЧЕЧЕТ, В.Б. КУЗИН

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

РЕАКЦИИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ, ИХ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫМИ 3-ОКСИПИРИДИНА

Показана роль реакций свободно-радикального окисления и антиоксидантов в гомеостазе организма, их участие в патогенезе воспаления, ишемии, стресса и атеросклероза. Освещены свойства группы антиоксидантов на основе 3-оксипиридина.

A role of the free radical oxidation reactions and antioxidants in the organism homeostasis, their participation in a pathogenesis of inflammation, ischemia, stress and atherosclerosis are demonstrated. The properties of the antioxidant group on a basis of a 3-oxypyridine are highlighted.

Реакции свободно-радикального окисления и гомеостаз организма

Существование любого живого организма невозможно без энергозатрат, в ходе которых происходит ферментативное расщепление богатых энергией веществ (макроэргов), прежде всего аденозинтрифосфата (АТФ). У аэробных организмов израсходованные источники энергии восстанавливаются сложными путями утилизации питательных веществ, завершающим звеном которых служит биологическое окисление, протекающее с участием кислорода [1]. При включении кислорода в процессы метаболизма образуются радикалы, которые можно разделить на три группы [2, 3]:

первичные, специально вырабатываемые в организме и выполняющие жизненно важные функции переноса электронов в дыхательной цепи (убихинол), защиты от микроорганизмов

(супероксид) и регуляции артериального давления (окись азота);

вторичные, образующиеся при неферментативных реакциях ионов железа с радикал-продуцирующими молекулами, образующимися из первичных радикалов (сюда относятся гидроксильный радикал и липидные радикалы, участвующие в процессе цепного окисления ненасыщенных жирных кислот липидов);

третичные, образующиеся при действии вторичных радикалов на молекулы антиоксидантов и других легко окисляющихся соединений.

Вторичные радикалы оказывают цитотоксическое действие и наносят организму большой вред [2] вследствие участия в реакциях свободно-радикального окисления (РСО). Высокий энергетический барьер активации реакций аутоокисления (117—118 ккал/моль) препятствует их развитию при температуре тела 36—38°С [4]. Роль катализатора в данных реакциях

выполняет кислород в так называемой активной форме (активные формы кислорода — АФК) [3–5], являющийся более сильным окислителем, чем молекулярный кислород, вследствие наличия неспаренного электрона. Этот неспаренный электрон перемещается по сильно делокализованным молекулярным орбиталам и обуславливает высокую реакционную способность молекулы [6]. До 5–10% АФК, образовавшихся в митохондриях (первичные радикалы), способны начать РСО в липидах мембран [5]. Умиравшие клетки аутоокисляются и также могут воздействовать образующимися при этом АФК на живых соседей [7].

Биологические последствия РСО разнообразны [3, 7, 8]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) делают липидную фазу мембран проницаемой для ионов водорода и кальция. Увеличение мембранной проницаемости для ионов водорода разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях, клетка оказывается в условиях энергетического голода. Входящие в клетку ионы кальция повреждают клеточные структуры. Уменьшение стабильности липидного слоя может вызвать электрический пробой мембраны собственным мембранным потенциалом, что приводит к полной потере мембраной ее барьерных функций. ПОЛ приводит к высвобождению медиаторов воспаления и токсинов (например, малональдегида, эпоксидов, эндопероксидов). Окисление сульфгидрильных групп белков влечет за собой сшивку внеклеточных, внутриклеточных и мембранных протеинов и липидов, что инактивирует рецепторы и ферменты. Повреждение ДНК, остановка ее репликации и мутагенез могут вызвать цитостатический, тератогенный или канцерогенный эффекты.

Возможно, живые системы столкнулись с опасностью перекисной деструкции еще на ранней стадии биологической эволюции — в период постепенной смены первоначальной восстановительной атмосферы планеты окислительной (около 3,2 млрд. лет назад), т.е. после накопления свободного кислорода как продукта фотосинтеза [4]. Поэтому все живые организмы снабжены антиоксидантными системами, от чего в нормальных условиях скорость РСО не велика [2, 3, 5, 9]. К физиологическим антиоксидантным системам относятся:

1) наличие каскада уровней pO_2 , понижающегося от альвеол к клеткам; уменьшение локального кровообращения в тканях при увеличении pO_2 в крови; строго определенная ориентация липидов в липопротеидных комплексах и

плотная упаковка и разобщение ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах мембран;

2) гидрофильные антиоксидантные системы, реализующие свой эффект в водной фазе (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы, комплексоны — соединения, связывающие ионы железа);

3) гидрофобные антиоксидантные системы, работающие в липидной фазе («ловушки радикалов» — соединения, способные связывать радикалы, ведущие цепи окисления; фосфолипаза и глутатионпероксидаза; комплексоны, захватывающие ионы железа) [2–5].

Окислительное и антиоксидантное звено равновесия являются важными составляющими гомеостаза организма [4]. Избыточная продукция свободных радикалов и (или) нарушение функционирования механизмов антиоксидантной защиты приводят к массивному окислительному повреждению биомолекул, что вызывает развитие дисфункции клеток и тканей (оксидативный стресс) [3, 10].

Увеличение интенсивности РСО может представлять первичное звено патологии, например при некоторых интоксикациях, в начальной стадии лучевого поражения, при неконтролируемом использовании некоторых видов лечения (гипербарическая оксигенация, озонотерпия, УФО) [5, 11]. Окислительное повреждение тканей играет ключевую роль в развитии многих заболеваний [12], в частности атеросклероза [9, 13, 14], катаракты [3, 11], нейродегенеративных, аутоиммунных заболеваний, диабетических ангиопатий, опухолей и др. [2, 10]. Проявлена активация ПОЛ при многих патологиях, например при артериальной гипертензии [15, 16], кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности [17], язвенной болезни желудка [18], стрессорных повреждениях печени [19], гломерулонефрите, хронической почечной недостаточности [20] и др.

Участие реакции свободно-радикального окисления в некоторых патологических процессах

Представляет теоретический и практический интерес роль РСО при некоторых типовых патологических процессах — воспалении, ишемии и стрессе, а также в патогенезе атеросклероза.

Роль РСО при воспалительном процессе связана с участием АФК в клеточном иммунитете. Известно, что в основе функциональной

активности макрофагов и нейтрофилов лежит их активация [19], одним из основных проявлений которой является усиленное (в 10–15 раз [5]) поглощение кислорода («респираторный взрыв») [3, 21]. Нарастание потребления кислорода идет по пути гексомонофосфатного шунта, при этом происходит образование супероксида-нионрадикала, перекиси водорода, синглетного кислорода, гидроксил-радикала, галогеновых радикалов (OCl, OJ, OBr) — факторов, проявляющих бактерицидную активность [3, 5, 7, 21, 23–25]. Перечисленные вещества наряду с азотистыми метаболитами, активными субстанциями (в том числе ферментами) и локальным закислением формируют, во-первых, систему бактерицидности в фагосоме; во-вторых, данные факторы секреторируются фагоцитирующими клетками и в межклеточном пространстве оказывают бактерицидное, туморицидное и цитотоксическое действие [21, 25]. Нейтрофилы при фагоцитозе не выдерживают собственного окислительного удара и гибнут [26], при этом выделяются бактерицидные и цитотоксические факторы и медиаторы воспаления, участвующие во вторичной альтерации. Остатки нейтрофилов и макрофагов, а также поврежденные клетки и микроорганизмы формируют гной [7, 24].

АФК, продуцируемые фагоцитами, могут оказывать повреждающее действие на ткани собственного организма [22], в частности при аутоиммунных заболеваниях [26]. Так, радикал гидроксила вызывает деполимеризацию гиалуроновой кислоты и деградацию протеогликанов [24]. АФК фагоцитов повреждают клетки эндотелия, что приводит к его деструкции, повышению проницаемости, нарушению трофики тканей [22], тканевому отеку [24].

Медиаторы воспаления могут оказывать про- или антиоксидантный эффект. Показано, что глубокое локальное охлаждение индуцирует выделение клетками региональных лимфатических узлов цитокинов, обладающих прооксидантными и иммуносупрессирующими свойствами [27]. Одним из условий перехода к репаративным процессам в очаге воспаления является действие противовоспалительных медиаторов, к которым относятся и эндогенные антиоксиданты (сульфгидрильные и металлсодержащие белки, инактивирующие активные кислородные радикалы или хелатирующие ионы железа). В основном антиоксиданты поставляются в очаг воспаления макрофагами и плазмой крови, поскольку плазма в ходе преиммунного ответа насыщается положительными глобулинами острой

фазы, многие из которых обладают антиоксидательными свойствами (церулоплазмин, гаптоглобин, гемопексин, транскобаламин, пероксидаза, С-реактивный белок и др.) [7].

Супероксиддисмутаза, каталаза, «ловушки свободных радикалов» дают терапевтический эффект при экспериментальном воспалении; «ловушки гидроксильного радикала» снижают активность нормальных киллерных клеток; введение экзогенной супероксиддисмутазы снижает проницаемость капилляров воспаленных тканей [24], что указывает на участие РСО в развитии воспаления.

Роль РСО при ишемии. Логично предположить, что при нарушении поступления кислорода в клетку РСО должны подавляться. Однако в ишемизированных тканях активность РСО возрастает [3, 11, 28, 29], что показано при экспериментальном моделировании ишемии различных органов и тканей (миокарда, печени, головного мозга, кишечника и др.) [24].

Данный парадоксальный факт имеет несколько механизмов возникновения. Во-первых, нарушение при гипоксии клетки транспорта электронов по цепи тканевого дыхания с одноэлектронным восстановлением кислорода создает условия для усиленного возникновения инициаторов РСО. Феномен потери кислорода, связанный с нарушением структуры и функций митохондрий и невозможностью использовать кислород в цепи тканевого дыхания, сохраняет небольшое количество кислорода в клетке [24], который может расходоваться на участие в РСО. Энергозависимое нарушение работы АТФ-зависимого кальциевого насоса и натрий-кальциевого обменного механизма, а также депонирования кальция во внутриклеточных резервуарах ведет к увеличению концентрации ионов кальция в клетке, которая вызывает активацию протеаз и фосфолипаз, что приводит к гидролизу мембран, а также нарушает синтез АТФ и усиливает продукцию АФК в митохондриях [3, 7]. Во-вторых, в условиях гипоксии подавляется активность антиоксидантных систем клетки вследствие увеличения распада и угнетения синтеза белковых компонентов систем (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидазы и др.) [10, 29]; развития внутриклеточного ацидоза, значительно снижающего активность антиоксидантных ферментов; и нарушения согласованности работы антиоксидантных ферментов, приводящего к раннему ингибированию каждого из них [24].

Положительное действие антиоксидантных препаратов на функцию и структуру ишемизи-

рованных клеток подтверждает важную роль РСО в патогенезе ишемического повреждения [24, 29, 30].

Интересен механизм известного кардиологам так называемого реперфузионного поражения, когда ишемия сердечной мышцы с последующей реперфузией в ряде случаев приводит к инфаркту миокарда [3, 7, 31]. Кардиомиоциты гибнут не на высоте ишемии, а после полного или частичного восстановления коронарного кровоснабжения, будучи не в состоянии устоять перед окислительным ударом АФК, которые в значительных количествах начинают вырабатываться поврежденными в ходе гипоксии митохондриями после восстановления притока кислорода к клеткам. Отсюда возникает необходимость комплексного лечения при остром инфаркте миокарда: следует не только восстановить коронарный кровоток, но и применить средства, эффективные при тканевой гипоксии, и антиоксиданты.

Роль РСО при стрессе. Установлено, что у животных при различных видах стресса активизируются РСО и накапливаются продукты ПОЛ в различных органах, причем процесс характеризуется этапами повышения и понижения интенсивности РСО, которые не совпадают по времени в различных органах и тканях [4, 24, 32]. Активация РСО при стрессе продемонстрирована и у человека [24, 33].

Главным механизмом активации РСО при стрессе считают гиперпродукцию катехоламинов, при этом повреждающее воздействие оказывает только длительное (в 5–10 раз и более) повышение их концентрации [4, 24]. При длительном стрессе часть катехоламинов минует катехол-О-метилтрансферазный и моноаминоксидазный пути дезактивации и подвергаются аутоокислению — избыток адреналина превращается в адренохром, при этом образуется семихинон адреналина, сбрасывающий электроны на кислород с образованием супероксидного радикала [4, 7, 24, 25]. Данный механизм образования АФК подтверждается тем фактом, что при свободном доступе кислорода в водных растворах адреналина резко возрастает интенсивность спонтанной хемилюминесценции за счет роста числа радикалов [4].

Гиперстимуляция избытком адреналина β -адренорецепторов приводит к нарушению метаболизма ионов кальция [24], происходит повышение концентрации ионов кальция в клетке, повреждающее действие которых и участие в генерации АФК сходно с таковым при ишемии [3, 7].

Фазность интенсивности РСО в различных органах связана, возможно, с балансовой модулирующей плазматических мембран клеток противоположными эффектами катехоламинов и глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды, как и катехоламины, усиленно продуцируются надпочечниками при стрессе и участвуют в восстановлении структуры клеточных мембран и стимуляции антиоксидантных систем [7].

Эффективность применения антиоксидантов при стрессе косвенно подтверждает роль РСО в патогенезе данного состояния [19, 24, 34].

Участие РСО в патогенезе атеросклероза. Наиболее важное значение в патогенезе атеросклероза имеют нарушения липидного состава плазмы. Атерогенные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) являются классом липопротеинов плазмы крови, наиболее подверженных свободно-радикальному окислению [3, 13, 14, 20, 35]. Окисление ЛПНП сопровождается изменением конформации апопротеина В и его большим удалением из гидрофобной зоны в водную фазу, что может приводить к увеличению нерцепторного захвата атерогенного ЛПНП клетками стенки сосуда. Альдегиды, генерируемые при распаде липогидропероксидов в окисленных ЛПНП, образуют комплексы с ϵ -аминогруппами лизиновых остатков молекул апопротеина В, что приводит к изменению структуры частицы ЛПНП. В результате этого ЛПНП с дефектной конформацией частицы перестают распознаваться ЛПНП-рецепторами моноцитов-макрофагов, но активно захватываются этими клетками с помощью особых «скэвенджер»-рецепторов [14, 36]. Подключение активированных фагоцитов с мощным арсеналом свободных радикалов может способствовать дальнейшей окислительной трансформации липидов, что создает подобие порочного круга. Эндотелиоциты в очаге поражения вызывают перекисную и ферментативную деградацию сывороточных липопротеинов, со своей стороны готовя дериваты, воспринимаемые фагоцитами [26]. При усиленном поглощении окисленных ЛПНП макрофаги трансформируются в пенистые клетки и секретируют хемотаксический белок и фактор, стимулирующий колониобразование, что приводит к накоплению перегруженных липидами клеток с образованием липидных пятен и полос. Активированные макрофаги продуцируют несколько факторов роста, которые оказывают митогенное действие на гладкомышечные клетки и вызывают их миграцию в интиму, стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов, а также образование соединительной ткани [3, 36].

Возможности ингибирования реакции свободно-радикального окисления соединениями группы 3-оксипиридина

Рассмотренная выше, безусловно, важная роль активации РСО в патогенезе большого числа различных заболеваний требует создания средств фармакологической коррекции интенсивности РСО и возникающих в процессе их активации нарушений [37].

В последние годы проводится большое количество работ по поиску синтетических антиоксидантов среди производных азотсодержащих гетероциклов. В группе данных соединений особое внимание занимают производные 3-оксипиридина (3-ОП), структурно близкие к соединениям группы витамина В₆. Молекула 3-ОП представляет собой шестичленный азотсодержащий гетероцикл низкой молекулярной массы с расположением в β-положении к азоту цикла гидроксилфенольного типа (оксигруппу) [38] как фактора липофильности [39].

Известно, что активность оксиароматических соединений определяется полярностью связи и повышается при введении в молекулу электронодонорных заместителей. Путем химического синтеза был получен ряд amino- и оксиметильных производных 3-ОП для выявления их биологических свойств.

В дальнейшем при исследовании антиоксидительной активности методом изучения ингибирования реакции окисления метиолеата [38, 39] установлено, что наибольшей антиоксидительной активностью обладает 2-этил-6-метил-3-оксипиридин (2-этил-6-метил-3-ОП). При изучении антирадикальной активности (способности ингибировать свободно-радикальные реакции, в частности по отношению к различным радикалам биологических макромолекул) было показано, что данная группа соединений обладает выраженной антирадикальной активностью; одним из веществ, проявляющих наибольшую активность, является 2-этил-6-метил-3-ОП. Исследование реакционной способности по отношению к супероксидным радикалам установило, что соединения 2,6-диалкил-3-ОП не нарушают цепи переноса электронов и другие физиологические процессы, связанные с участием радикалов O_2^- [38].

Механизм антиоксидантного действия производных 3-ОП связан, по-видимому, с взаимодействием с образующимися в ходе ПОЛ перокси (ROO^\cdot) и алкокси-радикалами (RO^\cdot) за счет легко подвижного атома водорода, связанного с азотом в составе ароматического гетероцикла [10].

Производные 3-ОП в эксперименте проявили разностороннюю биологическую активность [38]. Обнаружены выраженные радиозащитные свойства (способность тормозить нежелательные свободно-радикальные процессы при воздействии на организм ионизирующего излучения), причем установлена экстремальная зависимость эффективности препаратов от их концентрации, т.е. концентрация препарата, при которой наблюдался максимальный радиозащитный эффект, не изменялась с увеличением дозы облучения. Наиболее активными радиопротекторами оказались алкилзамещенные 3-ОП.

Изучено влияние производных 3-ОП на центральную нервную систему: соединения оказывают умеренное гипноседативное и миорелаксирующее действие, а также обладают способностью предупреждать судороги, вызванные подкожным введением коразола или подведением максимального электрошока.

Установлена способность производных 3-ОП повышать резистентность крови животных и человека к механической травме [40] и гипотоническому гемолизу (самое эффективное соединение из исследованных — 2-этил-6-метил-3-ОП). Показана способность 3-ОП восстанавливать кроветворение после облучения. У экспериментальных животных после острой кровопотери производные 3-ОП ускоряют процесс нормализации кроветворения с эффективностью, близкой к пересадке костного мозга. Профилактическое введение соединений 3-ОП значительно ускоряет восстановление картины крови после анемии, вызванной введением финилгидразина. Установлено, что 3-ОП в зависимости от используемой дозы в 2–3 раза понижал агрегацию тромбоцитов, вызванную введением АДФ, влиял на фибринолитический процесс, обладая антиплазминной активностью.

Производные 3-ОП обладают антиоксидантным действием, в частности, проявляют защитный эффект против токсического действия на крыс диэтилнитрозоамина — сильного гепатотропного канцерогена. Доказана способность антиоксидантов на основе 3-ОП предупреждать стрессорное поражение сердца, желудка. Геропротекторное действие производных 3-ОП установлено при обнаружении способности значительно увеличивать продолжительность жизни лабораторных животных, что в некоторой мере пересекается со свободно-радикальной теорией старения [1, 7, 41]

Доказано влияние производных 3-ОП на иммунную систему [38, 42, 43]. Установлено, что производные 3-ОП оказывают зависимое от дозы

стимулирующее или ингибирующее действие на трансформацию лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*, вызванную введением фенилгидразина [44, 45]. Низкие концентрации препаратов стимулировали синтез ДНК в лимфоцитах, высокие же подавляли реакцию бласттрансформации. Эффект подавления реакции бласттрансформации может быть связан, вероятно, с влиянием антиоксидантов на клетки, пришедшие в активное состояние. Дозазависимость действия производных З-ОП показана и на модели синтеза антител к эритроцитам барана: одно- или многократное введение 2,6-диалкил-З-ОП в день или за 24 ч после иммунизации вызывало заметное уменьшение количества антителобразующих клеток, а в малых дозах препараты стимулировали синтез антител. Характерным свойством производных З-ОП является то, что они проявляли выраженное иммунодепрессивное действие при вторичном иммунном ответе, что указывает на их преимущественное влияние на продуктивную фазу иммунного ответа.

Иммунодепрессивное действие производных З-ОП продемонстрировано на модели трансплантации кожи (увеличение времени жизни кожных аллотрансплантатов у мышей) на розеткообразующих клетках (снижение количества в некоторых опытах с 22 до 5% в опыте) [44]. На модели взаимодействия сенсibilизированных лимфоцитов с клетками-мишенями показано лимфотоксическое действие производных З-ОП (подавление цитотоксической функции Т-клеток киллеров). При одновременном определении митостатического эффекта (подавление пролиферации стволовых клеток) и лимфотоксического действия (истинное иммунодепрессивное действие на Т-лимфоциты) установлено, что производные З-ОП оказывают выраженное лимфотоксическое действие без митостатического эффекта в отличие от классических иммунодепрессантов (циклофосфана, азатиоприна).

Рассмотренная выше роль РСО в жизнедеятельности организма и корректирующие свойства некоторых синтетических соединений показывают широту применения антиоксидантов в клинике и пути разработки новых лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А. и др. Начала физиологии: учебник для вузов. Под ред. акад. А.Д. Ноздрачева. СПб: Изд-во «Лань»; 2001; 1088 с.

2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН 1998; 7: 43–51.
3. Патологическая физиология: учебник. Под ред. А.Д. Адо и др. М: Триада-Х; 2000; 574 с.
4. Барабой В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса. Физиологический журнал 1989; 5: 85–97.
5. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии: Учебное пособие. Н. Новгород; 2000; 24 с.
6. Ингрэм Д. Электронный парамагнитный резонанс в биологии. Пер. с англ. М: Мир; 1972; 296 с.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). СПб: ЭЛБИ-СПб; 2005; 656 с.
8. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press; 1999; 135 p.
9. Vladimirov Yu.A. Free radicals. In.: A practical Approach. Eds. N.A. Punchard., F.J. Kelly. Oxford; 1996; p. 65–82.
10. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. Эксперим и клин фармакология 2003; 4: 66–70.
11. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты. Эксперим и клин фармакология 2001; 3: 76–80.
12. Vladimirov Yu.A. Free Radicals In.: Aging and Degenerative Diseases. Eds. J.E. Johnson, New-York; 1986; p. 141–195.
13. Зорькина А.В., Костин Я.В., Инчина В.И. и др. Антиокислительные и гипополипидемические свойства мексидола и эмоксипина при длительном иммобилизационном стрессе. Химико-фармацевтический журнал 1998; 5: 3–5.
14. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. Кардиология 2004; 2: 72–81.
15. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью. Клиническое исследование лекарственных средств в России 2003; 3–4: 6–8.
16. Шестакова С.А., Степанян С.Л., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов при экспериментальной артериальной гипертензии. Патол физиология и эксперим терапия 1994; 3: 38–40.
17. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца. Русс мед журнал 2003; 11(21): 1185–1188.
18. Подопригорова В.Г., Хибин Л.С., Козлов Н.Б. и др. Изучение эффективности синтетических антиоксидантов в лечении больных язвенной болезнью

- (открытое контролируемое рандомизированное исследование). Клин медицина 1999; 3: 32–35.
19. *Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М.* Фармакологическая активность мексидола при стрессорных повреждениях печени. Эксперим и клин фармакология 2003; 3: 56–58.
 20. *Жданова Т.В., Мазуров В.И., Назаров А.В. и др.* Патогенетические аспекты развития атеросклероза у больных с хронической почечной недостаточностью. Нижегород мед журнал 2004; 4: 146–151.
 21. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии: учебник. М: Медицина; 1999; 608 с.
 22. *Маянский А.Н.* Лекции по иммунологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2003.
 23. *Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д.* Иммунология. Пер. с англ. М: Мир; 2000.
 24. *Петрович Ю.А., Гуткин Д.В.* Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. Патол физиология и эксперим терапия 1986; 5: 85–92.
 25. *Маянский А.Н., Пикуза О.Н.* Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф; 1993; 192 с.
 26. *Weise S., Lo Buglio A.F.* Lab Invest 1982; 47(1): 5–18.
 27. *Утешев Б.С., Бровкина И.Л., Быстрова Н.А. и др.* Иммуномодулирующее действие препаратов витаминов А и Е при глубоком локальном охлаждении. Эксперим и клин фармакология 2001; 3: 56–60.
 28. *Смирнов А.В., Криворучко Б.И.* Антигипоксанты в неотложной медицине. Анестезиология и реаниматология 1998; 2: 50–55.
 29. *Гацура В.В., Смирнов Л.Д.* Кардиопротекторные свойства некоторых синтетических антиоксидантов. Химико-фармацевтический журнал 1992; 11–12: 10–15.
 30. *Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В.* Антигипоксанты: состояние и перспективы. Эксперим и клин фармакология 1998; 4: 72–79.
 31. *Парфенов Э.А., Смирнов Л.Д.* Успехи и перспективы создания лекарственных препаратов на основе аскорбиновой кислоты. Химико-фармацевтический журнал 1992; 9–10: 4–17.
 32. *Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В.* Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекция пирарцетамом и церебролизином. Эксперим и клин фармакология 2000; 4: 38–41.
 33. *Александровский Ю.А., Поюровский Ю.В., Незнамов Г.Г. и др.* Перекисное окисление липидов при эмоциональном напряжении и невротических расстройствах. Журнал неврологии и психиатрии 1988; 11: 95–101.
 34. *Девяткина Т.А., Луценко Р.В., Важничая Е.М. и др.* Влияние мексидола и его структурных компонентов на содержание углеводов и перекисное окисление липидов при остром стрессе. Вопросы мед химии 1999; 3: 246–248.
 35. *Моисеев В.С., Сумароков А.В.* Болезни сердца: руководство для врачей. М: «Универсум пубблишинг»; 2001.
 36. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* Основы общей патологии. Часть 2. Основы патохимии. СПб: ЭЛБИ; 2000.
 37. *Santrucek M., Krepelka J.* Drugs Future 1988; 13: 973–996.
 38. *Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М.* β-оксипроизводные шестичленных азотистых циклов. Синтез, ингибирующая активность и биологические свойства. Химико-фармацевтический журнал 1982; 4: 28–44.
 39. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии. М; 2000; 126 с.
 40. *Цытин А.Б., Смирнов Л.Д., Кургиян Р.М.* Влияние производных 3-оксипиридина на резистентность клеток крови к механической травме. Патол физиология и эксперим терапия 1978; 5: 22–24.
 41. *Анисимов В.Н.* Средства профилактики преждевременного старения (Геропротекторы). Успехи геронтологии 2000; 4: 275–277.
 42. *Эмануэль Н.М.* Фенольные соединения и их биологические функции. М; 1968.
 43. *Смирнов Л.Д., Сускова В.С.* Модуляция иммунного ответа антиоксидантами. Химико-фармацевтический журнал 1989; 7: 773–784.
 44. *Цыганкова С.Т., Слепухина Л.В., Смирнов Л.Д.* Иммуносупрессия при аллотрансплантации. Ташкент; 1977.
 45. *Сускова В.С., Петросова В.Н., Мацуленко Е.Н. и др.* Трансплантация органов в клинике и эксперименте и искусственные органы. М; 1978.

*А.В. МАСЛЕННИКОВА, Н.Д. ГЛАДКОВА, И.В. БАЛАЛАЕВА,
Ю.В. ВЫСЕЛЬЦЕВА, Ю.В. ФОМИНА В.А. ЛАЗАРЕВА*

*Нижегородская государственная медицинская академия;
Государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород*

МУКОЗИТ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ГЛОТКИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ ПО ПОВОДУ РАКА ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

.....
Рассмотрены основные механизмы патогенеза и клиника значимого осложнения лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований — мукозита слизистой оболочки полости рта и глотки. Представлены основные шкалы оценки степени тяжести мукозита, методы профилактики и коррекции данного состояния.
.....

.....
The main mechanisms of a pathogenesis and clinic of the malignant tumor radial and chemotherapy meaningful complication — a mucositis of the mouth cavity and pharynx mucous membrane are regarded. The main scales of the mucositis gravity degree assessment, the methods of the given state prophylaxis and correction are presented.
.....

Наиболее частым и значимым ранним осложнением консервативного лечения рака головы и шеи является мукозит — повреждение слизистой оболочки полости рта и глотки. Данное состояние встречается практически у всех пациентов, получающих лучевую и химиолучевую терапию по поводу злокачественных новообразований соответствующей локализации. Больные отмечают, что мукозит и ксеростомия — побочные эффекты, наиболее сильно влияющие на общее состояние во время лечения [1]. Общая частота мукозитов тяжелой (III—IV) степени, по данным разных авторов, варьирует от 34 до 100% и зависит от суммарно-очаговой дозы, режима фракционирования, использования химиотерапии, возраста и пола пациента (у более молодых пациентов и у женщин чаще развиваются тяжелые реакции), состояния полости рта [2]. Коррекция мукозита может потребовать зондового питания, незапланированных перерывов в лечении и интенсивной поддерживающей терапии. Самая низкая частота мукозитов тяжелой степени отмечена у больных, получающих лучевую терапию в режиме обычного фракционирования (34%), самая высокая — в случае применения ускоренного фракционирования (57%), комбинации лучевой и химиотерапии

(80%), сочетания химиолучевого лечения и радиомодификаторов (100%) [1, 3]. В случае нейтропении тяжелый мукозит является predisposing фактором развития септических осложнений. Кроме того, данное осложнение существенно повышает стоимость лечения [4]. С увеличением агрессивности режимов лучевой и химиотерапии важность мукозита как фактора, лимитирующего токсичность лечения, возрастает, делая его коррекцию приоритетной проблемой клинической онкологии.

Патогенез мукозита

Термином «мукозит» обозначается форма повреждения слизистой оболочки и описывается клиническое состояние, характеризующееся гиперемией и отеком слизистой, а также появлением изъязвлений и фибринозного налета. Субъективно мукозит проявляется выраженным болевым синдромом и сухостью во рту, что приводит к нарушению функций жевания и глотания. Исторически мукозит рассматривали как результат неспецифического, но прямого воздействия облучения и химиопрепаратов на активно

делящиеся клетки базального слоя слизистой оболочки [5]. В настоящее время очевидно, что патогенез данного состояния существенно более сложен и характеризуется взаимодействием большого количества клеточных и тканевых факторов, а также продуктов клеточной стенки микрофлоры полости рта. Хотя клинические проявления мукозита наиболее выражены в эпителиальном слое, подслизистая, эндотелий сосудов и соединительная ткань играют активную роль в развитии процесса. Нарушения микроциркуляции (т.е. повреждения, опосредованные апоптозом эндотелиальных клеток) могут играть важную роль в развитии индуцированного излучением мукозита. Существуют доказательства, что повреждения эндотелия и соединительной ткани предшествуют изменениям эпителия облученной слизистой оболочки полости рта [6].

В 1998 г. S.T. Sonis предположил, что мукозит в процессе развития проходит четыре последовательные фазы: воспалительную, эпителиальную, фазу изъязвления/инфекции и фазу восстановления [7]. В 2004 г. он же представил модель

патогенеза мукозита, рассматривающую молекулярные механизмы развития процесса, согласно которой повреждение слизистой барьера можно условно представить в виде пяти фаз: инициация, развитие реакции и генерация сигнальных посредников, усиление и передача сигнала, изъязвление и воспаление и, наконец, заживление [8].

Фаза инициации. Ключевым моментом, запускающим цепь событий, которые приводят к развитию мукозита, является окислительный стресс и образование активных форм кислорода (АКФ) в результате воздействия ионизирующего излучения и/или химиотерапевтических агентов. Образовавшиеся свободные радикалы оказывают прямое повреждающее действие на клетки, ткани и капилляры. Активация свободных радикалов и их способность стимулировать большое число факторов транскрипции характеризуют острую фазу ответа тканей на внешний стресс и рассматриваются как основной признак фазы инициации мукозита.

Развитие реакции и генерация сигнальных посредников. В течение данной фазы одновре-

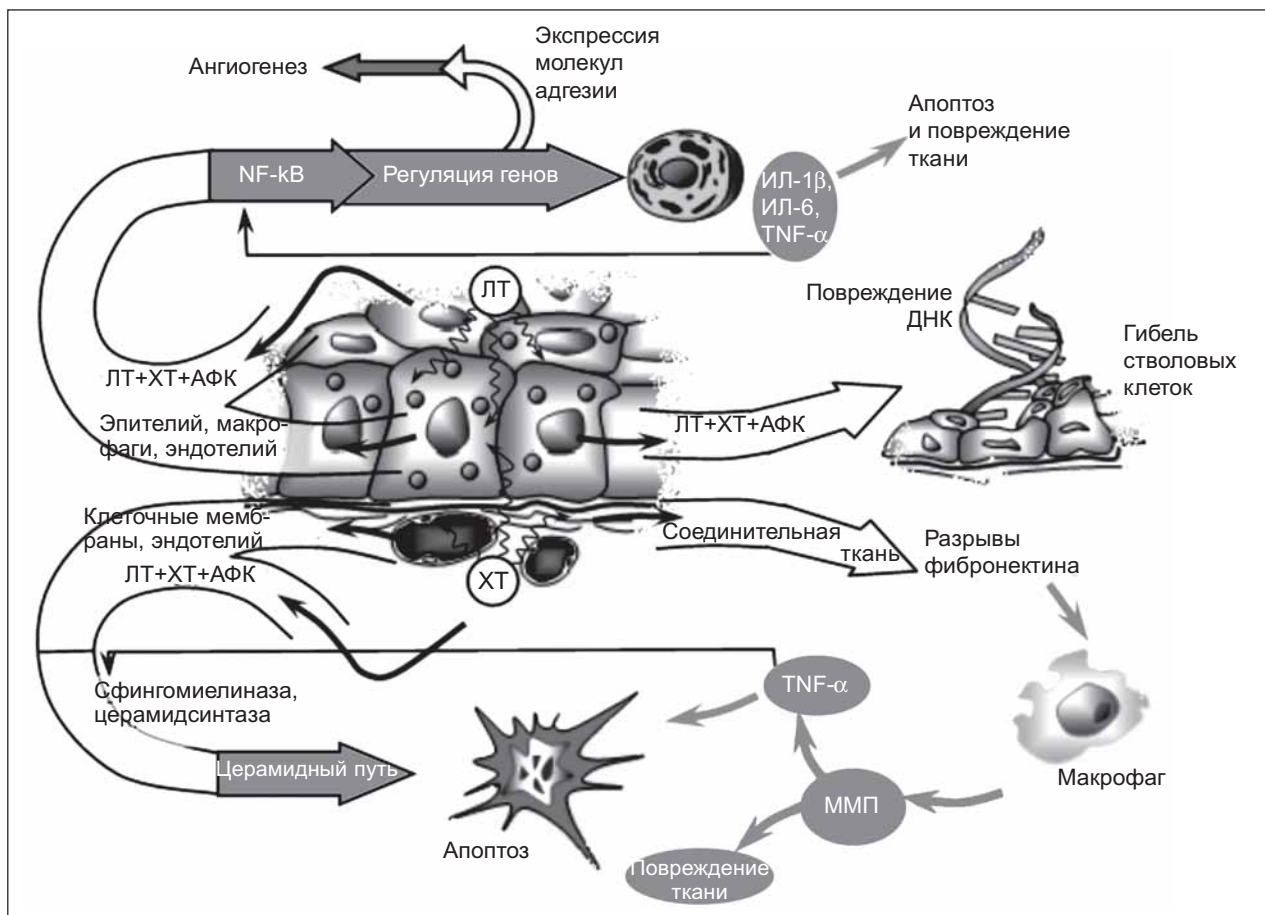


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая процессы, протекающие на начальных стадиях развития мукозита: ЛТ – лучевая терапия, ХТ – химиотерапия, ММП – матриксные металлопротеиназы [8]

менно происходит множество событий. Активные свободные радикалы вызывают повреждение ДНК и последующую гибель стволовых клеток эпителиального слоя. В настоящее время сложно определить, какой из биологических факторов является ключевым в развитии данной фазы мукозита. В качестве одного из них можно рассматривать ядерный фактор-κВ (NF-κB), который активируется как радио-, так и химиотерапией, обладает способностью регулировать работу большого количества генов, включая гены, отвечающие за продукцию цитокинов воспаления (фактор некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкин-1β (ИЛ-1β), интерлейкин-6). Их воздействие приводит к дальнейшему повреждению тканей и апоптозу клеток подслизистого слоя. Активация других генов вызывает гиперэкспрессию молекул адгезии, последующую активацию циклооксигеназного пути 2 и, как следствие этого, ангиогенез (рис. 1).

В процессе активации и передачи сигнала непосредственно под действием излучения или химиотерапии или непрямым образом (свободными радикалами и TNF-α) активируются ферменты сфингомиелиназа и церамидсинтаза. Церамидный путь является альтернативным источником апоптоза как эпителиальных клеток, так и клеток подслизистого слоя.

Кроме двух указанных сигнальных путей, разрывы фибронектина приводят к активации макрофагов и последующему повреждению ткани, опосредованному матриксными металлопротеазами и продукцией дополнительного TNF-α (см. рис. 1).

Усиление и передача сигнала. Кроме прямого деструктивного эффекта на мишень, цитокины воспаления играют непрямую роль в усилении повреждающего действия на слизистую оболочку. Так, TNF-α является мощным активатором большого числа метаболических путей (например, церамидный и каспазный пути), которые могут приводить к повреждению ткани. Эти сигналы приводят к дальнейшему увеличению продукции цитокинов воспаления, формируя порочный круг повреждения слизистой оболочки. Результатом данной фазы является биологическое повреждение ткани, даже если визуально она выглядит нормальной (см. рис. 1).

Фаза изъязвления. Мукозит, особенно индуцированный ионизирующим излучением, часто расценивают как вос-

палительный процесс, однако это представление искажает действительную роль воспаления в повреждении защитного барьера слизистой оболочки [8]. При гистологическом исследовании на ранних стадиях мукозита не удается обнаружить острый воспалительный инфильтрат. Выраженный воспалительный инфильтрат, представленный как нейтрофилами, так и круглыми клетками, обнаруживается, как правило, в фазе изъязвления [9–11].

Данный этап развития мукозита характеризуется образованием зон полной утраты эпителия, которые часто покрыты фибринозными налетами. Происходит вторичная бактериальная колонизация эрозивной поверхности смешанной флорой, являющейся источником эндотоксинов, что вызывает дальнейшее высвобождение цитокинов из соединительной ткани. Особую роль в развитии и течении мукозита отводят определенным видам микроорганизмов. Нормальная микрофлора (комменсалы) является источником продуктов клеточной стенки, которые усиливают и расширяют локальное повреждение слизистой оболочки (рис. 2). Кроме того, эрозии и язвы являются входными воротами инфекции. На этом фоне на слизистой оболочке могут появляться потенциальные патогены, например альфа-гемолитический стрептококк, грамотрицательная флора, различные грибы. Роль грибов

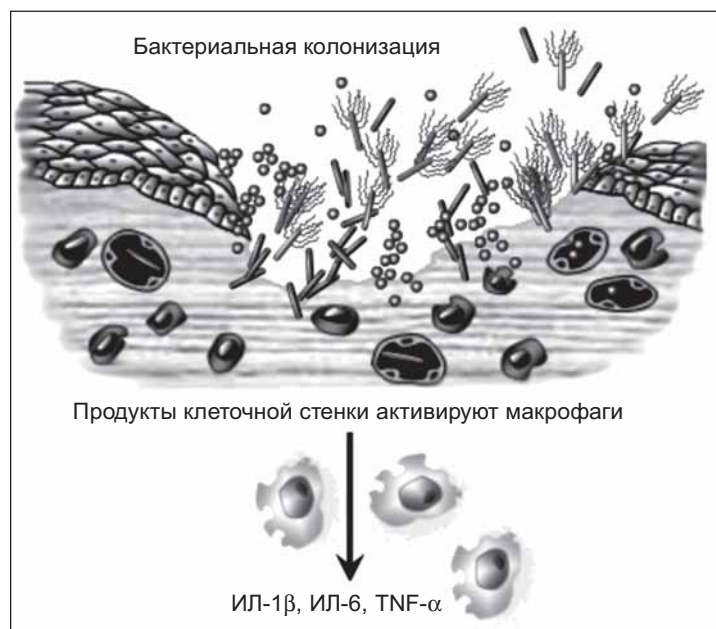


Рис. 2. Фаза изъязвления, сопровождающаяся бактериальной колонизацией: продукты клеточных стенок проникают в подслизистый слой и стимулируют инфильтрацию макрофагов, высвобождающих дополнительные количества цитокинов [8]

рода кандид в развитии осложнений у онкологических больных известна достаточно давно [12]. Типичным представителем грибковой флоры является *C. albicans*, но могут высеваться *C. crusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и другие представители вида. Инфицирование ими слизистых оболочек происходит в ситуации, когда нарушен баланс между механизмами очищения и колонизации и иммунная система человека оказывается не в состоянии сдерживать атаку кандид [13]. В процессе лучевой терапии продукты клеточной стенки кандид служат дополнительным источником стресса для нормальных тканей, усиливая радиационное повреждение слизистой оболочки.

Фаза выздоровления состоит в обновлении пролиферации и дифференцировки эпителия и восстановлении микрофлоры полости рта и глотки. По окончании фазы восстановления слизистая оболочка выглядит нормальной, однако в дальнейшем вследствие повреждения экстрацеллюлярного матрикса и нарушений микроциркуляции развивается атрофия различной степени.

Оценка тяжести мукозита

Вопрос корректной и объективной оценки степени тяжести побочных эффектов и осложнений, возникающих как следствие специфической терапии злокачественных новообразований, является на сегодняшний день одним из наиболее актуальных в клинической онкологии [14, 15]. Классификация тяжести побочных эффектов преследует несколько целей [3]. Чаще всего соответствую-

ющие шкалы используются для оценки токсичности различных режимов лечения. Кроме того, определение степени тяжести мукозита важно при выборе его терапии. Наконец, системы оценки применяются для изучения эффективности новых препаратов, предназначенных для коррекции данного осложнения. В течение нескольких десятилетий были предложены системы оценки мукозита, предназначенные как для клинических, так и научных целей [16–23].

Первая попытка стандартизованного описания осложнений была предпринята в 1979 г. Всемирная организация здравоохранения представила рекомендации по оценке острой токсичности химиотерапии из 28 пунктов, описывающих осложнения со стороны 9 органов и систем [24]. Общие критерии токсичности (первая версия) были разработаны национальным институтом рака США в 1983 г. для побочных эффектов, связанных с проведением химиотерапии. Второй вариант (1998 г.) включал в себя 260 пунктов, относящихся к 27 органам и системам, и описывал осложнения всех видов лечения, т.е. химиотерапии, облучения и хирургического вмешательства [25]. В 1984 г. для оценки ранних и поздних побочных эффектов лучевой терапии была предложена шкала RTOG/EORTC [26]. Самой последней и наиболее полной классификацией побочных эффектов лечения онкозаболеваний является шкала CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), опубликованная в марте 2003 г. [27]. Она разработана как для ранних, так и для поздних осложнений всех видов лечения (хирургическое, лучевое, химиотерапевтическое) и подробно описывает объективные

Классификация мукозита (CTCAE, 2003)

Осложнение	Степени тяжести				
	I	II	III	IV	V
Мукозит/стоматит (клиническая оценка)	Эритема слизистой оболочки	Единичные эрозии и/или налеты	Сливные налеты и/или эрозии; кровоточивость при минимальной травме	Некроз, спонтанное кровотечение; наличие угрозы для жизни	Смерть
Мукозит/стоматит (субъективные симптомы)	Минимальные симптомы, обычная диета. Минимальные респираторные нарушения	Возможность самостоятельно питаться, модифицированная диета. Респираторные нарушения, не связанные с изменением обычного образа жизни	Невозможность самостоятельного питания и питья. Респираторные симптомы, связанные с изменением обычного образа жизни	Угрожающее жизни состояние	Смерть

изменения и субъективные симптомы со стороны практически всех органов и тканей. С ее появлением онкологи получили полный справочник осложнений и подробную шкалу определения их тяжести [15]. Оценка степени тяжести мукозита согласно шкале СТСАЕ представлена в таблице.

Недостатком существующих систем оценки побочных эффектов облучения и химиотерапии является то, что все они основаны на визуальном, т.е. субъективном определении степени изменений слизистой оболочки (гиперемия, отек, эрозии, налет, кровоизлияния) и/или на жалобах пациента (боль, сухость во рту, затруднение жевания, дисфагия, нарушения вкуса). Визуальный осмотр может дать информацию только о состоянии эпителиального слоя и не позволяет оценить статус подслизистой оболочки, которая также играет важную роль в патогенезе мукозита. Проблема объективной оценки структуры слизистой оболочки встает после окончания лучевой и химиотерапии, когда внешние изменения практически отсутствуют. Проведение гистологического исследования для мониторинга состояния слизистой оболочки не представляется возможным. До настоящего времени не было предложено ни одного объективного неинвазивного метода оценки состояния слизистой оболочки полости рта и глотки в процессе специфического лечения на тканевом и клеточном уровнях.

Профилактика и лечение мукозита

В настоящее время не существует общепринятых протоколов профилактики и лечения мукозита [28]. Коррекция данного осложнения включает как локальное воздействие на слизистую оболочку, так и системные лекарственные и нефармакологические методы лечения. Тяжесть лучевого мукозита может быть существенно снижена путем проведения конформного облучения, которое значительно уменьшает лучевую нагрузку на нормальные ткани. С. Scully et al. [28] выделяют несколько групп средств профилактики мукозита: противовоспалительные препараты, антимикробные средства, модификаторы биологического ответа, антиоксиданты, нефармакологические воздействия. Лечение мукозита является патогенетическим и симптоматическим.

Практически во всех обзорах, посвященных коррекции мукозита, гигиена полости рта и выполнение пациентом рекомендаций врача рас-

сматриваются как наиболее важные компоненты профилактики. Во время проведения химиотерапии и облучения пациентам необходимо исключить прием горячей, острой, твердой пищи и алкоголя, прекратить курение, свести к минимуму пользование съемными зубными протезами [29].

Среди симптоматических средств важную роль играют анальгетики, так как тяжелый мукозит вызывает выраженный болевой синдром. При этом в зависимости от его интенсивности должны назначаться как системные обезболивающие, так и местные анестетики согласно рекомендациям ВОЗ [30]. В последнее время с целью более эффективного обезболивания при тяжелом мукозите применяется новая лекарственная форма фентанила, которая воздействует непосредственно на слизистую оболочку [31].

Использование противовоспалительных препаратов, таких как алоэ [32] или сульфат цинка [33], не оказало влияния на частоту и тяжесть мукозита. Высокоэффективным препаратом считается бензидамина гидрохлорид, который кроме противовоспалительного действия обладает также анальгезирующим эффектом и антибактериальной активностью. Кроме того, было установлено, что бензидамина гидрохлорид уменьшает продукцию цитокинов воспаления, в частности TNF- α . В рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого исследования было показано, что профилактическое применение бензидамина существенно снижает частоту и тяжесть местных лучевых осложнений [34]. С.В. Канаев и М.Л. Гершанович также рекомендуют применение бензидамина (Тантум Верде) для лечения мукозитов, развившихся на фоне облучения и/или химиотерапии [35].

Так как общепринятой является гипотеза, что микрофлора полости рта играет важную роль в развитии мукозита, для его профилактики и лечения постоянно применяются растворы антисептиков и антимикробных препаратов. Полученные результаты являются достаточно противоречивыми. Применение раствора хлоргексидина не оказало никакого влияния на степень тяжести мукозита [36]. С другой стороны, комплексное воздействие (полоскание хлоргексидином и йодополивидином + прием нистатина) существенно снизило частоту кандидоза слизистой оболочки полости рта и тяжелых мукозитов [37].

Группа исследователей в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования изучила влияние антибактериальных препаратов, применяемых местно, на частоту и тяжесть ранних лучевых реакций [38].

Пациентам опытной группы в течение всего курса облучения 4 раза в день проводили обработку полости рта раствором, содержащим полимиксин Е, тобрамицин и амфотерицин В. Хотя между двумя группами не зарегистрировано достоверных различий в частоте развития мукозитов тяжелой степени, в опытной группе было достоверно меньше пациентов, нуждающихся в зондовом питании, также отмечалась существенно меньшая потеря веса в процессе лучевой терапии. Индекс колонизации грибов рода кандиды и грамотрицательных микроорганизмов на слизистой оболочке полости рта и глотки был значительно ниже в группе с применением местной антибактериальной терапии.

В работе [39] были проанализированы результаты профилактического приема флюконазола по сравнению с его использованием в момент разгара лучевой реакции. В первой группе кандидоз развился у 8,7%, во второй — у 37,8% пациентов, различия были статистически достоверны. Кроме того, в случае профилактического применения флюконазола вынужденные перерывы в лечении были несколько короче.

Авторы [40] подробно изучили динамику грибковой микрофлоры полости рта в процессе лучевой терапии у 39 больных. В течение курса лечения *S. albicans* была выделена у 59%, *S. Glabrata* — у 8%, *S. kefir* — у 5%, *S. Tropicalis* — у 3% и *S. Krusei* — у 3% пациентов, т.е. общее количество кандидозов составило 78%. Лечение проводилось с использованием нескольких препаратов (флюконазола, итраконазола, вориконазола).

Авторы [19] установили, что местное применение противогрибкового препарата (кандид-раствор) является максимально эффективным в случае одновременного неспецифического иммуностимулирующего воздействия препаратом имунал.

Нефармакологические методы профилактики и лечения мукозита включают охлаждение полости рта и воздействие низкоэнергетическим лазерным излучением [41, 42].

Применение антиоксидантов основано на ингибировании перекисного окисления, которое играет ключевую роль в фазе инициации мукозита. С целью профилактики мукозита использовали такие препараты, как амифостин (этиол) [43, 44] и альфа-токоферол [45].

В последние пять лет для профилактики и лечения мукозита слизистой оболочки полости рта стали применять колониестимулирующие факторы (КСФ) в виде местных аппликаций [46, 47]. В исследовании [46] при профилактическом

применении гранулоцитарно-макрофагально КСФ (ГМ-КСФ) удалось добиться значимого снижения частоты и тяжести мукозита, а также уменьшения сроков заживления слизистой оболочки. Применение препарата «на высоте» лучевой реакции не оказало влияния на данные показатели. В других работах отмечают менее выраженные реакции со стороны слизистой оболочки при локальном применении ГМ-КСФ [47, 48].

В настоящее время активно исследуются препараты, воздействующие на специфические механизмы повреждения слизистой оболочки. Среди них наиболее многообещающим представляется рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов [49]. М.С. Бардычев считает целесообразным применение препаратов из группы ингибиторов биогенно активных кининов (трасилол, контрикал) [50].

Одновременно с разработкой новых схем лучевой и химиотерапии увеличивается значимость мукозита как фактора, лимитирующего агрессивность лечения. В настоящее время отсутствуют общепринятые методы профилактики данного состояния, а лечение зачастую остается паллиативным. Тем не менее продолжающиеся работы по изучению этиопатогенеза мукозита на молекулярном уровне дают надежду на появление новых, более эффективных методов его коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systemic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66: 253–263.
2. Максимов С.А., Мардынский Ю.С., Медведев В.С. и др. Мегавольтная лучевая терапия местно-распространенного рака ротоглотки. *Росс онкол журнал* 2004; 2: 18–22.
3. Scully C., Epstein J., Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head & Neck* 2004; 1: 77–84.
4. Elting L., Cooksley C., Chambers M. et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98: 1531–1539.
5. Lockhart P.B., Sonis S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 7: 1019–1025.

6. *Sonis S.T., Peterson R.L., Edwards L.J. et al.* Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology* 2000; 36: 373–381.
7. *Sonis S.T.* Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998; 34: 39–43.
8. *Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025.
9. *Handschel J., Prott F.-J., Sundekotter C. et al.* Irradiation induces increase of adhesion molecules and accumulation of β_2 -integrin-expressing cells in humans. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 475–481.
10. *Zheng H., Wang J., Hauer-Jensen M.* Role of mast cells in early and delayed radiation injury in rat intestine. *Radiat Res* 2000; 153: 533–539.
11. *Handschel J., Sunderkotter C., Prott F.J. et al.* Increase of RM3/1 positive macrophages in radiation-induced oral mucositis. *J Pathol* 2001; 193: 242–247.
12. *Bodey G.P.* Candidiasis in cancer patients. *American Journal of medicine* 1984; 77: 13–19.
13. *Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Махрова Т.В.* Кандиды: экология, морфофункциональные особенности и факторы патогенности. *Нижегородский мед журнал* 2003; 1: 73–84.
14. *Trotti A.* Toxicity of head and neck cancers: a review of trends and issues. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2000; 47: 1–12.
15. *Trotti A., Bentzen S.M.* The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J of clinical oncology* 2004; 22: 19–22.
16. *Ajani J.A., Welch S.R., Raber M.N. et al.* Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Investigation* 1990; 8: 147–159.
17. *Becouarn Y., Calabet J., Brunet R.* Phase II study of a 5-fluorouracil, teniposide and mitomycin C combination chemotherapy in advanced colorectal carcinomas. *Tumori* 1988; 74: 75–77.
18. EORTC guidelines for phase I trials with single agents in adults. EORTC New Drug Development Committee. *Eur J Cancer Clinical Oncology* 1985; 21: 1005–1007.
19. *Lukinykh L.M., Egorova L.I., Maslennikova A.V.* Role of *Candida* spp. in oral mucositis: Methods of correction. The European cancer conference (ECCO 13). Paris. *European Jour of Cancer Suppl* 2005; Oct. 30 – Nov. 3: 301.
20. *Miller A.B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A.* Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207–214.
21. *Parulekar W., Mackenzie R., Bjarnason G., Jordan R.C.* Scoring oral mucositis. *Oral oncology* 1998; 34: 63–71.
22. *Schubert M.M., Williams B.E., Lloid M.E.* Clinical assessment scale for the rating of oral mucositis changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992; 69: 2469–2477.
23. *Sonis S.T., Eilers J.P., Epstein J.B. et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999; 85: 2103–2113.
24. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, WHO, Offset publication. 1979.
25. *Trotti A., Byhardt R., Stetz J. et al.* Common Toxicity Criteria, Version 2.0: an improved reference for the grading of acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 3–47.
26. *Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.
27. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 3.0. 2003. <http://ctep.cancer.gov>.
28. *Scully C., Epstein J., Sonis S.* Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head & Neck* 2003; 12: 1057–1070.
29. *Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. et al.* Clinical Practice Guidelines for prevention and treatment of cancer-therapy induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026–2046.
30. World Health Organization Cancer pain relief (2nd edition). Geneva: World Health Organization. 1996.
31. *Shaiova L., Lapin J., Manco L.S.* Tolerability and effects of two formulations of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC; ACTIQ) in patients with radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2004; 4: 68–73.
32. *Su C.K., Mehta V., Ravikumar L., Shah R.* Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 1: 1–7.
33. *Ertekin M.V., Koc M., Karlioglu I., Sezen O.* Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 167–174.
34. *Epstein J.B., Silverman S.Jr., Paggariano D.A. et al.* Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-

- induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2001; 92: 875–885.
35. Канаев С.В., Гершанович М.Л. Роль препарата «Тантум Верде» в профилактике и лечении поражений слизистых оболочек полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных. *Вопросы онкологии* 2004; 5: 618–622.
 36. Dodd M.J., Facione N.C., Dibble S.L., MacPhail L. Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Practice* 1996; 4: 312–318.
 37. Levy-Polack M.P., Sebelli P., Polack N.L. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist* 1998; 18: 189–193.
 38. Stokman M.A., Spijkervet F.K.L., Burlage F.R. et al. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomized clinical trial. *British J of Cancer* 2003; 88: 1012–1016.
 39. Koc M., Aktas E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Japanese J of Clinical Oncology* 2003; 33: 57–60.
 40. Belazi M., Velegriaki A., Koussidou-Eremondi T. et al. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology Immunology* 2004; 19: 347–351.
 41. Cowen D., Tardieu C., Schubert M. et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double-blind randomized trial. *Int Jour Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 697–703.
 42. Barasch A., Peterson D.E., Tanzer J.M. et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone-marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 34: 39–43.
 43. Suntharalingam M., Jaboin J., Taylor R. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT). *Semin Oncol* 2004; 6: 2–7.
 44. Nicolatou-Galitis O., Sotiropoulou-Lontou A., Velegriaki A. Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. *Oral Oncology* 2003; 4: 397–401.
 45. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head & Neck* 2004; 4: 13–21.
 46. Mantovani G., Massa E., Astara G. et al. Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy- and concomitant chemoradiotherapy-induced severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness, safety and costs. *Oncol. Rep* 2003; 1: 197–206.
 47. Rosso M., Blasi G., Gherlone E., Rosso R. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on prevention of mucositis in head and neck cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *J of chemotherapy* 1997; 9: 382–385.
 48. Sprinzel G.M., Galvan O., de Vries A. et al. Local application of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *European J of cancer* 2001; 37: 2003–2009.
 49. Gibson R., Keefe D.M., Clarke J.M. et al. The effect of keratinocyte growth factor on tumor growth and small intestinal mucositis after chemotherapy in the rat with breast cancer. *Cancer Chemother pharmacol* 2002; 50: 53–58.
 50. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Под ред. Е.С. Киселевой. М: Медицина; 1996; 464 с.

К.А. ГОШАДЗЕ, В.А. ОВЧИННИКОВ

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (сообщение I)

Представлен обзор литературы по проблеме лечения трофических язв нижних конечностей на фоне декомпенсированной хронической венозной недостаточности. Рассматриваются история вопроса, эпидемиология, этиопатогенез, принципы многокомпонентного, этапного лечения венозных трофических язв.

A literary review on a problem of the lower extremity trophic ulcer treatment at the background of a decompensated chronic venous insufficiency is presented. A history of question, the epidemiology, etiopathogenesis, principles of a multicomponent, stage treatment of the venous trophic ulcers are regarded.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) — синдром, проявляющийся нарушением венозного оттока из нижних конечностей, развитие которого чаще всего связано с варикозной болезнью либо с последствием тромбоза глубоких вен, а также с врожденными аномалиями строения венозной системы. Значительно реже причиной ХВН могут быть системные заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка), ожирение, дисгормональные состояния, опухоли малого таза [1—4].

Венозная трофическая язва (ТЯ) представляет собой дефект кожи и глубжележащих тканей голени, возникающий в результате хронического нарушения венозного оттока и незаживающий в течение 6 нед. ТЯ являются наиболее тяжелым осложнением ХВН нижних конечностей, с которым человечество столкнулось задолго до Рождества Христова. Учение о ТЯ, или гелкология, имеет свою давнюю историю. Различные рецепты лечения ТЯ упоминаются в древнеегипетских папирусах и свитках из Александрийской библиотеки, датированных 2000—1500 гг. до н. э. Эсхилл описал язвы разъедающие, или фagedенические, и был сторонником активного их лечения: «Если нужно, удалим болезнь, прижигая или разрезывая». Гиппократ, Авиценна и Чинг Су Вен независимо друг от друга обнаружили прямую связь между варикозными венами и ТЯ. Они детально описали и основные лечебные мероприятия: возвышенное положение

конечности, ежедневное мытье язвы проточной или морской водой, а также давящие повязки. Гиппократ предварительно накладывал на язвы донниковый пластырь и мед. Язвы с каллезными краями сначала размягчал раздражающими мазями, а затем сближал освеженные края.

В древнеиндийском руководстве по хирургии «Сушрута Самхита» (270 г. до н. э.) изложена методика свободной пересадки кожного лоскута на очищенную с помощью личинок мясных мушек ТЯ.

Цельс и Гален в I в. н.э. стали проводить активные действия с первопричиной ТЯ — варикозными венами. Цельс обнажал варикозную вену в нескольких местах, пересекал или разрушал ее каленым железом, а промежуточные участки вены выдергивал. Гален для этой цели вырывал вены тупым крючком.

После описания в 1628 г. Гарвеем системы кровообращения Richard Wiseman (сержант-хирург британского короля Чарльза II) в 1676 г. обнаружил, что недостаточность клапанов вен может быть следствием их расширения. Именно Wiseman легализовал понятие «варикозные вены» и впервые использовал для их лечения компрессионный чулок.

К середине XIX в. причинно-следственная связь ТЯ с варикозной болезнью была доказана. Примерно в это же время Gay и Spender (1868) установили, что ТЯ могут быть следствием тромбоза глубоких вен. Unna (1854) разработал и ус-

пешно применил технику наложения цинк-желатиновой повязки — «сапожок Унна».

В 1916 г. Номанс обратил внимание на быстрое развитие клапанной недостаточности перфорантных вен голени у пациентов, перенесших острый венозный тромбоз, и определил это состояние как «постфлебитический синдром».

Dickson Wright (1930) подтвердил влияние гравитации на развитие ТЯ и доказал необходимость использования компрессионных повязок.

Arnoldi и Haeger (1967) убедительно доказали, что возникновение ТЯ связано с недостаточными перфорантными венами. Авторы показали, что их перевязка или компрессия эластическими бинтами способствуют быстрому заживлению язв, и тем самым проложили путь к современным патогенетическим методам их лечения и профилактики.

Еще в 1799 г. лондонским врачом Чарльзом Брауном было сделано одно из первых эпидемиологических наблюдений. Он описал «очень печальный факт, что среди низшего класса на каждые пять работающих приходится один с ТЯ ноги, которая многие годы причиняет ему ужасные страдания».

Частота ТЯ в общей популяции достигает 0,8–1,0% и зависит от возраста. У людей старше 65 лет она составляет 3,6%. У 50% больных венозные язвы не заживают более 4 мес, а у 20% — более 2 лет [5–7].

В европейских странах хроническими заболеваниями вен страдает до 50% населения, причем у 5–15% из них имеются декомпенсированные формы болезни, а одно из самых тяжелых проявлений ХВН — трофические язвы — почти у 4% [5]. Ранее утверждаемый факт, что ХВН чаще встречается у женщин, многими авторами оспаривается [8]. Это объясняется тем, что обращаемость женщин к врачу при начальных проявлениях ХВН значительно больше. Но, тем не менее, по данным статистики, эта патология определяется у 20–30% женщин и лишь у 10–20% мужчин. Подобное соотношение распространенности ХВН в зависимости от пола значительно уменьшается с возрастом. Анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности ХВН среди работающего населения Москвы, проведенного в 2002 г., показал, что заболеваемость составила 62% [9]. Причем заболевание выявлено у 67% женщин и у 50% мужчин. Наибольшая частота встречаемости отмечена во временном промежутке от 20 до 50 лет, т.е. у наиболее социально активной части населения.

Из года в год растет количество заболевших в нашей стране, отмечается омоложение контингента больных [10].

По статистике, хроническая патология венозной системы нижних конечностей имеется у 35–38 млн. россиян, причем 15% из них страдают декомпенсированными формами заболевания, которые в 40–90% случаев осложняются выраженными трофическими нарушениями кожи и рецидивирующими язвами. Частота рецидива язвы составляет 17% в течение года даже при соблюдении всех необходимых врачебных рекомендаций [11].

В странах Европы затраты, связанные с ХВН, составляют 1–2% бюджета здравоохранения. Стоимость лечения венозной ТЯ варьирует в широких пределах и зависит от используемых технологий [12–14]. Например, во Франции стоимость консервативного лечения в среднем составляет 750 евро. В США при закрытии ТЯ в сроки до 3 мес прямые медицинские расходы колеблются в пределах 600–1200 долл. США. Прямые затраты, связанные с диагностикой и лечением ХВН (госпитализация, консультации, лекарственные средства), изучались в Италии до и после реформы здравоохранения в 1993–1994 гг. В целом они составили 360,4 и 384 млн. евро соответственно. Увеличение общих прямых затрат на 23,6 млн. евро стало результатом повышения расходов на госпитализацию. Число больных, получавших лечение, сократилось, что способствовало прогрессированию болезни и более частому развитию осложнений [5].

В России прямые затраты на лечение одного случая венозной ТЯ в поликлинике достигают 350–400 долл. США, а в стационаре — 500 долл. США.

Проводя экономический анализ, следует учитывать не только прямые медицинские расходы, но и социально-экономические потери [15, 16].

Вероятность заживления ТЯ в основном зависит от возраста, поэтому старение населения в индустриально развитых странах в ближайшие 10 лет приведет к увеличению числа больных с венозными язвами нижних конечностей. Но актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью и ростом частоты указанной патологии преимущественно среди лиц работоспособного возраста, значительным снижением качества жизни заболевших, длительными сроками нетрудоспособности, высоким процентом инвалидизации, сложностью лечения [17–19].

ТЯ венозной природы составляют более 70% от всех язв нижних конечностей. Их возникно-

вление в подавляющем большинстве наблюдений (52%) обусловлено варикозной болезнью и лишь в 14% случаев — постфлеботромботической [20, 21]. В то же время многие авторы в материалах Международной конференции российских ангиологов и сосудистых хирургов (Ярославль, 2002) отмечали [22], что основной причиной развития язв является ранее перенесенный тромбоз глубокой венозной системы (58,7–68,0%).

В основе развития трофических нарушений при ХВН лежит флебогипертензия, инициирующая каскад патологических реакций на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях [23, 24]. Причин повышения венозного давления может быть две: первая — ортостатическая венозная гипертензия, или ортостатический флебостаз; вторая — гидравлическая «бомбардировка» мягких тканей голени через перфорантные вены с клапанной недостаточностью, в которых скачкообразно повышается давление во время ходьбы. Эту динамическую флебогипертензию и рассматривают как основной повреждающий фактор [21, 25–27].

Наиболее тяжелые флебогемодинамические процессы наблюдаются в нижней трети внутренней поверхности голени, где встречаются потоки крови, возникающие за счет клапанной недостаточности поверхностных вен (вертикальный рефлюкс) и перфорантных вен из группы Коккета (горизонтальный рефлюкс). В результате формируется зона флебогипертензии, уровень давления в которой может достигать 2–3 атм.

В условиях венозного стаза и флебогипертензии образуются многочисленные клеточные микротромбы, которые блокируют капиллярный кровоток, что ведет к снижению перфузии тканей и развитию очагов некроза [28–30].

Через поврежденную стенку капилляров происходит экстравазация активированных лейкоцитов в межтканевое пространство и выделение ими токсичных компонентов (цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты, фактор активации тромбоцитов), что приводит к развитию хронического воспаления и непосредственно вызывает некроз кожи [31, 32].

Артериальный отдел микрососудистого русла вначале подвергается гипертрофии, а затем полной облитерации. Макроскопически этот процесс проявляется атрофией кожи, пластинчатым гиперкератозом и дерматонекрозом. При тяжелых формах ХВН развиваются системные гемостазиологические нарушения, которые обуславливают развитие синдрома гипервязкости

крови и усиливают микроциркуляторный стаз. Скопление в интерстициальной ткани большого количества жидкости приводит к перегрузке лимфатической системы, а значит, к еще большему усилению отеков.

При венозном и лимфатическом стазе, отеке, нарушении барьерной функции кожи создаются благоприятные условия для бактериальной контаминации и колонизации ТЯ, что сопровождается развитием острого индуративного целлюлита [33]. На этом фоне площадь и глубина язвы увеличиваются, отделяемое приобретает гнойный характер, появляются симптомы гнойно-резорбтивной лихорадки, системной воспалительной реакции. Следствием бактериальной агрессии является расширение площади некробиотического процесса, развитие фиброза кожи и подкожной клетчатки, дальнейшее угнетение нарушенного лимфатического оттока и микроциркуляции. Бактериальная инфекция оказывает непосредственное токсическое действие на окружающие ткани, а также снижает местную и общую иммунологическую активность, вызывая специфическую микробную сенсибилизацию организма и усугубляя трофические расстройства.

При бактериологическом исследовании ТЯ обычно высевают поливалентную микрофлору. Превалируют в венозных язвах золотистый стафилококк, фекальная микрофлора, патогенные анаэробы и бета-гемолитический стрептококк.

В последнее время отмечается контаминация ТЯ более редкими микроорганизмами: дифтерийной палочкой, псевдомонами, синегнойной палочкой, эшерихиями и грибами.

Длительное нарушение трофики кожи нижних конечностей при ХВН создает благоприятные условия для микотического поражения мягких тканей, частота которого достигает 75%. ТЯ с грибковой микрофлорой труднее всего поддаются лечению.

Состояние кожи в окружности ТЯ под воздействием раневого отделяемого ухудшается, и частым спутником хронических венозных язв становится микробная экзема, целлюлит, пиодермия [34]. Прогрессирование язвенного дефекта нередко провоцируют разнообразные неправильно подобранные повязки, примочки, мази. Наиболее тяжело протекает микотическая инфекция, источником которой могут быть онихомикоз и интритригнозный микоз, часто встречающиеся у пациентов пожилого возраста. Микотическая инфекция, сенсибилизируя организм, усугубляет течение основного процесса и способствует про-

грессированию трофических расстройств. Указанные осложнения, которые встречаются у 43,4–48,0% больных [22], диктуют необходимость включения в комплексное лечение ТЯ противомикробных, антимикотических препаратов, в том числе и системного действия.

На фоне инфицированной ТЯ возможно развитие острого гнойного варикотромбофлебита, лимфангита, пахового лимфаденита и рожистого воспаления. Частые вспышки местной инфекции вызывают необратимые склеротические изменения лимфатических коллекторов с развитием вторичной лимфедемы. При длительно существующих язвах развивается периостит, артроз голеностопного сустава. Известны случаи, когда венозная ТЯ становилась источником сепсиса и смерти больных [35].

Любые длительно существующие ТЯ таят угрозу малигнизации в 1,6–3,5% случаях. Клинические симптомы малигнизации проявляются в увеличении размеров язвы и степени болевого синдрома. Кроме этого, вокруг язвы формируются валообразные утолщения. Малигнизация может быть следствием неадекватного лечения (раздражающие мази, УФО, лазерное облучение).

В вопросах лечения ТЯ не существует единства не только в нашей стране, но и за ее пределами. Перечислить все применяемые методы лечения не представляется возможным, потому что никакие другие заболевания не породили такого огромного количества предложений лекарственных средств и методов, в которых врачу подчас трудно разобраться. Лечение больных с венозными язвами, как правило, длительное, протекающее иногда годами, базируется в основном на интуиции и личном опыте врача.

При определении стратегии и тактики лечения необходимо учитывать этиологические факторы развития, поливалентный механизм патогенеза венозных ТЯ, наличие как местных факторов, так и системных расстройств [36–38]. Реализуя лечебные подходы, необходимо следовать элементарным принципам: от простого к сложному, от дешевого к более дорогому [39].

Современная концепция подразумевает этапное лечение венозной ТЯ. Первоначально необходимо добиться закрытия или уменьшения площади язвенного дефекта, улучшить состояние окружающих тканей, уменьшить отечный и болевой синдромы и лишь затем решать вопрос о необходимости и возможности хирургического вмешательства или наметить программу поддерживающей терапии, направленной на предотвращение рецидива язвы [40–42].

Амбулаторное лечение этого контингента пациентов чрезвычайно сложно ввиду ограниченности больных в движении, невозможности использования комплексного воздействия на язву, включая физиотерапевтическое лечение, внутривенные инфузии, частые перевязки и хирургические методы лечения. Поэтому главное внимание должно быть уделено лечению пациента в стационаре, где быстрее можно достичь радикального изменения клинической ситуации, а по мере уменьшения язвы в размере завершающий этап лечения можно продолжить в условиях поликлиники [43, 44].

В настоящее время лечение венозных язв состоит из местных и системных мероприятий, направленных на улучшение локальных и общих расстройств здоровья пациента.

Комплекс проводимых консервативных мероприятий определяется характером раневого процесса. При этом его обязательными компонентами являются:

- лечебно-охранительный режим;
- эластическая компрессия;
- системная и местная терапия.

На весь период лечения пациенту следует обеспечить лечебно-охранительный режим, соблюдение режима труда и отдыха с преимущественным пребыванием в горизонтальном положении, с элементами постурального дренажа для пораженной конечности. Это положение в определенной степени противоречит современному принципу преимущественно амбулаторного лечения больных с венозными ТЯ. Создание лечебно-охранительного режима в домашних условиях, а тем более в городских участковых поликлиниках представляется серьезной проблемой.

Постуральный дренаж, осуществляемый в положении Тренделенбурга, несмотря на кажущуюся архаичность, является надежным способом снижения венозной гипертензии и устранения флебостаза. Пораженную конечность приподнимают под углом 25–30° так, чтобы она равномерно лежала на плоскости. Для этого используют шину Белера, валик или приподнимают ножной конец кровати. В таком положении пациент должен пребывать большую часть суток. Метод не пригоден для больных с сопутствующим периферическим атеросклерозом.

Компрессионная терапия является патогенетически обоснованным способом консервативного лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей. Данное направление лечения ХВН в настоящее время представлено постоянной эластической и прерывистой пневматичес-

кой компрессией нижних конечностей. Для достижения хороших результатов компрессионного лечения ТЯ значение лодыжечно-плечевого индекса должно быть больше или равно 0,8. Компрессионная терапия значительно ускоряет заживление венозных ТЯ, высокая степень компрессии более эффективна, чем низкая. Четко не установлено, какая из систем высокой компрессии — 3,4 слоя бинта или эластический трикотаж — более эффективна [45].

В мировой клинической практике в течение уже нескольких десятков лет применяют перемежающуюся пневматическую компрессию конечностей, в том числе на фоне применения обычной компрессии. В России она используется сравнительно недавно и пока не получила должного распространения. Перемежающаяся пневмокомпрессия целесообразна на стадиях грануляции и эпителизации ТЯ, особенно в случаях, когда ХВН сопровождается лимфедемой.

Этот метод терапии не лишен недостатков. Длительное ношение компрессионного биндажа приводит к дегидратации кожного покрова, что тормозит регенераторные процессы. Кроме того, развиваются сухая экзема и пластинчатый гиперкератоз — факторы, которые способствуют вторичному инфицированию.

Системная терапия ТЯ на фоне ХВН проводится с учетом различных звеньев патогенеза заболевания и преследует несколько определенных целей [46—49]:

- купирование симптомов;
- предоперационная подготовка;
- послеоперационная реабилитация;
- улучшение качества жизни.

Фармакотерапия ХВН включает: венотоники, дезагреганты, антикоагулянты, иммуномодуляторы, антигистаминовые препараты, антиоксиданты, антибиотики, лечение болевого синдрома, диетотерапию.

Необходимость хирургического вмешательства для пациентов с ТЯ нижних конечностей обсуждается либо при наличии длительно незаживающих язв, резистентных к консервативной терапии в течение 3 мес, либо как метод профилактики их рецидива. Если глубокая венозная система не поражена, то хирургическое вмешательство на поверхностной венозной системе показано и полезно пациенту — в этом вопросе достигнуто единогласное мнение сосудистых хирургов [50]. Однако при ХВН очень часто имеет место комбинированное поражение венозных систем нижних конечностей. Для того, чтобы хирургическое лечение было более эффективным, необходи-

мо детальное и внимательное исследование состояния поверхностной и глубокой венозной системы пораженной конечности. Это диктует необходимость выполнения хирургических вмешательств при венозных ТЯ в специализированных отделениях, имеющих современное оснащение и подготовленные медицинские кадры [51, 52].

В ходе операции необходимо решать две взаимосвязанные задачи. Первая задача — устранение патологических вено-венозных рефлюксов — реализуется в виде стволовой флебэктомии с диссекцией перфорантных вен, возможно эндоскопически и с помощью стриппинга (склеротерапией, лазерной, радиочастотной облитерацией). Следует отметить, что стремление к радикальности в этом случае не всегда оправдано, так как влечет за собой повышение травматичности операции и в несколько раз увеличивает риск тяжелых гнойно-некротических осложнений. Чрезмерной радикальности следует предпочесть этапность [53, 54]. Вторая задача — восполнение дефекта тканей в месте ТЯ — при необходимости решается пересадкой кожи [29]. При пенетрации венозной ТЯ в собственную фасцию и мышцы голени, надкостницу или ахиллово сухожилие показано иссечение язвы. Наибольшее признание получили два варианта хирургического вмешательства — миопластическая фасциэктомия и shave-therapy [55—58].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Веденский А.Н.* Варикозная болезнь. Л: Медицина; 1983.
2. *Веденский А.Н.* Посттромботическая болезнь. Л: Медицина; 1986.
3. *Мазаев П.Н., Королюк И.П., Жуков Б.Н.* Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей. М: Медицина; 1987; 256 с.
4. *Спирidonov А.А., Морозов К.М.* К вопросу о стандартизации совокупности понятий, обобщающихся названием «Хроническая венозная недостаточность» (что заложено в международных стандартах?). *Анналы хирургии* 2002; 2: 45—51.
5. Обзор 15-го Всемирного конгресса международного общества флебологов (Рио-де-Жанейро, 2005 г.). *Флебoлимология. Специальный выпуск.* 2005; 28: 142—148.
6. *Янтет Дж.* Эпидемиология заболеваний вен. Обзор существующего положения. *Флебoлимология. Специальный выпуск.* 1997; с. 3—5.
7. *Hafner J., Ramelet A., Schmeller W., Brunner U.* Management of leg ulcer. *KARGER* 1999; 6: 294.

8. *Богачев В.Ю.* Обзор материалов международного флебологического конгресса (Сан Диего, США, 27 — 31 августа, 2003 г.). *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 10(2): 54—59.
9. *Голованова О.В.* Эпидемиология хронической венозной недостаточности. Новый российский проект. *Флебологическая. Приложение.* 2003; с. 2—6.
10. *Аверьянов М.Ю., Измайлов С.Г., Измайлов Г.А., Кудыкин М.Н., Аверьянов Ю.А.* Хронические заболевания вен нижних конечностей. Учебное пособие. Н. Новгород: ФГУИПП «Нижполиграф»; 2002; 128 с.
11. *Сапелкин С.В.* Фармакотерапия трофических язв с точки зрения доказательной медицины. В кн.: *ХВН: от ранних проявлений до трофических язв.* Материалы VI конференции Ассоциации флебологов России. М; 2006; с. 9—12.
12. *Nelzen O., Bergqvist D., Lundhagen A.* Leg ulcer etiology — a cross sectional population study. *J Vasc Surg* 1991; 14: 557—564.
13. *Ruckley C.V., Fowkes F., Bradbury A.* Venous disease. Epidemiology, management and delivery of care. Springer; 1999; 278 p.
14. *Ruckley C.V.* The cost of chronic leg ulcer disease. *Medicographia* 1986; 18: 3.
15. *Романовский А.В., Васютков В.Я., Садов С.В.* Экономические потери при лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей. В кн.: Материалы II конференции Ассоциации флебологов России. М; 1998; с. 68.
16. *Ruckley C.V.* Socioeconomic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcer. *Angiolog* 1997; 48: 67—69.
17. *Баткаев Э.А. и др.* Лечение трофических язв венозной этиологии у больных пожилого возраста. В кн.: Материалы Всерос. науч. практ. конф. «Возрастные аспекты дерматологии, венерологии и косметологии». М; 2000; с. 40.
18. *Балас П.* Новый подход к болезням вен: контроль за качеством жизни пациента. *Флебологическая* 1997; 5: 1—3.
19. *Хохлов А.М.* Принципы патогенетического лечения варикозной болезни нижних конечностей, осложненной трофической язвой. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1989.
20. *Золотухин И.А.* Эпидемиология и факторы риска ХВН. В кн.: *ХВН: от ранних проявлений до трофических язв.* Материалы VI конференции Ассоциации флебологов России. Приложение. М; 2006; с. 1—3.
21. *Флебология: Руководство для врачей.* Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина; 2001. 661 с.
22. *Васютков В.Я., Богачев В.Ю.* Венозные трофические язвы нижних конечностей. *Русский медицинский журнал* 1999; 7(13): 616—620.
23. *Бауэрзакс Ж., Флеминг И., Буссе Р.* Патифизиология хронической венозной недостаточности. *Флебологическая* 1998; 7: 1—7.
24. *Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю.* Хроническая венозная недостаточность. М: Берез; 1999. 126 с.
25. *Гостищев В.К., Хохлов А.М.* Патогенез трофических язв при варикозном расширении вен нижних конечностей. *Хирургия* 1991; 10: 100—105.
26. *Browse N., Burnand K.* The cause of venous ulceration. *Lancet* 1982; 2: 243—245.
27. *Nicolaidis A.N., Hussein M.K., Szendro G. et al.* The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurement. *J Vasc Surg* 1993; 17: 414—419.
28. *Маматтавршвили Д.Г.* Болезни вен. М: Медицина; 1964; 386 с.
29. *Никитин Г.Д., Карташев И.П., Рак А.В., Линник С.А., Аверюшкин А.В., Кравцов Д.В., Делиев Б.И.* Пластическая хирургия хронических и нейротрофических язв. Санкт-Петербург: ООО «Сюжет»; 2001; 192 с.
30. *Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Щелоков А.Л., Иващенко А.Н., Фоминых Е.М.* Осложненные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей. М: МедЭкспертПресс; 2003; 176 с.
31. *Franks P.J., Moffatt C.J., Connolly M.* Community leg ulcer clinics: effect on quality of life. *Phlebology* 1994; 9: 83—86.
32. *Strack J.* The pathophysiology of venous ulceration. *Scope Phlebol Lymphol* 1995; 3: 12—15.
33. *Dormandy J.A.* Pathophysiology of venous leg ulceration: an update. *Angiology* 1997; 48: 71—75.
34. *Иванов Е.В.* Варикозная экзема: этиология, патогенез, диагностика. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2005; 11(1): 75—79.
35. *Belcaro C, Nicolaidis A., Stansby G.* The venous clinic. *ICP* 1998; 3: 192.
36. *Богачев В.Ю.* Новые данные о хронической венозной недостаточности от эпидемиологии к лечению. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 2: 119—126.
37. *Варикозная болезнь нижних конечностей. Стандарты диагностики и лечения.* М: Медицина; 2000; 16 с.
38. *Bosanguet N., Franks P.* Venous diseases: the new international challenge. *Phlebology* 1996; 11: 1—6.
39. *Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю.* Венозные трофические язвы. Мифы и реальность. *Флебологическая* 2000; 11: 10.
40. *Кравченко Т.В.* Оптимизация комплексного лечения трофических язв венозного генеза и варикозной экземы. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М; 2001.
41. *Покровский А.В., Сапелкин С.В.* Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей — современные проблемы диагностики, классификации, лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2003; 1: 53—68.

42. *Стойко Ю.М., Ермаков Н.А., Пастушенков В.Л., Шайдаков Е.В.* Возможности консервативной терапии и хирургического лечения нарушений микроциркуляции при хронической венозной недостаточности нижних конечностей в стадии трофических расстройств. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 10(2): 143–146.
43. *Васильев В.В.* Лечение больных с осложненными формами посттромбофлебитической болезни нижних конечностей на поликлиническом этапе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2006.
44. *Сащикова В.Г.* Профилактика и лечение трофических язв нижних конечностей. СПб: Гиппократ; 1995; 96 с.
45. *Phillips T., Stanton B., Provan A. et al.* A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychologic implications. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 49–53.
46. *Алехин Д.И., Фокин А.А., Михайлов О.А., Яровинский Б.Г.* Аспекты комплексной терапии трофических язв различного генеза. В кн.: Материалы VI конференции Ассоциации флебологов России. Флебологическая. Специальный выпуск. М; 2006; с. 90.
47. *Веденский А.Н., Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В., Царев О.И.* Детралекс-500 в послеоперационном периоде у больных с варикозной болезнью. В кн.: Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов. Материалы юбилейной конф., посвященной 100-летию СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. СПб; 1997; с. 272.
48. *Кириенко А.И., Григорян Р.А., Богачев В.Ю., Богданец Л.И.* Фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Consilium medicum* 2000; 2(4): 74–77.
49. *Микадзе И.Ш.* Венотоники. *Вестник хирургии* 2006; 165(2): 114–118.
50. *Суковатых Б.С., Назаренко П.М., Беликов Л.Н. и др.* Патогенез и хирургическое лечение трофических язв нижних конечностей на почве варикозной болезни. *Вестник хирургии* 2000; 6: 95–97.
51. *Васютков В.Я.* Сочетанное консервативное и хирургическое лечение венозных трофических язв. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2002; 3(приложение): 35–36.
52. *Кириенко А.И.* Минимально-инвазивная хирургия варикозной болезни. *Флебологическая* 1998; 9: 13–16.
53. Ошибки, опасности и осложнения в хирургии вен. Руководство для врачей. Под ред. Ю.А. Шевченко. СПб: Питерком; 1999; 320 с.
54. *Шалимов А.А., Сухарев И.И.* Хирургия вен. Киев; 1984; 168 с.
55. *Богачев В.Ю., Золотухин И.А.* Современные методы хирургического лечения варикозной болезни, осложненной трофическими расстройствами. *Флебологическая* 1996; 2: 5–9.
56. *Джитавва И.Г., Бутивщенко И.А., Шовский О.Л., Гринберг А.А.* Хирургическое лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей, осложненной трофическими язвами. *Хирургия* 1991; 6: 60–63.
57. *Феган Дж.* Варикозная болезнь. Компрессионная склеротерапия. М; 1997.

© А.Г. Муляр, Г.Н. Григорьев, М.Т. Гасанов,
А.В. Кириллова, 2006 г.
УДК 616—005.6:615.2
Поступила 11.10.2006 г.

А.Г. МУЛЯР, Г.Н. ГРИГОРЬЕВ, М.Т. ГАСАНОВ, А.В. КИРИЛЛОВА
Государственный медико-стоматологический университет, Москва

ПУТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

.....
В результате проведенного исследования среди 13 дериватов пиридинкарбонической кислоты отобрано перспективное соединение, у которого антиагрегационный эффект сопровождается антиоксидантным действием. Установлено также, что данное вещество подавляет транспорт ионов кальция в лимфоцитах человека.
.....

.....
As a result of the conducted investigation among 13 derivatives of a pyridinecarboxylic acid, a perspective connection, in which an antiaggregational effect is accompanied by an antioxidant effect, is selected. It is also established, that the given substance suppresses a transport of the calcium ions in the human lymphocytes.
.....

Активация гемостаза, вызванная агрегацией тромбоцитов, сопровождается развитием инфаркта миокарда, нарушением мозгового кровообращения, тромбозами и эмболиями, приводящими к высокой смертности населения. Перспективным путем лечения этих заболеваний является применение лекарственных препаратов, изменяющих соотношение между продуктами метаболизма арахидоновой кислоты, простагландин-2 и тромбоксана A_2 в сторону увеличения первого и вызывающих антиагрегационный эффект [1]. Способностью регулировать соотношение между указанными простагоидами обладают ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин, тиклопидин и др. Однако их применение не всегда достаточно эффективно и может спровоцировать различные осложнения.

Избирательным влиянием на систему метаболизма арахидоновой кислоты, способствующим

антиагрегационному действию, обладает пиридинкарбоническая кислота, которая подавляет активность тромбоксансинтетазы и снижает уровень тромбогенного фактора — TxA_2 , не влияя на синтез простагландина [2, 3]. Однако выраженный эффект достигается применением достаточно высоких доз этого лекарства, что может вызвать нежелательные последствия [4–6].

Таким образом, создание высокоэффективного и малотоксичного антиагреганта из числа производных пиридинкарбонической кислоты позволит предложить для клинической практики медикаментозное средство, предназначенное для борьбы с тромбозами и различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Цель исследования — скрининг новых производных пиридинкарбонической кислоты для последующего создания перспективного противотромботического лекарственного препарата.

Материалы и методы. Были исследованы 16 химических веществ — производных пиридинкарбоновой кислоты, 13 из них растворимы в воде (ИБХФ-21, ИБХФ-22, ИБХФ-24, ИБХФ-20, ИФК-393, ИФК-309, ИФК-367, ИФК-321, ИФК-472, ИФК-366, ЛБК-10, ЛБК-78, ЛБК-149), а 3 вещества (ИБХФ-23, ИФК-406, ИФК-392) не растворимы не только в воде, но и в ТВИН-80 и диметилсульфоксиде.

Исследование агрегации тромбоцитов проводилось по методу C.V.R. Vorn [7] на агрегометре ф. «Chrono-log» (США). Изучаемые вещества в различных концентрациях добавляли к плазме за 5 мин до внесения индуцирующего агента (*in vitro*) или через определенные промежутки времени (30, 60, 120, 180 и 240 мин) после перорального введения животным (*in vivo*). В качестве индуктора агрегации была выбрана АДФ — НПО «Ренам» (Россия, серийный №0902) в концентрации 10^{-5} М.

Для регистрации активных форм кислорода («дыхательный взрыв») использовался метод хемилюминесценции и люминофоров — соединений, возбуждающихся в результате взаимодействия с радикалами кислорода, а затем люминесцирующих в более длинноволновой области спектра при их рекомбинации. В качестве люминофора применялся люцигенин (его конечная концентрация в пробе составила 20 мкМ). Хемилюминесценция регистрировалась в виде количества импульсов в минуту на люминометре «Биотокс-7», соединенным с персональным компьютером.

Величина концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме лимфоцитов человека определялась с помощью флуоресцентного индикатора ионов кальция Fura-2M. Измерение флуоресценции проводилось на спектрофлуориметре Hitachi F-4000 (Япония).

Показатели острой токсичности (LD_{50}) рассчитывались по методу Кербера (1931) спустя 24 ч после введения потенциального антиагреганта [8].

Результаты и обсуждение. Первая серия опытов проводилась с целью изучения влияния 13 новых производных пиридинкарбоновой кислоты на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов крови в условиях *in vitro*, по сравнению с эталонным препаратом — пиридинкарбоновой кислотой. Выбор данной модели стимуляции тромбоцитов был обусловлен тем, что АДФ является одним из наиболее мощных активаторов данных форменных элементов крови. Исследуемые субстанции использовались в концентраци-

ях от 10^{-6} до 10^{-3} М. В результате проведенных опытов было установлено, что 3 вещества в разной степени угнетали АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов.

Наиболее выраженной способностью подавлять основную функцию тромбоцитов обладало вещество ИФК-366 в концентрации 10^{-3} М. Оно понижало процент падения оптической плотности плазмы на 25% по сравнению с контролем. В концентрации 10^{-4} М действие АДФ еще больше ослабевало, составив 34% от первоначальных значений. Данный эффект в 1,4 раза превышал аналогичные показатели пиридинкарбоновой кислоты в концентрации 10^{-3} М (18%). При использовании ИФК-366 в концентрации 10^{-5} М наблюдалось ослабление антиагрегационного эффекта: процент падения оптической плотности плазмы, обогащенной тромбоцитами, не превышал 19% по сравнению с действием одного АДФ. Более низкая концентрация ИФК-366 (10^{-6} М) эффекта не имела.

Соединение ИФК-321 вызывало антиагрегационный эффект (13% от контроля; $p \leq 0,05$) только в концентрации 10^{-3} М.

Вещество ИФК-472 обладало наиболее выраженной способностью подавлять склеивание тромбоцитов (25% от исходных значений) в концентрации 10^{-4} М. При последующем десятикратном разведении (10^{-5} М) этот процесс практически сохранялся и составил 22%. В концентрации 10^{-6} М действие ИФК-472 прекращалось.

Вещества ИФК-309, 393, 367; ЛБК-10, 78, 149; ИБХФ-20, 21, 22 и 24 в отношении изучаемой функции тромбоцитов были инертны.

Так как из 13 новых производных пиридинкарбоновой кислоты два соединения (ИФК-366 и ИФК-472) были наиболее активны и подавляли АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro*, они были отобраны для последующего этапа опытов в условиях живого организма (*in vivo*). В данном эксперименте дозы изучаемых веществ рассчитывались с учетом максимально эффективных концентраций, найденных в опытах *in vitro*, с последующей аппроксимацией на массу животного; при этом объем крови считался равным 10% от массы тела животного.

Разовая доза исследуемых веществ варьировала в соответствии с их молекулярной массой и вводилась перорально.

Введение кроликам вещества ИФК-472 во всех изученных дозах (10, 20 и 40 мг/кг) в течение всего периода наблюдения (240 мин) не сопровождалось подавлением агрегации тромбоцитов.

Вещество ИФК-366 в дозе 2 мг/кг на всех этапах опыта антиагрегационного эффекта не имело. В дозе 4 мг/кг через 90 мин после введения ИФК-366 процент падения оптической плотности плазмы, обогащенной тромбоцитами, снижался по сравнению с контролем в 2 раза. Еще через 30 мин эффект незначительно ослабевал и сохранялся на протяжении 3 ч наблюдения. Последующий забор крови через 240 мин после начала эксперимента не выявил каких-либо значимых различий по сравнению с действием одного АДФ.

Повышенная активность данного вещества (антиагрегационный эффект), по сравнению с родственными по составу и функциональным группам производными пиридинкарбоновой кислоты, может быть объяснена высокой степенью стерического (конформационного) соответствия данного рецепторного аппарата и ИФК-366 и, как следствие, эффективным биологическим ответом.

Таким образом, можно утверждать, что новое производное пиридинкарбоновой кислоты (ИФК-366) подавляет индуцированную агрегацию тромбоцитов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Этот факт является основанием для продолжения исследований с целью уточнения некоторых механизмов антиагрегационного действия вещества.

Прежде всего была предпринята попытка зафиксировать изменение уровня свободного кальция $[Ca^{2+}]_i$ в цитоплазме лимфоцитов человека под влиянием ИФК-366, с учетом, что данный ион играет ведущую роль в процессах тромбообразования. В качестве объекта исследования лимфоциты были выбраны не случайно, так как вследствие сходных с тромбоцитами механизмов кальциевого обмена они являются более стабильными клетками крови и меньше реагируют на центрифугирование и другие механические воздействия.

В результате изучения с помощью метода спектрофлуориметрии воздействия ИФК-366 на $[Ca^{2+}]_i$ в цитоплазме здоровых доноров было установлено, что данное производное пиридинкарбоновой кислоты подавляет его исходный уровень, по-видимому, через угнетение активности SOC-каналов (store operated Ca^{2+} channels) на цитоплазматической мембране лимфоцитов.

Повышение внутриклеточного Ca^{2+} приводит к активации Ca^{2+} -зависимой фосфолипазы A_2 , отщеплению от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты и последующему образованию из нее тромбоксана A_2 при участии фер-

ментов циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы. Секретируемые из активированных тромбоцитов АДФ и тромбоксан A_2 , по принципу положительной обратной связи, способствуют дальнейшему усилению активации и вовлечению в процесс новых циркулирующих тромбоцитов. Поэтому способность снижать $[Ca^{2+}]_i$, на примере лимфоцитов, может объяснять антиагрегационный эффект ряда веществ, обладающих свойством регулировать уровень этого внутриклеточного катиона.

Как было сказано выше, при патологии сердечно-сосудистой системы «окислительный стресс» имеет большое значение. Образующиеся в результате этого процесса активные формы кислорода обладают выраженным реакционным действием и могут изменять активность и структуру многих макромолекул в клетках. Кроме того, данные пероксидные анионы способны повышать активность тромбоцитов.

Были получены убедительные доказательства того, что ИФК-366 в широком диапазоне концентраций угнетает образование супероксид-анионрадикалов, индуцированное различными дозами стандартных агентов — FMLP и PMA — в образцах цельной крови как здоровых доноров, так и больных, страдающих инфарктом миокарда и эссенциальной гипертонией. Этот эффект не уступал таковому у индопамида, обладающего, как известно, не только диуретическим, но и антиоксидантным действием.

При определении острой токсичности было установлено, что LD_{50} ИФК-366 составила 3334 мг/кг, что позволило отнести его к IV классу безопасности по классификации К.К. Сидорова (1973), т.е. к малотоксичным соединениям.

Закключение. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости изучения хронической токсичности ИФК-366 с целью получения разрешения на клинические испытания его в качестве противотромботического средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахундов Р.А., Третьяк В.М., Халилова Э.М. и др. Гемостазирующая роль никотиновой кислоты и ее аналогов. Фармакология и токсикология 1993; 4: 267–269.
2. Рясина Т.В., Коршунова Т.С., Полянский Н.Б. и др. Антиишемический эффект нового производного оксиникотиновой кислоты. Фармакология и токсикология 1994; 3: 49–51.

3. Stone C.K., Holden J.E., Stanley W. et al. Effect of nicotinic acid on exogenous myocardial glucose utilization. J Nucl Med 1995; 36(6): 996–1002.
4. Галеева Р.И., Халдеева В.А., Гаврилов М.Ю. Синтез и фармакологическая активность амидов 2-алкокси-6,7-дигидро-5-пиридин-3-карболовых кислот. Химико-фармацевтический журнал 1996; 9: 19–21.
5. Ельцова К.В. Кардио- и гепатопротекторное действие некоторых производных оксиникотиновой кислоты и пространственно затрудненных фенолов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1996.
6. Легонькова Л.Ф., Бушма М.И. Влияние никотин-амида, метионина и α -токоферола на активность конъюгирующей и монооксидазной систем печени и перекисное окисление липидов при гепатонекрозе у крыс. Эксперим и клин фармакология 1997; 2: 68–71.
7. Born G.V.R. Obsession on the change in shape of blood platelets brought about by adenosine diphosphate. J Physiol 1970; 209(3): 487–511.
8. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ. М; 1985.

© Вл.В. Шкарин, Р.З. Джаруллаев, 2006 г.
 УДК 616.12–008.831.1
 Поступила 31.10.2006 г.

ВЛ.В. ШКАРИН, Р.З. ДЖАРУЛЛАЕВ
 Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ДАННЫМ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

.....
 Методом кластерного анализа выделены гемодинамические модели у пациентов с артериальной гипертензией по данным эхокардиографии. Данные модели представлены в виде спайдер-форм.

.....
 The hemodynamic models in patients with arterial hypertension according to the echocardiography data are distinguished by a method of a cluster analysis. The given models are presented in a form of the spider-forms.

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии вследствие широкой распространенности, отсутствия адекватного контроля в масштабах популяции и центральной роли в развитии таких грозных осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность.

Развитие новых медицинских технологий предполагает не только внедрение новых методов, методик и аппаратов в клиническую практику, но и переосмысление традиционных методов исследования. Данный подход позволяет повысить «коэффициент полезного использования» информации, получаемой с помощью эхокардиографического исследования [1].

Цель исследования — используя метод стратификации пациентов, выделить основные формы нарушений гемодинамики у пациентов с АГ I–II степени по данным эхоКГ.

Материалы и методы. Обследовано 125 пациентов с АГ I–II степени. ЭхоКГ проводилась на УЗ-сканере SIM 5000 Plus (ESAOTE Biomedica, Италия) в одно- и двухмерном режимах, с использованием механического секторного датчика 3,5 МГц, по общепринятой методике [2].

Исходные данные: внутренний диаметр корня аорты, максимальные и минимальные размеры левого предсердия (ЛП), конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка (ЛЖ), диастолический размер ЛЖ в конце фазы быстрого наполнения и в конце

фазы медленного наполнения, продолжительность систолы и диастолы ЛЖ, продолжительность фазы быстрого наполнения ЛЖ (ФБН) и медленного наполнения (ФМН), толщина межжелудочковой перегородки ЛЖ в фазу диастолы (Д), толщина задней стенки ЛЖ в фазу диастолы.

Расчет показателей осуществляли по компьютерной программе «COR» [1]. Оценивались следующие показатели: конечный систолический (КСО) и конечный диастолический (КДО) объем ЛЖ, ударный объем ЛЖ (УО), минутный объем ЛЖ (МОЛЖ), масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ), морфофункциональный тип левого желудочка (МФТ), фракция выброса ЛЖ (ФВ), скорость циркулярного укорочения волокон миокарда ЛЖ (V_{cf}), показатель сократимости ЛЖ (САД/КСО), объемная скорость изгнания крови из ЛЖ в фазу систолы (V_i) с учетом времени изгнания (V_{i1}), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), удельное периферическое сопротивление (УПС), индекс эластичности артерий (Ca), внутримиокардиальное напряжение ЛЖ (Q_m), давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), фракция заполнения ЛЖ в ФБН (Ф31) и в ФМН (Ф32), фракция заполнения ЛЖ в фазу систолы ЛП (Ф33), скорость циркулярного удлинения волокон миокарда в ФБН ЛЖ (V_{cl}), скорость наполнения ЛЖ в ФБН (V_1) и в ФМН (V_2), отношение (V_1/V_i), отношение (V_{cl}/V_{cf}), структурная точка кардицикла (СТКЦ), продолжительность ФБН, отношение ФБН/Д, диастолическая упругость (жесткость) ЛЖ (ДУЖ) [3]. Объемные показате-

ли рассчитывались по формуле Teichholtz [4], фазовый анализ диастолы осуществляли по методике И.К. Шхвацабая.

Для стратификации пациентов применили кластерный анализ. Использовали гибкую стратегию Варда. По дендрограмме определяли количество кластеров, на которое разделяется группа. Кластерный анализ проводили в среде Statgraphics Plus 3.0 for Windows.

Результаты исследования. Показатели центроидов кластеров позволили выделить 6 групп пациентов для дальнейшего исследования. Гемодинамическая характеристика кластеров имеет следующий вид.

1. Первый кластер (25,6%) характеризуется довольно высокими объемными показателями ЛЖ, гипертрофией ЛЖ, высокими значениями МОЛЖ при нормальных значениях ОПСС, диастолическая функция ЛЖ не нарушена, имеется тенденция к повышению размеров ЛП (рис. 1).

2. Второй кластер (8%) соответствует первому, но только гиперболизирован, при высоких значениях ДЗЛК диастолическая функция ЛЖ сохранена (рис. 2).

3. Третий кластер (27,2%) характеризуется незначительной гипертрофией ЛЖ без увеличения полостей сердца, с нормальным МОЛЖ и небольшим повышением ОПСС, а также ростом ДЗЛК, диастолическая функция сохранена, но уже появляется показатель Ф33 (рис. 3).

4. Четвертый кластер (19,2%) характеризуется гипертрофией миокарда ЛЖ, полости сердца — в пределах нормы, МФТ — гипертрофический, имеется тенденция к уменьшению сократительной функции ЛЖ. Очень высокие показате-

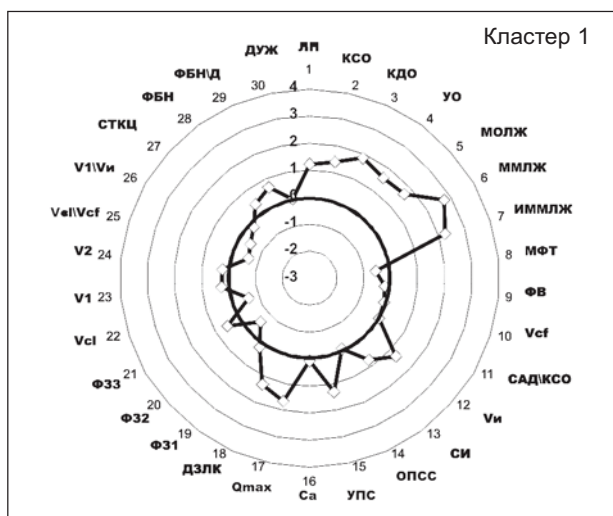


Рис. 1. Спайдер-форма 1-го кластера

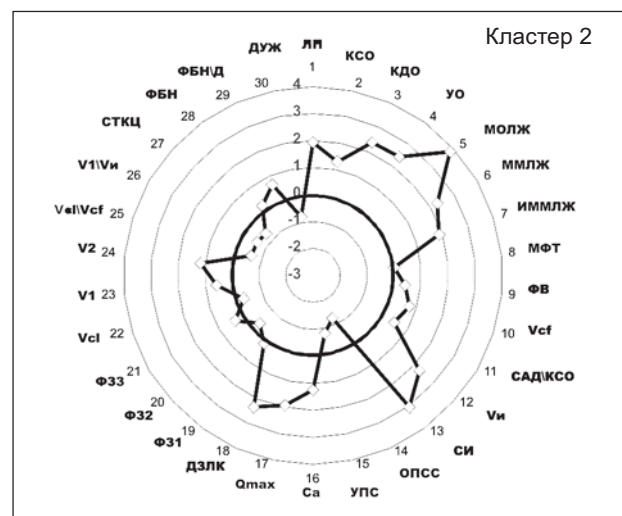


Рис. 2. Спайдер-форма 2-го кластера

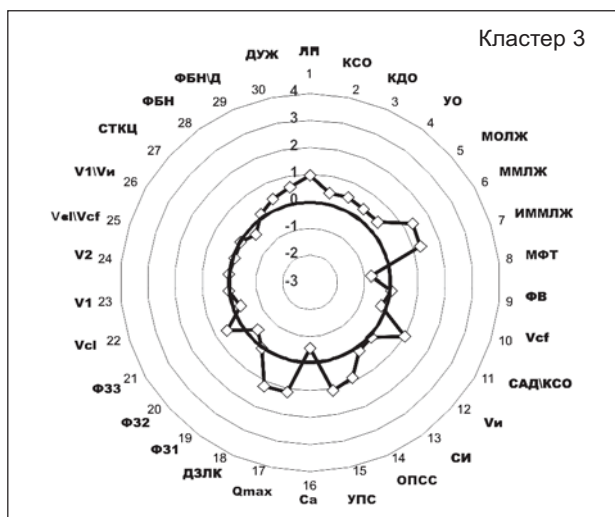


Рис. 3. Спайдер-форма 3-го кластера

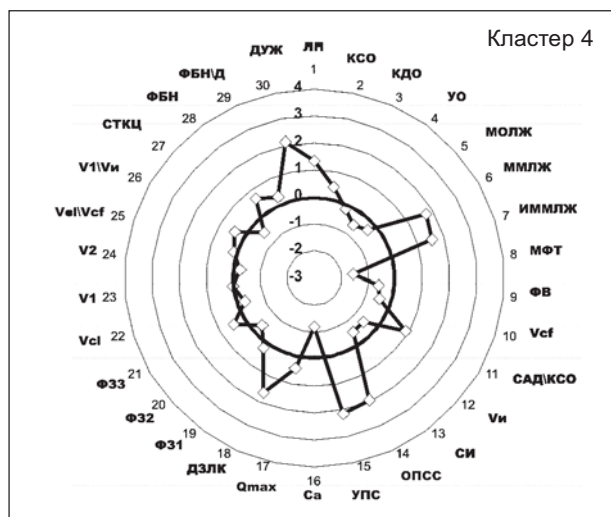


Рис. 4. Спайдер-форма 4-го кластера

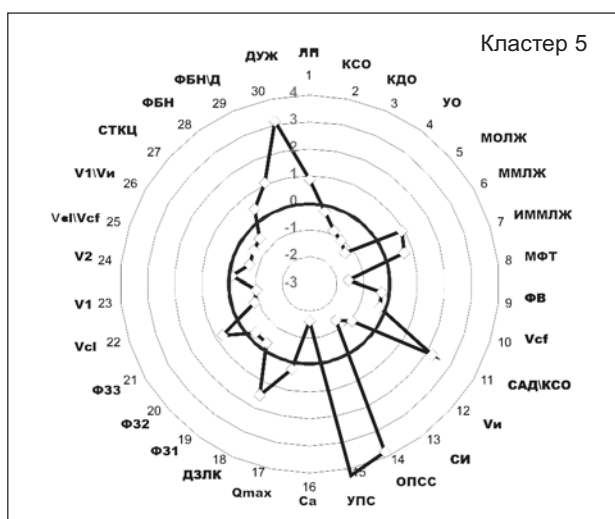


Рис. 5. Спайдер-форма 5-го кластера

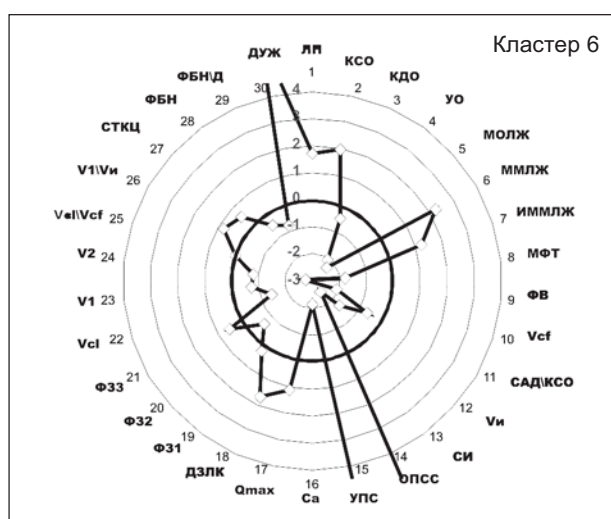


Рис. 6. Спайдер-форма 6-го кластера

ли ОПСС, ДУЖ и ДЗЛК, диастолическая функция ЛЖ сохранена (рис. 4).

5. Пятый кластер (21%) характеризуется маленькими полостями сердца, небольшим увеличением ЛП, ММЛЖ умеренно повышена. МФТ – гипертрофический, резко повышены ОПСС, ДЗЛК и снижен МОЛЖ, имеются проявления диастолической дисфункции (рис. 5).

6. Шестой кластер (3,2%) характеризуется низким значением МОЛЖ, резко повышенными показателями ОПСС, УПС, ДУЖ (выходят за пределы $+4\sigma$) и ДЗЛК, эластичность сосудов резко снижена. Размеры ЛП несколько расширены, ММЛЖ увеличена, сократительная функция ЛЖ снижена (рис. 6). Здесь сосредоточены пациенты с наиболее тяжелой артериальной гипертензией.

Заключение. Кластерный анализ демонстрирует практически бесконечное многообразие гемодинамических моделей у пациентов с АГ I–II степени, описанных в многомерном пространстве признаков. Синтетический подход к анализу дендрограммы позволяет выделить группы пациентов с различиями в отдельных гемодинамических показателях, но в рамках одного гемодинамического типа, что, в свою очередь, дает возможность максимально индивидуализировать (оптимизировать) гипотензивную терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н. Ультразвуковая диагностика в кардиологии. М: Медицина; 1981; 158 с.

2. Шкарин Вл.В. Системный подход в диагностике, лечении и ведении пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. Дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород; 1999.
3. Капелько В.И., Новикова Н.А., Сакс В.А. Расслабимость и растяжимость сердца при энергодифиците.

- Физиологический журнал СССР 1998; 7: 970–976.
4. Teihholtz L.E., Kreulen T., Herman M.V., Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic – angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. Am J Cardiol 1976; 37:7–11.

© К.З. Бахтиярова, Р.В. Магжанов, 2006 г.
 УДК 616.832–004.2
 Поступила 22.08.2006 г.

К.З. БАХТИЯРОВА, Р.В. МАГЖАНОВ

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

ПОЗДНЕЕ НАЧАЛО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

.....
 Изучены особенности клинической картины и течения рассеянного склероза с дебютом в возрасте 45 лет и старше. Установлено, что в клинике преобладали двигательные нарушения, скорость прогрессирования заболевания была выше, чем при типичном варианте развития, чаще отмечалось первично-прогрессирующее течение.

.....
 The peculiarities of a multiple sclerosis clinical picture and flow at the age of 45 years and elder are studied. It is established, that in a clinic the motor disturbances were prevailing, a rate of a disease progression was higher, than at a typical variant of development, the initially progressing flow was frequently observed.

Начало рассеянного склероза (РС) в возрасте 45 лет и старше принято считать поздним. Частота встречаемости этого типа колеблется от 2 до 10% от общего числа людей, страдающих РС [1, 2]. Крайне редко РС начинается в возрасте старше 60 лет. Первым симптомом у этих больных, как правило, бывают двигательные нарушения [1, 3]. При таком варианте развития РС очень часто наблюдается первично-прогрессирующее течение с преобладанием в клинической картине нижнего парапареза (у более 50% больных), часто с выраженным повышением тонуса мышц [1, 3, 4]. В этой возрастной группе возможно наличие сочетанной патологии (терапевтической и др.), ухудшающей состояние больных [4]. Изменения на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) при позднем начале РС близки к наблюдаемым при первично-прогрессирующем с небольшим количеством очагов и отчетливыми признаками атрофических изменений, но возможно сочетание характерных для РС и неспецифических изменений на МРТ [4].

планирования эффективных лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы. В качестве первого этапа эпидемиологического анализа была собрана информация о больных из годовых отчетов, представляемых в Республиканскую клиническую больницу (РКБ) неврологами всех лечебно-профилактических учреждений городов и районов Республики Башкортостан. Для уточнения данных использовались архивы неврологических отделений РКБ и крупных стационаров г. Уфы, документация медико-социальной комиссии Башкортостана. Все больные были обследованы амбулаторно или стационарно в РКБ и на кафедре неврологии Башкирского государственного медицинского университета. Для подтверждения достоверности диагноза РС использовались критерии С. Poser (1983). Тяжесть клинического состояния оценивали с помощью двух шкал Куртцке: Functional System scales (FS) и шкалы инвалидизации Expanded Disability Status Scale (EDSS). Для оценки быстроты нарастания неврологического дефицита оценивалась скорость

Цель исследования — изучение вариантов РС для прогнозирования течения заболевания и

**Клинико-демографические характеристики групп больных с поздним началом
и типичным течением РС (M±SD, Me [LQ; UQ])**

Показатель	Поздний дебют РС (n=24)	Типичное течение РС (n=591)
Женщины/мужчины	14/10	380/211
Возраст на момент исследования, лет	53,4±6,0*	41,2±10,2
Средний возраст начала РС, лет	46,2±1,6*	28,6±7,5
Средняя длительность РС, лет	7,2±6,0	13,6±9,4*
Клиника начала:		
оптический неврит	—	100 (17%)
двигательные нарушения	12 (50%)	160 (27%)
нарушения чувствительности	1 (4%)	48 (8%)
нарушения функций ствола	—	35 (6%)
полисимптоматическое начало	5 (21%)	166 (28%)
нарушения координации	6 (25%)	82 (14%)
Течение заболевания:		
ремиттирующее	3 (13%)	184 (31%)
вторично-прогрессирующее	8 (33%)	295 (50%)
первично-прогрессирующее	13 (54%)	112 (19%)
Уровень инвалидности по шкале EDSS, баллы	6,7 [2; 9] *	5 [4; 6,5] *
Время достижения уровня 6 баллов по шкале EDSS, лет	1,0 [0; 5]*	4 [2; 9]*
Скорость прогрессирования	1 [0,7; 1,8]*	0,4 [0,3; 0,7]*

* — различия статистически значимы, $p < 0,05$.

прогрессирования, которая рассчитывалась как отношение показателя степени инвалидизации в баллах к длительности болезни в годах.

Из 643 осмотренных больных, родившихся и выросших в Республике Башкортостан, РС в возрасте 45 лет и старше развился у 24 (3,7%). Группой сравнения послужили больные с типичным началом РС (в возрасте от 17 до 44 лет). Средний возраст в группе больных с поздним началом составил 46,2±1,6 года, средняя продолжительность заболевания — 7,22±6,09 года, женщины несколько преобладали, как и при типичном РС (см. таблицу).

Статистический анализ данных проводился с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.0 (StattSoft Inc., USA). Проверялись гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро—Уилкса) и равенстве дисперсий (критерий Левина) признаков сопоставляемых групп. Распределения признаков описывались средними значениями и среднеквадратичными отклонениями (M±SD). В случае других видов распределений количественных признаков они описывались медианами (Me) и интерквартильным отрезком между нижним (LQ) и верхним (UQ) квартиля-

ми. Для сопоставления групп по качественным и количественным признакам применялся непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Анализ частот встречаемости признаков проводился с использованием относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ), достоверность ОР оценивали по показателю χ^2 с поправкой Йетса. Во всех видах статистического анализа различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При позднем начале РС заболевание чаще начиналось с двигательных нарушений с ОР, равным 2,04 (ДИ — 1,27—3,56; $p = 0,012$ по тесту Йетса). Первым неврологическим синдромом был прогрессирующий парапарез, встречающийся чаще в отличие от зрительных и чувствительных нарушений, которыми дебютирует классический РС. Статистически значимо выше был риск развития первично-прогрессирующего РС (ОР=2,79; ДИ — 1,86—4,18; $p < 0,001$ по тесту Йетса).

Достоверно чаще при РС с поздним дебютом вовлечены в процесс пирамидная система и черепные нервы. Эти больные имели более высокий средний уровень инвалидности по EDSS по

сравнению с типичным РС ($U=4644$; $p=0,0049$), более высокую скорость прогрессирования ($U=2759$, $p=0,000002$). Причем сроки достижения уровней инвалидности по EDSS, равных 3 и 6 баллам, при позднем начале РС были существенно короче, чем при классическом течении заболевания (соответственно $U=535,5$; $p=0,013$ и $U=403,5$; $p=0,0052$).

При сравнении данных МРТ не выявлено статистически достоверных отличий в среднем количестве и объеме очагов на МРТ головного мозга, хотя при позднем начале РС очагов было несколько меньше. Чаще у этих больных встречались выраженные признаки атрофии головного и спинного мозга, что может быть связано и с возрастными особенностями. Результаты наших исследований совпадают с клиническими характеристиками РС с поздним началом в московской популяции [3, 4].

Заключение. Таким образом, при позднем начале РС чаще отмечаются первично-прогрессирующие варианты развития РС; болезнь прогрессирует, как правило, быстрее, вероятно, из-

за более активного нейродегенеративного процесса. В клинике преобладают двигательные нарушения, которые требуют особого внимания при проведении дифференциальной диагностики. Особенности начала и течения РС необходимо изучать для планирования и проведения терапии данного заболевания и оценки его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Delalande S., De Sece J., Ferriby D. et al.* Late onset multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2002; 158: 1082–1087.
2. *Paty D.W., Boiko A.N., Vorobeichic G.K.* Multiple sclerosis with early and late disease onset. In: *Multiple sclerosis 2. Blue book of Practical Neurology.* Philadelphia; 2003; p. 285–302.
3. *Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* Рассеянный склероз. М: Медицина; 2003; 160 с.
4. *Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М: Миклош; 2004; 540 с.

© И.В. Логачева, М.О. Казанцева, 2006 г.

УДК 616.132.2–008.64–002.2:615.2

Поступила 29.08.2006 г.

И.В. ЛОГАЧЕВА, М.О. КАЗАНЦЕВА

Государственная медицинская академия, Ижевск

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДЕЗИНТЕГРАЦИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

.....
Исследование состояния липидного профиля, иммунной и гормональной систем у больных с нестабильной стенокардией выявило дисбаланс иммунной системы и функциональную дезинтеграцию гормональной системы.
.....

В настоящее время убедительно доказано, что иммуновоспалительные и гормональные изменения являются важными составляющими патогенеза острого коронарного синдрома [1–3]. Однако результаты клинических работ, посвя-

.....
An investigation of the lipid profile, immune and hormonal system state in patients with an unstable stenocardia has revealed the immune system disbalance and functional disintegration of a hormonal system.
.....

щенных изучению этой проблемы, часто носят весьма противоречивый характер.

Цель работы — изучить взаимосвязь иммунных маркеров воспаления и гормональных нарушений у больных с нестабильной стенокардией.

Показатели липидного, иммунного и гормонального профиля у больных НС ($M \pm \sigma$)

Показатели	НС I класса (n=29)	НС II—III класса (n=22)	Здоровые (n=15)
Общий ХС, ммоль/л	6,8±0,3***	6,7±0,2***	4,5±0,14
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,2±0,3***	4,3±0,2***	2,4±0,14
CD3 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,9±0,3	0,9±0,2	0,8±0,04
ИРИ	1,45±0,3***	1,2±0,2*** [#]	2,8±0,05
ИН	2,3±0,3*	2,4±0,8*	2,8±0,14
Кортизол, нмоль/л	631,5±36,4*	650,2±33,2*	396,2±24,1
Инсулин, мкЕД/мл	6,9±4,1	6,4±3,2	6,2±2,4
ИГА	91,5±18,3	101,6±16,2*	63,9±14,6
ФНО-α, пг/мл	3,8±1,1***	4,4±1,9*** [#]	0,1±0,006
γ-ИФН, пг/мл	44,2±8,1***	64,5±14,2*** [#]	2,4±0,8
ИЛ-4, пг/мл	22,1±6,8***	31,4±11,2*** [#]	0,75±0,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — по сравнению со здоровыми лицами; [#] — $p < 0,05$ при сравнении между 1-й и 2-й группами больных НС.

Материалы и методы. В исследование включен 51 больной (36 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет ($53,4 \pm 8,3$ года) с прогрессирующей стенокардией и гиперхолестеринемией, диагностируемыми согласно Российским рекомендациям [4, 5], и 15 здоровых лиц. Больные распределены на 2 группы в соответствии с классификацией E. Braunwald [6]. В 1-ю группу вошли 29 больных с нестабильной стенокардией (НС) I класса, во 2-ю — 22 больных с НС II—III класса.

Для анализа липидного спектра использовались стандартные наборы реактивов ф. «LAB SYSTEM». Комплексная оценка иммунной системы проводилась с помощью моноклональных антител (ЗАО «Медицинская иммунология», Москва) и буферной системы визуализации (флюоресцентный микроскоп). Исследование цитокинов: фактора некроза опухолей α (ФНО-α), интерферона γ (γ-ИФН), интерлейкина 4 (ИЛ-4) — в сыворотке крови проводили с использованием наборов моноклональных антител (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня кортизола и инсулина использовались наборы моноклональных антител (С.-Петербург и Германия).

Установление достоверности различий в группах сопоставления проводилось с помощью критерия Стьюдента (t) и критерия согласия Пирсона (χ^2). Взаимосвязь между непрерывными и независимыми признаками определялась

методом корреляционного анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. У больных с НС содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺) и субпопуляций (CD4⁺, CD8⁺) находилось в пределах нормальных лабораторных значений и значимо не отличалось от показателей у здоровых лиц. Однако соотношение CD4⁺/CD8⁺ (иммунорегуляторный индекс — ИРИ) было достоверно ниже ($p = 0,0007$) в обеих группах наблюдения по сравнению со здоровыми лицами (см. таблицу). Причем более значительное снижение ИРИ отмечалось у больных с НС II—III класса ($p = 0,034$), что свидетельствует о значительном дисбалансе иммунной системы при тяжелом течении НС и нарушении процессов адаптации. Индекс напряженности иммунитета (ИН), отражающий активность клеток иммунной защиты, в обеих группах наблюдения был ниже показателя в группе здоровых лиц ($p = 0,038$), что косвенно свидетельствует об увеличении перенапряженности функционирования иммунной системы [7].

Анализ показателей цитокинового ответа у больных НС I—III классов продемонстрировал значительное и достоверное повышение как провоспалительных (ФНО-α, γ-ИФН), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) по сравнению со здоровыми лицами. Причем эти маркеры воспаления были достоверно выше у больных с более тяжелым течением НС.

Корреляционный анализ между показателями липидного и иммунного профилей обна-

ружил прямую тесную связь между уровнем холестерина (общего ХС, ХС ЛПНП) и ФНО- α (соответственно $r=0,29$; $p=0,046$ и $r=0,35$; $p=0,007$), а также между уровнем общего ХС, ХС ЛПНП и ИЛ4 (соответственно $r=0,3$; $p=0,04$ и $r=0,36$; $p=0,007$), что не противоречит данным литературы [8].

При исследовании гормонального профиля у обследованных больных с НС выявлено по сравнению со здоровыми лицами повышение в пределах интервала лабораторной нормы содержания кортизола в среднем в 1,6 раза ($p=0,04$). Корреляционный анализ позволил выявить прямую связь средней силы между тяжестью течения (классом) НС и содержанием кортизола ($r=0,24$; $p=0,008$). Таким образом, у больных с НС зарегистрирована определенная функциональная напряженность надпочечниковой системы. При НС, особенно в группе с более тяжелым течением стенокардии (НС II–III класса), наблюдалась функциональная дезинтеграция гормональной системы, характеризующаяся повышением отношения кортизол/инсулин (индекс гормональной адаптации – ИГА). Корреляционный анализ продемонстрировал прямую тесную связь между классом тяжести НС и ИГА ($r=0,36$; $p=0,007$).

У больных НС обнаружена также прямая тесная связь между уровнем в крови кортизола и ФНО- α , ИЛ-4 (соответственно $r=0,38$ и $p=0,007$; $r=0,3$ и $p=0,04$) и обратная связь между величиной ИН и уровнем кортизола ($r=-0,32$; $p=0,38$). То есть дестабилизация атеросклеротического процесса предполагает обоюдное (стимулирующее) влияние в обоих направлениях: кортизол – цитокины и цитокины – кортизол, что подтверждается и другими исследователями [9].

Заключение. Полученные данные, с одной стороны, свидетельствуют о дисбалансе иммун-

ной системы и перенапряженности ее функционирования у больных с нестабильной стенокардией. Указанные изменения тесно связаны с уровнем атерогенных липидов. С другой стороны, выявлена функциональная дезинтеграция (возможно, дизадаптивного характера) гормональной системы. Установленные прямые и обратные связи между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов и параметрами гормональной адаптации подтверждают их взаимопотенцирующее влияние на течение нестабильной стенокардии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–874.
3. Пименов Л.Т. Адаптационные реакции тиреоидной системы у больных ишемической болезнью сердца на дозированную физическую нагрузку. *Кардиология* 1985; 8: 30–35.
4. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. *Кардиология* 2004; 4: 3.
5. Российские рекомендации. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М; 2004; 36 с.
6. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410–414.
7. Клиническая иммунология. Под ред. А.В. Караулова. М: МИА; 1999.
8. Nissen S. Statin Therapy, LDL Cholesterol, C-Reactive Protein and Coronary Artery Disease. *New Engl J Med* 2005; 352: 29–38.
9. Кемтайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. СПб – М; 2001.

Ю.П. ПОТЕХИНА, Е.В. АГАПОВА, Е.А. КИЗОВА, Т.Г. ЩЕРБАТЮК

Нижегородская государственная медицинская академия;
Городская больница №13, Нижний Новгород

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЛЮНЫ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

.....
Исследована морфологическая картина слюны практически здоровых людей, курящих и некурящих, а также больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и найдены характерные морфологические признаки для каждой группы.
.....

.....
A morphologic picture of a saliva of the practically healthy humans, smoking and non-smoking, as well as the patients with a gastroesophageal reflux disease, is investigated. The characteristic morphologic signs for each group are found.
.....

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) возникает в результате заброса агрессивного желудочного или кишечного содержимого в пищевод с развитием в нем эрозивно-язвенных изменений и/или функциональных нарушений [1]. В целом распространенность ГЭРБ в России среди взрослого населения составляет 40–60%, причем у 45–80% из них обнаруживается эзофагит. Наиболее грозное осложнение ГЭРБ — пищевод Баррета — представляет собой развитие тонкокишечного метаплазированного эпителия в слизистой оболочке пищевода, повышающее в последующем риск развития аденокарциномы пищевода [2].

Слюна является легко доступной, но сравнительно мало исследуемой биологической жидкостью, которая может нести информацию о состоянии как ротовой полости, так и желудочно-кишечного тракта [3–5].

Цель работы — исследование морфологической картины смешанной слюны у здоровых и больных ГЭРБ.

Материалы и методы. На базе гастроэнтерологического отделения Городской больницы №13 Н. Новгорода обследовано и проведено лечение 48 пациентам с ГЭРБ в возрасте от 39 до 80 лет (в среднем — 56 лет). По данным фиброгастроскопии, у 4 пациентов наблюдался эрозив-

ный эзофагит, у 40 пациентов — поверхностный эзофагит, у 4 — изменений слизистой оболочки пищевода не выявлено.

Группу сравнения составили 24 человека в возрасте от 18 до 23 лет, которые считали себя здоровыми, не имели жалоб со стороны пищеварительной системы и имели санированную ротовую полость.

У обследованных забирали натошак смешанную нестимулированную слюну путем сплевывания в пробирку. Затем ее отстаивали в холодильнике в течение суток. Надосадочную жидкость подвергали исследованию методом клиновидной дегидратации [3]. Для этого жидкость в количестве 0,01 мл с помощью пипеточного микродозатора наносили на чистое предметное стекло и высушивали при комнатной температуре в закрытом шкафу. Через 18–24 ч полученные фации рассматривали под микроскопом в проходящем свете.

Результаты и обсуждение. Слюна здоровых людей имела следующую морфологическую картину: периферическая зона фации — аморфная, в 20,8% случаев по краю периферической зоны наблюдались радиальные аркообразные трещины, в 66,6% случаев — морщины (рис. 1). Центральная зона фации слюны выполнена кристаллами в виде тонких дендритов, ветвя-

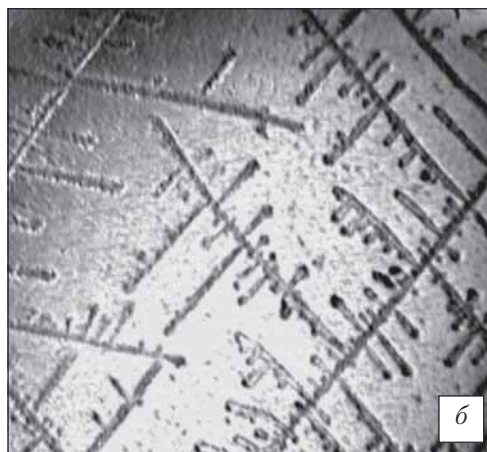
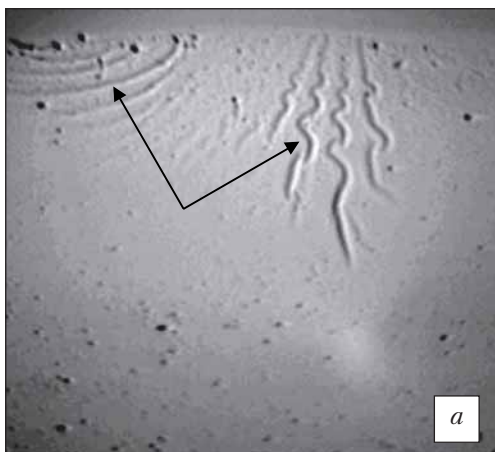


Рис. 1. Морфологическая картина смешанной слюны практически здорового человека: а — фрагмент периферической зоны (стрелками показаны морщины); б — фрагмент центральной зоны. х40

щихся под углами 60 и 90°. Из 24 обследованных 5 человек являлись курильщиками со стажем курения от 1 до 3 лет. У всех курильщиков в периферической зоне фации смешанной слюны наблюдались радиальные аркообразные или прямые трещины (рис. 2).

Исследование слюны больных ГЭРБ методом клиновидной дегидратации позволило выявить характерные особенности ее морфологической картины (рис. 3): темная пигментация на границе между центральной и периферической зонами фации встречалась в 68,4% случаев, сеть трехлучевых трещин по краю периферической зоны фации — в 58% случаев.

Трехлучевые трещины в фации слюны здоровых не встречались, следовательно, этот морфологический признак является патологическим. В фации слюны курящих, считающих себя здоровыми, наблюдались радиальные аркообразные или прямые трещины, которых в морфологической картине слюны некурящих также не было.

Известно, что слюна, содержащая бикарбонаты, муцин и антиоксиданты, играет протективную роль по отношению к слизистой оболочке пищевода. В норме агрессивное содержимое желудка может забрасываться в пищевод на короткое время, но за счет клиренса пищевода не оказывает повреждающего действия на его слизистую оболочку [6].

Курение является одним из факторов, predisposing к развитию рефлюкс-эзофагита [7]. Установлено, что слюна обладает антиоксидантными свойствами, а при ее контакте с сигаретным дымом образуются исключительно активные гидроксильные радикалы, которые представляют серьезнейшую угрозу практически для

всех биомолекул и обладают канцерогенным действием [8].

Проведенное исследование позволяет заключить, что появление трещин, особенно трех-

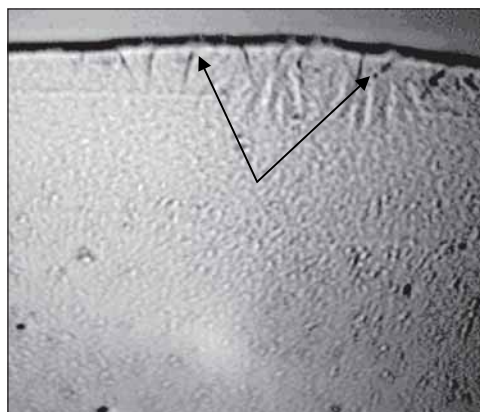


Рис. 2. Фрагменты периферической зоны фации смешанной слюны курильщика (трещины по краю фации показаны стрелками). х40

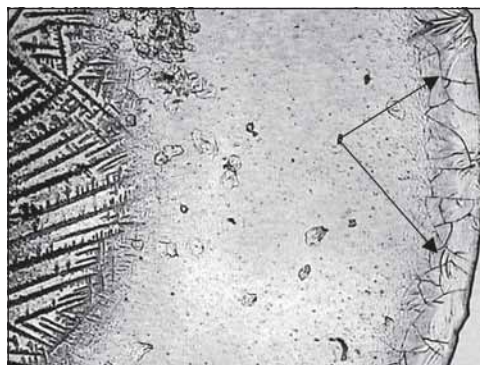


Рис. 3. Фрагмент фации слюны при рефлюкс-эзофагите (трехлучевые трещины по краю периферической зоны фации указаны стрелками). х40

лучевых, в периферической зоне фации слюны является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о снижении защитных свойств слюны.

Заключение. Выявление трехлучевых трещин в периферической зоне фации при исследовании морфологической картины смешанной слюны у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью служит патологическим признаком и может свидетельствовать о снижении защитных свойств слюны по отношению к слизистой оболочке пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению больных с заболеваниями органов пищеварения. Практикующий врач 2002; 1: 2–4.

2. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода. М; 2000.
3. *Шабалин В.Н., Шатохина С.Н.* Морфология биологических жидкостей человека. М; 2001.
4. *Алексеева О.П., Воробьев А.В.* Кристаллография слюны — новый неинвазивный метод диагностики инфекции *H. pylori*. Нижегородский мед журнал 2003; 2: 73–77.
5. *Боровский Е.В., Леонтьев В.К.* Биология полости рта. М; 1991.
6. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др.* Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. М; 2004.
7. *Рысс Е.С.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Мир медицины 1998; 6: 43–47.
8. *Reznick A.Z., Hershkovich O., Nagler R.M.* Saliva a pivotal player in the pathogenesis of oropharyngeal cancer. *British Journal of Cancer*, published online 25 May 2004.

© Н.А. Власова, 2006 г.

УДК 616.153.922–092.4/.9:615.2

Поступила 26.09.2006 г.

Н.А. ВЛАСОВА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

АКТИВНОСТЬ ХОЛЕСТЕРОЛ-7 α -ГИДРОКСИЛАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Изучено влияние гепатотропных препаратов клеточного и растительного происхождения на скорость гидроксилирования холестерина (по активности фермента 7 α -гидроксилазы) у крыс на модели пищевой гиперхолестеринемии и в условиях медикаментозной терапии гепатосаном, карсилем, энтеросаном и аллохолем. Выявлено, что экспериментальная гиперхолестеринемия приводит к активации ключевого фермента биосинтеза желчных кислот в печени, а действие гепатотропных препаратов сопровождается дополнительной индукцией микросомальной гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан—карсил—энтеросан.

An influence of the hepatotropic preparations of a cellular and vegetable origin on a rate of a cholesterol hydroxylation (according to the 7 α -hydroxylase enzyme activity) in rats at a model of an alimentary hypercholesterolemia and in conditions of a medicament therapy with hepatosan, carsil, enterosan and allochole is studied. It is revealed, that an experimental hypercholesterolemia leads to activation of the biliary acid biosynthesis key enzyme in the liver and the hepatotropic preparation effect is accompanied by a supplementary induction of a microsomal hydroxylase and a hypocholesterolemic effect, which is diminishing in a row of hepatosan—carsil—enterosan.

Одним из главных физиологических механизмов холестерина гомеостаза является энтерогепатическая циркуляция желчных кислот,

регулирующая внутрипеченочный синтез стероида и его метаболизм в желчные кислоты по принципу обратной связи. В норме эти про-

цессы строго сбалансированы. Ключевым ферментом желчегенеза в гепатоцитах является 7α -гидроксилаза — микросомальный энзим из семейства цитохрома P-450, катализирующий первую реакцию окисления холестерина (ХС) на пути превращения в первичные желчные кислоты. Этот фермент контролируется множеством факторов, в том числе концентрацией желчных кислот, ХС, гормонов и лекарственных соединений. Регуляция активности 7α -гидроксилазы желчными кислотами происходит по принципу отрицательной обратной связи. Уменьшение поступления желчных кислот в печень (например, применение связывающих смол) стимулирует 7α -гидроксилазу. Сами первичные желчные кислоты, в том числе введенные в диету, оказывают на нее ингибирующее действие.

Известно, что защита от гиперхолестеринемии путем ускорения желчегенеза нарушена при ряде заболеваний (желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, липидный дистресс-синдром), т.е. из-за неиндуцируемости 7α -гидроксилазы пищевая нагрузка ХС не приводит к увеличению синтеза желчных кислот и соответственно сопровождается ростом уровня ХС в крови [1, 2]. Интересным направлением в лечении гиперхолестеринемий является ускорение синтеза желчных кислот (то есть усиление эвакуации ХС из печени через кишечник), в частности, предпринимаются попытки стимуляции активности фермента холестерин- 7α -гидроксилазы [3]. Установлено, что повышение экспрессии холестерин- 7α -гидроксилазы с помощью методов генной терапии у мышей приводит к существенному снижению ХС плазмы у этих животных [4]. Таким образом, поиск индукторов этого фермента может открыть дополнительные возможности для коррекции нарушений метаболизма ХС.

Цель работы — оценка скорости гидроксилирования холестерина (по активности фермента 7α -гидроксилазы) у крыс на модели пищевой гиперхолестеринемии и в условиях медикаментозной терапии гепатосаном, карсиллом, энтеросаном и аллохолом.

Материалы и методы. Опыты проведены на 48 беспородных белых крысах-самцах массой 180–200 г. Было сформировано 6 экспериментальных групп по 6 животных в каждой. Одна группа была интактной, а в пяти группах индуцировали гиперхолестеринемии путем перорального введения раствора ХС в растительном масле. В дальнейшем в четырех группах из пяти крысы получали медикаментозную терапию гепатосаном, карсиллом, энтеросаном и аллохолом,

а в группе контроля — воду. По окончании эксперимента животных забивали, определяли массу печени и рассчитывали весовой коэффициент, а также выявляли уровень ХС в сыворотке крови (ХС-оксидазным методом) [5].

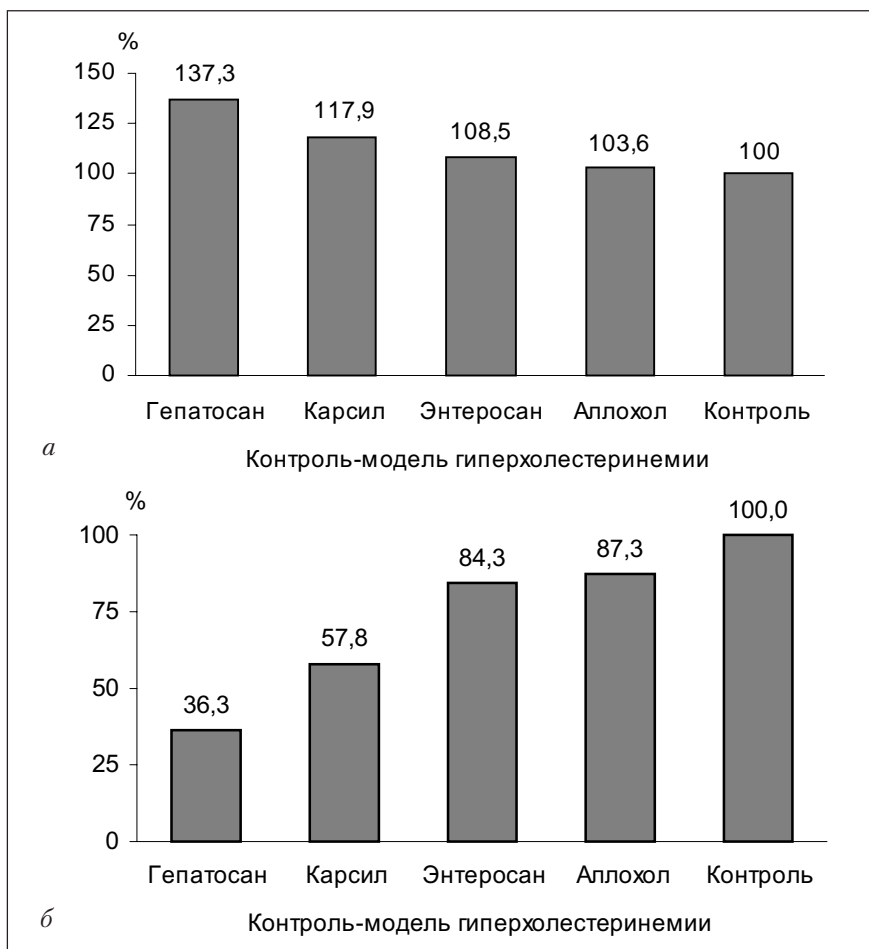
Для определения активности 7α -гидроксилазы использовали ХС, меченый тритием в 7α -положении [6]. Принцип метода основан на том, что в реакции гидроксилирования ХС один атом трития переходит в состав воды. Таким образом, количество тритиевой воды ($^3\text{H}_2\text{O}$) в плазме и моче отражает скорость окисления ХС в микросомальной системе печени. Меченый ХС (ф. Amersham) вводили внутривенно в виде эмульсии с 10% альбумином накануне опыта, на 17-й день холестериновой диеты и на 21-й день с момента начала медикаментозной терапии. У животных затем собирали суточную мочу и считали ее бета-активность на сцинтилляционном счетчике (для этого 0,5 мл мочи помещали в 10 мл сцинтилляционной жидкости ЖС-8 и определяли активность счета с пересчетом на 1 мл мочи). Таким образом, радиоактивность тритиевой воды в моче отражала скорость гидроксилирования ХС в печени.

Энтеросан — это природная смесь высушенной массы покровной пластины мускульного желудка птицы, состоящая из застывшего секрета простых желез и покровного эпителия, содержащая гликопротеины, гликозаминогликаны, желчные и нуклеиновые кислоты, сиаломуцины. Гепатосан — лиофилизированные клетки печени *Perag suis*, содержащие незаменимые аминокислоты, фосфолипиды, микроэлементы, ферменты (протеазы катепсинов).

Результаты и обсуждение. Данные эксперимента позволили подтвердить развитие функционального напряжения печени под влиянием пищевой нагрузки ХС, что проявлялось в ее полнокровии и значительных сдвигах весового коэффициента. То, что причиной функционального напряжения была именно гиперхолестеринемия, подтверждало 5-кратное возрастание сывороточного уровня ХС.

Холестериновая нагрузка у животных вызвала повышение уровня радиоактивности мочи за счет тритиевой воды почти на 15%, что отражает возрастание активности 7α -гидроксилазы, говорит об активации экскреции ХС путем желчегенеза и согласуется с литературными данными [2, 3].

В группах животных, получавших медикаментозную терапию гепатосаном, карсиллом, энтеросаном и аллохолом, наблюдались однонаправленные изменения в виде повышения радиоактивности мочи, т.е. имело место дополнительное ус-



Активность холестерол-7α-гидроксилазы (а) и уровень сывороточного ХС (б) на фоне лечения гепатосаном, карсилом, энтеросаном и аллохолом, % от контроля

корение гидроксилирования ХС в печени. Увеличение активности 7α-гидроксилазы на фоне лечения гепатосаном было максимальным и составило 137% от контроля, карсил оказался на втором месте, энтеросан — на третьем. В группе животных, получавших аллохол, повышения активности фермента не наблюдалось (см. рисунок).

На фоне нагрузки ХС его содержание в плазме крови животных составляло более 10 ммоль/л (в контроле — $1,95 \pm 0,05$ ммоль/л). При лечении гепатосаном уровень ХС достоверно снижался до 3,7 ммоль/л ($p < 0,05$), с применением карсила — до 6,9 ммоль/л, энтеросана — до 8,9 ммоль/л, аллохола — до 9,1 ммоль/л ($p > 0,05$).

Вес печени животных после лечения уменьшался во всех группах, но в наибольшей степени (в 1,8 раза) у животных, получавших гепатосан. В других группах весовой коэффициент печени хотя и приближался к норме, но в меньшей степени, что свидетельствовало о сохранении гиперемии и функционального напряжения органа в условиях гиперхолестеринемии.

Заключение. Экспериментальная гиперхолестеринемия у крыс приводит к активации ключевого фермента биосинтеза желчных кислот — холестерол-7α-гидроксилазы в печени. Действие гепатотропных лекарственных препаратов сопровождается дополнительной индукцией микросомальной холестерол-7α-гидроксилазы и гипохолестеринемическим эффектом, который убывает в ряду гепатосан—карсил—энтеросан. Применение аллохола, содержащего значительное количество желчных кислот, не приводит к активации фермента. Таким образом, гепатосан можно рассматривать в качестве потенциального индуктора 7α-гидроксилазной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко А.А., Вихрова Т.В., Орлова Ю.Н., Сильвестрова С.Ю. Билиарный сладж: от патогенеза к лечению. Метод. рекомендации. М; 2004.

2. *Kosoglou T., Meyer I., Musiol B. et al.* Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Atherosclerosis* 2000; 151: 135.
3. *Okamoto H., Yonemori F., Wakitani K., Maeda K. et al.* A cholesterol ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 2000; 406: 203–207.
4. *Izzat N.N., Deshazer M.E., Loose-Mitchell S.L.* New molecular targets for cholesterol lowering therapy. *The Journal for Pharmacology and Experimental therapeutics* 2000; 293(2): 315–320.
5. *Андреева А.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб дело* 1988; 41: 41–46.
6. *Твердохлеб В.П.* Биологические науки 1989; 1: 20–30.

© А.А. Артифексова, С.Б. Артифексов, 2006 г.
 УДК 537.533.35:618.3–092.4/.9–07
 Поступила 27.09.2006 г.

А.А. АРТИФЕКSOVA, С.Б. АРТИФЕКSOB
Военно-медицинский институт ФСБ России;
Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ВЫЯВЛЕНИИ РОЛИ АНДРОГЕННОГО КОМПОНЕНТА В НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

.....
 Представлены характеристики спермограмм и электронограмм сперматозоидов мужчин, в репродуктивном анамнезе которых имелись самопроизвольное прерывание беременности, наличие ребенка с врожденной патологией. Для сравнения приведена характеристика эякулята здорового мужчины, имеющего двух детей.

.....
 The characteristics of the male spermatozoon spermograms and electronograms, in a reproductive anamnesis of which there were a spontaneous interruption of pregnancy, a presence of a child with a congenital pathology, are presented. A characteristics of ejaculate of a healthy man, having two children, is given for comparison.

Причиной бездетного брака могут стать нарушения репродуктивного здоровья обоих супружеских партнеров. Появились также сведения, что проблема невынашивания беременности и врожденных пороков развития плода может быть результатом не только нарушений в системе «мать—плацента—плод», но и развиться в результате участия в оплодотворении мужских гамет с порочным генетическим материалом. Это послужило причиной более подробного изучения показателей гамет мужчин, у жен которых были факты неэффективной беременности, с применением электронной микроскопии.

В качестве примера можно привести характеристики эякулята мужчины К., 31 года, у супруги которого было три самопроизвольных выкидыша в сроки 14, 8 и 12 нед беременности за

последние 6 лет. В ходе последней беременности в срок 12 нед также была угроза самопроизвольного прерывания, которое было приостановлено лечебными мероприятиями. Однако проведенное в срок 22 нед ультразвуковое исследование плода выявило наличие у него грубых аномалий развития внутренних органов — почек, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной системы, по поводу чего было выполнено искусственное прерывание беременности. При патологоанатомическом вскрытии клинический диагноз был подтвержден: плод мужского пола, с массой тела 720 г, имеет множественные уродства внутренних органов и опорно-двигательного аппарата — двусторонний поликистоз почек, гастрошиз, укорочение конечностей, незаращение межжелудочковой перегородки,

Характеристика эякулята пациента К., 30 лет, здорового мужчины и пациента М., 30 лет

Формы исследования	Количество	Подвижная фракция, %	Доля поступающих гамет, %	Патологические формы, %	Пограничные формы, %		Грубые нарушения, %			Доля незрелых гамет, %
					Патология головки	Патология среднего отдела	Патология головки	Патология среднего отдела	Сочетанная патология	
Пациент К., 30 лет										
Световая микроскопия	22 млн./мл	41	25	64	19	14	8	8	17	6
Электронная микроскопия	—	—	—	91	4	6	44	30	—	9
Здоровый мужчина										
Световая микроскопия	80 млн./мл	62	42	35	8	6	6	5	10	2
Электронная микроскопия	—	—	—	45	2	5	9	26	—	3
Пациент М., 30 лет										
Световая микроскопия	65 млн./мл	61	33	69,9	28,4	4,5	20	7	6	2
Электронная микроскопия	—	—	—	99,8	35	4	55	7	—	4

диспозиция крупных сосудов. Плацента в целом соответствовала сроку беременности, однако содержала множественные склерозированные средние и мелкие ворсины со снижением в них площади сосудистого русла и слабыми компенсаторными реакциями.

В результате анализа эякулята мужа, проведенного трехкратно, установлено, что показатели спермограммы по критериям ВОЗ соответ-

ствуют фертильной сперме, хотя и приближаются к нижней ее границе. Морфологическое исследование с использованием световой микроскопии выявило, что патологические формы сперматозоидов, доля которых в эякуляте составляла 64%, представлены в основном клетками с пограничными изменениями структуры.

Суммарный процент нормальных и пограничных форм — 69%, что является достаточно высоким показателем (см. таблицу). Электронно-микроскопическое исследование (рис. 1) данного образца спермы с последующей морфометрией показало, что число гамет с необратимыми изменениями структуры значительно выше, чем при световой микроскопии. Смещение спектра патологических форм произошло в сторону грубых нарушений клеточной мембраны, разрывы которой приводят к изменению формы и размеров клеток за счет декомпозиции митохондриальной спирали, и, что особенно важно, увеличилась доля гамет с разрушениями ядра: разрывами ядерной мембраны, разрыхлением ядерного материала, проявляющимся в снижении его электронной плотности. Суммарная доля клеток с измененной морфологией составила 91%, и только 9% гамет имели потенциально обратимые

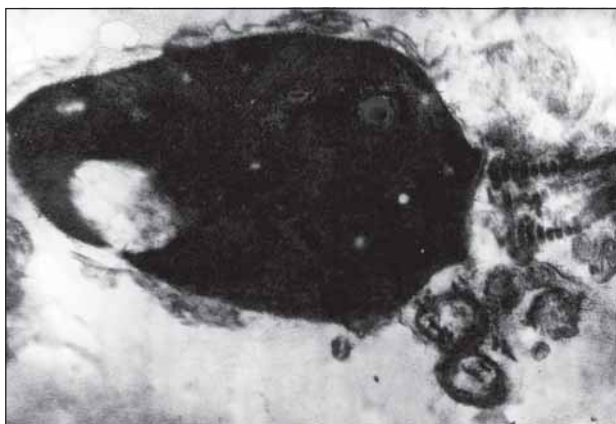


Рис. 1. Головка сперматозоида отца плода с множественными пороками развития: вакуолизация ядерного материала гаметы

нарушения в виде изменения рельефа мембран, единичных фокусов центрального просветления матрикса митохондрий, умеренно выраженного клазматоза. Таким образом, 9% клеток из 22 млн./мл теоретически несут нормальную отцовскую информацию. В то же время подвижная фракция клеток в данном образце составляет 41%, где даже доля активно перемещающихся клеток (25%) выше, чем доля морфологически полноценных клеток, т.е. часть аномальных гамет обладает способностью к прогрессивному движению, а значит, и к последующему оплодотворению, индуцируя образование эмбриона, не способного к полноценному развитию.

Для сравнения в качестве примера можно привести спермограмму и электронограмму (рис. 2) сперматозоидов мужчины, отца двоих детей возрастом 5 лет и 8 мес (см. таблицу). Электронная микроскопия хоть и смещает процент патологических форм гамет в сторону увеличения, но в их спектре преобладают клетки с пограничными изменениями, число сперматозоидов с деформацией ядер невелико, грубая патология представлена в основном нарушениями структуры митохондрий, а такие клетки, вероятнее всего, исключаются из процесса оплодотворения в силу снижения энергообеспечения поступательного движения.

Еще более демонстративным является другой пример супружеской пары, в репродуктивном анамнезе которой имеет место рождение ребенка с болезнью Дауна и, кроме того, три самопроизвольных выкидыша в разные сроки беременности, один из которых, произошедший в 19 нед, характеризовался наличием у плода аномалии развития головного мозга в виде мозговой грыжи. Настоящая беременность была прервана самопроизвольно в срок 10 нед. Данные спермограммы свидетельствуют о достаточно высокой подвижности и жизнеспособности сперматозоидов при высокой концентрации их в эякуляте. Особенностью спектра патологических форм гамет, доля которых достигала 70%, был высокий процент гамет с патологией головки, отличающейся выраженным разнообразием — в эякуляте присутствовали как микро-, так и макроцефалы, имела место деформация ядра и акросомы, а также удвоение головки. В то же время суммарная доля нормальных и пограничных форм была достаточно высока и достигала 60% (см. таблицу).

Электронно-микроскопическое исследование показало, что практически все сперматозоиды, попавшие в срез продольно или поперечно на уровне головки, имели морфологические

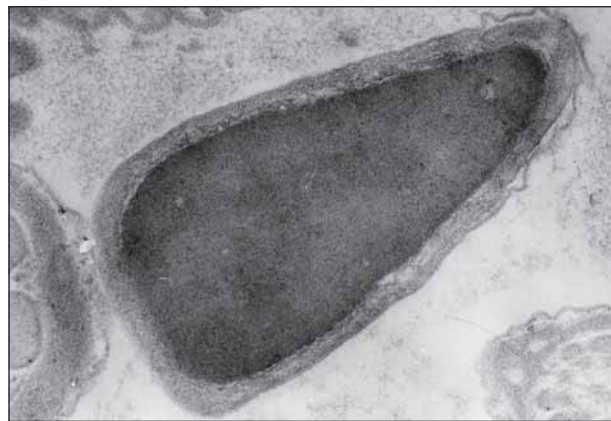


Рис. 2. Головка гаметы здорового мужчины: сохраненная структура ядерного материала и ядерной мембраны

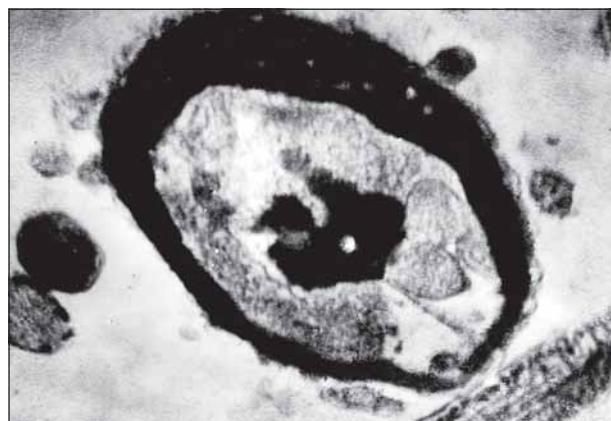


Рис. 3. Головка сперматозоида мужчины, в семье которого родился ребенок с болезнью Дауна: разрушение центральной зоны ядра гаметы

признаки нарушения в акросоме и ядре. Спектр этих нарушений был также многообразен, но ведущим признаком была различная компактизация ядерного материала — от его сморщивания и уплотнения до резко выраженного разрыхления, сопряженного со снижением его электронной плотности (рис. 3). Морфометрия этого образца доказала преимущественное изменение структуры головки гамет в сравнении с другими отделами и небольшой процент сочетанной патологии. Таким образом, в этом образце только 0,6% гамет имели полноценную структуру, тогда как подвижная фракция составляла 61%, в которой больше четверти гамет способны активно поступательно двигаться. Неопровержимым доказательством патогенетической связи мужского фактора в данной супружеской паре с невынашиванием беременности является факт рождения здорового ребенка после искусственной инсеминации спермой донора, к моменту

анализа результатов исследования ребенку исполнилось 1,5 мес.

Механизмы снижения оплодотворяющей способности мужских гамет с нарушенной морфологией разнообразны. Это может быть связано с более низкой их способностью к пенетрации блестящей оболочки ооцита, с меньшей скоростью прямолинейного движения особенно в цервикальной слизи, являющейся для них селективным барьером. У морфологически аномальных клеток изменена реакция гиперактивации при капацитации, а также акросомальная реакция. Таким образом, существуют селективные барьеры, уменьшающие вероятность оплодотворения порочным сперматозоидом, что в популяции при естественном оплодотворении приводит к бесплодию, обусловленному мужским фактором.

В то же время доказано, что блестящую оболочку ооцита могут пенетрировать и гаметы, имеющие морфологические аномалии. Так, установлено, что среди всех сперматозоидов, связавшихся с блестящей оболочкой яйцеклетки *in vitro*, доля клеток, имеющих отклонения в структуре, составляла 20%. Патогенетическая связь структурных нарушений в сперматозоиде и особенно в его ядре с нарушениями в ходе беременности активно обсуждается в литературе. Об этом свидетельствуют многочисленные работы, посвященные оценке хода беременности в программах искусственного оплодотворения при использовании спермы с высоким показателем тератозооспермии. Часть авторов указывают на отсутствие достоверных различий в количестве клинических беременностей при оплодотворении сперматозоидами с различной морфологией [1], тогда как другие исследователи обращают внимание на возрастание числа невынашиваний при использовании спермы с тератозооспермией [2]. На наш взгляд, эти данные не противоречат друг другу, поскольку не исключается возможность пенетрации блестящей оболочки и слияния яйцеклетки с порочным сперматозоидом и в ходе естественного оплодотворения в популяции, и особенно в программах вспомогательных репродуктивных технологий. При этом авторы признают, что при наличии в эякуляте большого количества морфологически аномальных форм гамет в программах экстракорпорального оплодотворения отмечается замедленное дробление в ранние стадии развития зиготы [3],

повышается вероятность фрагментации blastомеров [4], что в конечном счете приводит к ухудшению морфологии получаемых в культуре эмбрионов, они хуже имплантируются и число эффективных беременностей снижается [5]. Более того, при тератозооспермии увеличение числа сперматозоидов в культуре, используемой для инсеминации, способствуя повышению эффективности зачатий, приводит к ухудшению качества эмбрионов, последующей их имплантации и выживания [6].

Представленные данные свидетельствуют о том, что невынашивание беременности может быть сопряжено с поступлением в эякулят большого количества морфологически порочных сперматозоидов, которые в ряде случаев могут обладать разной степенью подвижности, однако всегда более низкой скоростью поступательного перемещения. Последняя в большей степени коррелирует с изменением уровней энергообеспечивающих ферментов и количественными показателями ультрамикроскопического строения сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Здановский В.М., Гоголевский П.А., Хилькевич Л.В.* Первые положительные результаты лечения мужского бесплодия методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку. Проблемы репродукции 1996; 2: 53–56.
2. *Ombelet W., Jansses M., Cox A., Bosmens E.* Abnormal sperm morphology and *in vitro* fertilization: a randomized prospective study. Abstracts of the 7th Annual Meeting of the ESHRE. Paris; 1991.
3. *Yovitch J.L., Stanger J.D.* The limitation of *in vitro* fertilization from males severe oligospermia and abnormal sperm morphology. *J In Vitro Embryo Transf* 1984; 1: 1–3.
4. *Ron-El, Nachum H., Herman A., Golan A., Caspi E., Soffer Y.* Delayed fertilization and poor embryonic development associated with impaired semen quality. *Fert Steril* 1991; 55: 338–344.
5. *Grow D.R., Oehninger S., Seltman H.J., Toner J.P., Swanson R., Kruger T.* Sperm morphology as diagnosed by strict criteria. *Fert Steril* 1994; 62: 559–567.
6. *Meldrum D., Hamilton F., Yeo A.* Increased concentration of suboptimal sperm may be toxic to the oocyte and zygote. *Fert Steril* 1992; 6: 148–150.

М.А. ШАХОВА

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

ПРОГРАММА ИКСИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У БЕСПЛОДНЫХ ПАР С МУЖСКИМ ФАКТОРОМ

.....
Проведена оценка эффективности программы ИКСИ у бесплодных пар с мужским фактором в зависимости от тяжести нарушений патозооспермии (олиго-астено-тератозооспермия, обструктивная и необструктивная азооспермия). Установлено снижение процессов раннего эмбриогенеза, имплантации и беременности в группе при необструктивной азооспермии за счет незрелости полученных гамет.
.....

.....
An assessment of the IXI program effectiveness in the sterile pairs with a male factor depending on a gravity of the pathozoospermia disturbances (oligoasthenoteratozoospermia, obstructive and non-obstructive azoospermia) is made. A decrease of the early embryogenesis, implantation and pregnancy processes in a group at a non-obstructive azoospermia due to the received gamete immaturity is established.
.....

Возросший интерес к мужскому бесплодию в последние десятилетия обусловлен данными, показывающими, что в 30–50% случаев причиной бесплодия в семье является мужской фактор инфертильности [1–3]. Мужское бесплодие возникает в результате различных патологических процессов в организме, ведущих к дистрофическим изменениям в семенных канальцах, межтубочной ткани яичек, к нарушению секреции половых гормонов [4–6].

Важнейшим и принципиальным этапом в лечении мужского бесплодия явилось внедрение в клиническую практику программы вспомогательных репродуктивных технологий — интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ), позволяющих реализовать функцию деторождения при различных заболеваниях, лечение которых ранее считалось абсолютно бесперспективным [7–9].

Материалы и методы. В группу исследования вошли 92 бесплодные пары, которым была применена программа ИКСИ по поводу мужского фактора в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия Научного центра АГиП РАМН. У мужчин, включенных в программу, в 42 случаях причиной бесплодия явилась тяжелая олиго-астено-тератозооспермия (ОАТ) и в 50 случаях — азооспермия. Для получения

сперматозоидов пациентам была произведена пункция яичек и придатка яичка, у 30 пациентов (57,7%) гаметы были получены из яичка, у 20 (42,3%) — из придатка яичка.

При обследовании мужчин помимо выяснения анамнестических данных для определения типа и этиологии азооспермии изучали уровень гормонов ФСГ, ЛГ, Прл, тестостерона в крови, определяли объем яичек, проводили анализ спермы, генетическое обследование, позволяющие выявить возможные причины азооспермии и снизить риск наследования генетической патологии. По данным клинико-лабораторного обследования мужчин с обструктивной азооспермией уменьшение объема эякулята отмечалось у 13 пациентов (43,3%) и уменьшение объема яичек — у 4 (13,3%), при необструктивной азооспермии уменьшение объема эякулята отмечено у 18 мужчин (90,0%) и уменьшение объема яичек — у 14 (70,0%) ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. При проведении программы ИКСИ было проанализировано 70 циклов стимуляции суперовуляции у 42 женщин бесплодных пар с ОАТ, 68 циклов стимуляции суперовуляции у 30 женщин бесплодных пар с обструктивной азооспермией, 30 циклов стимуляции суперовуляции у 20 женщин бесплодных пар с необструктивной азооспермией.

При стимуляции суперовуляции не было выявлено достоверных различий в группах исследования. Количество аспирированных фолликулов в среднем составило $11,5 \pm 0,6$. Среднее количество полученных ооцитов равнялось $9,2 \pm 0,5$, различаясь недостоверно на $0,2 - 0,4$ единицы по группам сравнения (см. таблицу). При этом процент оплодотворения оказался статистически достоверно выше в 1,6 раза в группах с ОАТ и с обструктивной азооспермией, чем в группе с необструктивной азооспермией ($p < 0,05$). В результате среднее количество оплодотворившихся ооцитов было достоверно меньше в группе с необструктивной азооспермией ($3,3 \pm 0,1$), чем в группе с ОАТ ($5,7 \pm 0,1$) и в группе с обструктивной азооспермией ($5,6 \pm 0,2$) ($p < 0,05$).

Процент дробления оплодотворившихся ооцитов достоверно не различался в исследуемых группах и составил 89,5% в группе с ОАТ, 92,9% в группе с обструктивной азооспермией и 93,9% в группе с необструктивной азооспермией.

Проведение программы ИКСИ было остановлено из-за отсутствия оплодотворения и последующего дробления оплодотворившихся ооцитов в 5 циклах из группы ОАТ (7,1%), в 5 циклах группы с обструктивной азооспермией (7,4%) и в 6 циклах группы с необструктивной азооспермией (20,0%).

Пациенткам после стимуляции суперовуляции в группе ОАТ и в группе с обструктивной азооспермией было перенесено эмбрионов в 1,7 и 1,6 раза больше, чем пациенткам в группе с необструктивной азооспермией ($p < 0,05$). При этом и эмбрионов с соответствующей дню культивирования интенсивностью дробления было также перенесено достоверно больше в группах ОАТ и с обструктивной азооспермией — в 2,0 раза по сравнению с группой с необструктивной азооспермией ($p < 0,05$).

Отмечены достоверно низкие показатели беременностей на стимулированный цикл и на перенос эмбриона в группе с необструктивной азооспермией — на 8,6 и 5,8% по сравнению с груп-

Особенности фолликуло-, оогенеза, раннего эмбриогенеза и имплантации у женщин бесплодных пар с мужским фактором в программе ИКСИ (n=92)

Оцениваемые параметры	ОАТ (n=42)	Обструктивная азооспермия (n=30)	Необструктивная азооспермия (n=20)
Количество циклов стимуляции	70	68	30
Фолликулы	$11,3 \pm 0,5$	$11,4 \pm 0,7$	$11,8 \pm 0,6$
Ооциты	$9,4 \pm 0,4$	$9,3 \pm 0,5$	$9,0 \pm 0,6$
Зрелые ооциты	$7,6 \pm 0,3$ (80,0)	$7,5 \pm 0,4$ (79,2)	$7,2 \pm 0,3$ (80,0)
% оплодотворения	75,0*	74,7*	45,8*
Отсутствие оплодотворения	3 (4,3)*	3 (4,4)*	5 (16,7)*
Отсутствие дробления	2 (2,9)	2 (2,9)	1 (3,3)
% дробления оплодотворившихся ооцитов	89,5	92,9	93,9
Перенесено эмбрионов всего	$2,4 \pm 0,2^*$	$2,3 \pm 0,1^*$	$1,4 \pm 0,1^*$
Перенесено эмбрионов «хорошего качества»	$2,0 \pm 0,2^*$ (82,5)	$2,0 \pm 0,1^*$ (82,2)	$1,0 \pm 0,1^*$ (73,0)
% беременности на стимулированный цикл	28,6*	27,9*	20,0*
% беременности на перенос эмбриона	30,8*	30,2*	25,0*
Репродуктивные потери	3 (15,0)*	3 (15,8)*	1 (16,6)*
% родов на стимулированный цикл	24,3*	23,5*	16,7*
% родов на перенос эмбриона	26,2*	25,4*	20,8*

Примечания. В скобках указаны значения в %. * — $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

пой ОАТ и на 7,9 и 5,2% — по сравнению с группой с обструктивной азооспермией ($p < 0,05$).

Репродуктивные потери по всем группам наблюдений оказались достаточно высокими и не имели статистических различий. При проведении анализа репродуктивных потерь обращало на себя внимание преобладание числа неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей в I триместре беременности во всех исследуемых группах: 82,9% — в группе ОАТ, 85,7% — в группе с обструктивной азооспермией и 90,9% — в группе с необструктивной азооспермией.

Самые низкие результаты в отношении показателей родов из расчета на цикл стимуляции и на перенос эмбриона отмечены в группе с обструктивной азооспермией, в группе с ОАТ и с обструктивной азооспермией они оказались в 1,2–1,5 раза выше ($p < 0,05$).

Заключение. Анализ результативности программы ИКСИ в восстановлении фертильности у бесплодных пар с мужским фактором позволяет сделать вывод, что эффективность ее применения практически одинакова как в группе ОАТ, так и в группе с обструктивной азооспермией, что говорит о полноценности мужских гамет, полученных при обструктивной азооспермии. Более низкие показатели программы ИКСИ при необструктивной азооспермии указывают на сниженные оплодотворяющие способности спермиев в этой группе, по-видимому, за счет их незрелости.

Значительное увеличение показателей наступления беременностей у женщин в группе ОАТ и в группе с обструктивной азооспермией в

сравнении с группой с необструктивной азооспермией достигнуто за счет получения большего количества эмбрионов и эмбрионов с соответствующей дню культивирования интенсивностью дробления.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Джарбусытов Б.* Мужское бесплодие. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 1983.
2. *Коновалов О.Е.* Бесплодие как медико-демографическая проблема. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 1990.
3. Руководство по андрологии. Под ред. О.Л. Тиктинского. Л: Медицина; 1990; 416 с.
4. *Артифексов С.Б.* Андрологические аспекты бесплодного брака. Акушерство и гинекология 1996; 2: 46–47.
5. *Быков В.Л.* Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000; 1: 6–13.
6. Руководство ВОЗ по стандартному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М: МедПресс, 1997; 91 с.
7. *Бондарев Д.А., Щеплев П.А., Кухаркин С.А.* Возможность ВРТ в лечении бесплодного брака, обусловленного азооспермией. Андрология и генитальная хирургия 2000; 1: 46–47.
8. *Гоголевский П.А.* Использование сперматид в процедуре ЭКО/ИКСИ (обзор литературы). Проблемы репродукции 1998; 2: 5–11.
10. *Здановский В.М.* Современные подходы к лечению бесплодного брака. Дис. в форме научн. доклада ... докт. мед. наук. М; 2000; 76 с.

© А.В. Алясова, 2006 г.
УДК 616.—006:615.28
Поступила 15.09.2006 г.

А.В. АЛЯСОВА

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Представлена краткая характеристика ряда паранеопластических синдромов, наблюдающихся в онкологической клинике. Описаны клинические проявления, современные подходы к диагностике и лечению паранеоплазий.

A brief characteristics of some paraneoplastic syndromes, observed in oncologic clinic, is presented. The clinical manifestations, modern approaches to a diagnosis and treatment of the paraneoplasias are described.

В клинической картине многих злокачественных новообразований нередко возникают синдромы, не связанные непосредственно с локализацией самой опухоли или ее метастазов и носящие вторичный, неспецифический характер. Эти синдромы получили название паранеопластических (ПС). Они значительно преобразуют клиническую картину основного заболевания, затрудняют его диагностику и создают дополнительные терапевтические проблемы. Частота ПС на различных стадиях опухолевого роста составляет 7–75% (Мокроусов В.М., 1988; Madyarlaki T. et al., 1999).

Начало изучения ПС, появляющихся на фоне различных опухолей, было положено Труссо, впервые описавшим в 1865 г. развитие мигрирующего тромбофлебита у больных раком желудка, матки или яичников.

По сводным данным, приведенным И.Н. Шакировой (1999), в развитии ПС участвуют несколько **этиологических факторов и патогенетических механизмов:**

1) воздействие секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального, или α -фетопротеина) и других

протеинов, таких как иммуноглобулины, а также энзимов;

2) формирование аутоиммунных и иммунных комплексов, наличие иммунной супрессии;

3) образование эктопических рецепторов или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью;

4) «запрещенный контакт», при котором освобождаются энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, что ведет к развитию антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям;

5) другие причины, в том числе генетически обусловленная восприимчивость к развитию аутоиммунных процессов.

Отсутствие единого этиопатогенеза служит причиной неспецифичности паранеопластических нарушений: один и тот же ПС вызывается самыми различными злокачественными опухолями и, наоборот, одна опухоль может дать множество клинических паранеопластических проявлений.

Тем не менее независимо от вида все ПС характеризуются определенной единой **клинической динамикой**, отражающей их связь с новообразованием (Тареев Е.М. и др., 1983):

а) наличие временной связи возникновения паранеопластических реакций с онкологическим процессом (ПС могут появляться одномоментно или вслед за клинической манифестацией рака, а также предшествовать, нередко на несколько лет, локальным симптомам злокачественной опухоли);

б) частичная или полная регрессия ПС после хирургического удаления опухоли или проведения химиолучевого лечения (при некоторых видах паранеопластических нарушений даже объективно радикальные методы лечения вызывают только незначительную регрессию симптомов);

в) возобновление клинических проявлений ПС на фоне рецидива опухоли или возникновения метастазов.

Тесная связь с опухолью позволяет использовать эти реакции в качестве клинических маркеров злокачественного процесса. В одних случаях ПС, немного опережая по времени проявления основного заболевания, маскируют их, затрудняя правильную диагностику. В других — неспецифические процессы протекают атипично или малосимптомно, вследствие чего ПС не распознаются при жизни больного и даже после патологоанатомического исследования их трактовка может вызывать большие трудности. Следует отметить, что в прогностическом отношении многие из этих синдромов являются крайне неблагоприятными и при несвоевременном их распознавании или недостаточном лечении могут оказаться причиной преждевременной гибели больного на фоне еще достаточной компенсации основного заболевания.

В настоящее время описано несколько десятков различных ПС, однако единой их **классификации** не принято. Одной из предложенных является систематизация ПС, опубликованная П.В. Зотовым и Л.Ф. Чернецовой (2004). Авторы выделяют следующие их виды:

- 1) мышечно-суставные синдромы: гипертрофическая остеоартропатия; ревматоидоподобный артрит; дерматомиозит; склеродермия и др.;
- 2) поражения кожи: черный акантоз; узловая эритема; герпетиформный дерматит и др.;

3) поражения нервной системы:

- мозжечковая дегенерация;
- сенсорная невропатия;
- сенсомоторная невропатия;
- миастенический синдром Ламберта—Итона

и др.;

4) сосудистые и гематологические нарушения:

- аутоиммунная гемолитическая анемия;
- тромбофлебиты и тромбоэмболии;
- тромбэндокардит и др.;

5) поражения отдельных органов: мембранозный гломерулонефрит; амилоидоз почек, селезенки и др.;

6) синдромы, связанные с эктопической продукцией гормонов:

синдром Кушинга;

синдром эктопической продукции антидиуретического гормона;

гипогликемия (инсулиноподобные пептиды) и др.;

7) синдромы общих нарушений:

- лихорадки;
- дизадаптации и др.

Рассмотрим некоторые ПС, встречающиеся в онкологической клинике.

Мышечно-суставные синдромы. Одной из наиболее известных форм ПС является **гипертрофическая остеоартропатия (ГОА)**. Клинические проявления ГОА сводятся к следующему: острое развитие сильных жгучих болей в костях конечностей; отек и тугоподвижность суставов пальцев; мышечная слабость; цилиндрическое расширение дистальной трети конечностей, обусловленное развитием отека тканей; покраснение, местное повышение температуры и усиленное потоотделение в участках пораженных конечностей; резкая болезненность при надавливании на пораженные кости и боли при пассивных движениях в суставах этих конечностей; прогрессирующее развитие изменений пальцев верхних и нижних конечностей по типу «барабанных палочек»; быстрое исчезновение боли и отека при успешном лечении основного заболевания. Рентгенологически обнаруживаются слоистые периостальные наложения вокруг диафизов, реже эпифизов трубчатых костей.

ГОА встречается у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, раком толстого кишечника, пищевода, печени, тимомой, болезнью Ходжкина. В лечении ГОА наряду с противоопухолевой терапией используют нестероидные противовоспалительные средства.

Весьма распространенным ПС является *ревматоидоподобный полиартрит*. При прогрессировании опухолевого процесса он наблюдается у 50–75% больных. Нередко этот синдром на несколько месяцев или лет опережает первые клинические признаки злокачественного новообразования. В отличие от системного ревматического заболевания для него характерен более пожилой возраст больных, одинаковая частота поражения мужчин и женщин, несоответствие между тяжелым общим состоянием больного и изменениями в суставах, преимущественное поражение крупных суставов (чаще в виде упорных артралгий), асимметричное поражение суставов, отсутствие у большинства больных ревматоидного фактора, ревматоидных узлов, семейной агрегации (Черкасов В.Л., 1986). Считается, что артрит у женщин ассоциируется с раком молочной железы, а у мужчин — с опухолью толстого кишечника (Насонов Е.Л. и др., 1993).

Дерматомиозит проявляется мышечной слабостью (преимущественно в ногах), болями в суставах и мышцах, кожными изменениями в виде отека, эритемы (преимущественно на лице, передней поверхности шеи, разгибательной поверхности конечностей), гиперпигментации, телеангиоэктазий, кровоизлияний, атрофии, общими симптомами (лихорадкой, общей слабостью, болями в горле или синдромом Рейно). Системное поражение мышц приводит к изменениям функционирования различных органов: дисфагии, дистонии, недостаточной вентиляции легких, сердечным симптомам. Частота рака у больных с дерматомиозитом варьирует от 10 до 50%, увеличиваясь с возрастом. Чаще всего выявляется рак легкого, яичников, молочной железы, желудка, несколько реже — болезнь Ходжкина, злокачественные неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь. Прогностически появление дерматомиозита у онкологического больного — плохой симптом, ускоряющий течение основного заболевания и в ряде случаев сам по себе служащий причиной смерти.

Паранеопластическая склеродермия кроме связи с опухолевым процессом характеризуется рядом особенностей: отсутствием висцеральных признаков системной склеродермии и синдрома Рейно, развитием контрактур и фиброзов, индуктивными изменениями в области предплечий и голеней, атипизмом склеродермических признаков. У значительной части больных проявления склеродермии могут быть минимальны и ограничиваться только незначительными изменениями кожи периоральной области, что неред-

ко ускользает от внимания врача при отсутствии целенаправленного поиска изменений.

С опухолями связан широкий спектр *кожных ПС*. В большинстве случаев причина их возникновения остается неясной. Наиболее частый спутник рака внутренних органов — *черный акантоз*. Он проявляется коричневым или черным окрашиванием кожи, преимущественно задней поверхности шеи, подмышечных областей, локтевых сгибов, субмаммарных и пахово-бедренных складок, вокруг пупка, ануса, наружных половых органов. Нередко одновременно на коже появляются папилломы, пигментированные пятна, бородавчатые образования. Характерен сильный зуд. В 78% случаев черный акантоз диагностируется до выявления опухоли, причем в 80–92% наблюдений встречается рак желудка, реже рак молочной железы, желчного пузыря, прямой кишки и яичников (Лорие Ю.И. и др., 1972). При раке кожи акантоз никогда не развивается.

Паранеопластическая узловатая эритема наблюдается при запущенных формах рака молочной железы, женских половых органов, желудочно-кишечного тракта, а также при остром и хроническом лейкозах. Эритематозные проявления характеризуются особой стойкостью, ремитирующим течением процесса без тенденции к полному излечению. Постоянно происходит формирование новых внутрикожных инфильтратов. Регресс ранее образовавшихся узлов часто бывает неполным, а спустя короткий срок не подвергшийся инволюции инфильтрат вновь уплотняется, становится болезненным, появляется гиперемия кожи, усиливается кожный зуд.

Герпетиформный дерматит Дюринга характеризуется полиморфизмом высыпаний. Вначале появляется сильно зудящая пятнистая эритема, на фоне которой вскоре выступают сгруппированные герпетиформные пузырьки, располагающиеся субэпидермально. Позднее на различных участках тела выявляются уртикарные, эритематозные и папулезные элементы. Высыпания локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательных поверхностей конечностей, плечах и туловище. Часто наблюдаются общие расстройства: субфебрильная температура, общая слабость, нарушения сна, раздражительность из-за сильного зуда. Герпетиформный дерматит встречается при всех локализациях и формах злокачественных опухолей, чаще у больных раком гениталий, легких, желудочно-кишечного тракта (Дедкова Е.М., Рабен А.С., 1977).

Буллезный пемфигоид, сопровождается образованием эритематозно-уртикарных элементов,

на которых затем появляются различной величины напряженные с серозным содержимым пузыри. Они располагаются субэпидермально обычно в подкрыльцовых, пахово-бедренных областях, на сгибах локтевых суставов и в области пупка. Иногда поражаются слизистые оболочки. После вскрытия пузырей мацерированная поверхность покрывается корочкой, под которой происходит медленная эпителизация эрозированных участков. Наблюдается у пациентов с раком мочевого пузыря, меланомой.

В лечении кожных паранеоплазий дополнительно к противоопухолевой терапии применяются кортикостероиды.

Паранеопластические поражения нервной системы (ППНС) наблюдаются у 1,0–18,5% онкологических больных. В настоящее время эти проявления относят к аутоиммунным процессам (Delattre J.N. et al., 1997).

Единой общепризнанной классификации ППНС не существует. Широкое распространение приобрела классификация R.A. Henson, H. Urich (1982) в модификации W. Grisold et al. (1995). Авторы выделяют:

- паранеопластические синдромы центральной нервной системы;
- полиневропатии и мононевропатии;
- мышечные синдромы.

Другие исследователи считают более предпочтительным подразделять ППНС на антителопозитивные и антителонегативные синдромы (Dalmau J.O., Posner J.V., 1997) или рассматривают ППНС в зависимости от уровня поражения нервной системы (Шакирова И.Н., 1999). Чаще всего проявления ППНС наблюдаются у больных мелкоклеточным раком легкого, яичников, молочной железы, толстой кишки, злокачественными лимфомами.

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация относится к ПС центральной нервной системы. Характеризуется прогрессирующим подострым течением, двухсторонней симметричной мозжечковой недостаточностью с атаксией туловища и конечностей, дизартрией, дизграфией, гипотонией, иногда головокружением и диплопией. У половины больных наблюдается нистагм, особенно при взгляде вниз. Учитывая распространенность синдрома и выраженную связь с малигнизацией, предполагать его наличие следует у любого пациента среднего возраста с мозжечковой дегенерацией. Дифференциальную диагностику проводят с мозжечковыми формами болезни Крейтцфельда–Якоба, наследственной или спорадической атаксией, алкогольной

мозжечковой дегенерацией, энцефалитом, инфарктами в бассейне задних мозговых артерий.

Специфическая заинтересованность корешков и периферических нервов, проявляющаяся разнообразными паранеопластическими невро- и полиневропатиями (сенсорными, сенсомоторными, моторными), встречается чаще, чем все другие ППНС. Обычно это аксональные дистальные симметричные полиневропатии. В литературе (Cornblath D.R. et al., 1997) также приводятся случаи развития хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (хроническая форма Гийена–Барре).

Сенсорная невропатия клинически проявляется прогрессирующим нарушением чувствительности, чаще развивающимся подостро в сроки от нескольких недель до нескольких месяцев, и характеризуется болью, парестезиями, гипералгезией, дизестезиями, онемением конечностей, а иногда и периоральной зоны. Нарушения обычно начинаются в дистальных отделах и распространяются проксимально, чаще поражаются верхние конечности (Чернецова Л.Ф. и др., 2001). В отличие от демиелинизирующих невропатий скорость проведения по нерву сохранена или немного снижена. Развитие синдрома связывают с наличием специфических антинейрональных антител.

Сенсомоторная невропатия включает аксональные и демиелинизирующие невропатии. Аксональные — преимущественно дистальные симметричные полиневропатии с поражением сенсорных и моторных аксонов. Клинически проявляются слабостью, потерей чувствительности (прежде всего тактильной, вибрационной и мышечно-суставной), снижением или отсутствием рефлексов, жгучими болями, вегетативными нарушениями. В первую очередь страдают дистальные отделы конечностей. Хронические демиелинизирующие полиневропатии проявляются симметричными, преимущественно моторными невропатиями, поражающими дистальные и проксимальные мышечные группы, с гипорефлексией и умеренной потерей чувствительности.

Миастенический синдром Ламберта–Итона относится к антителопозитивным синдромам. Его развитие обусловлено нарушением нервно-мышечной передачи вследствие поражения пресинаптических мембран. Проявляется повышенной утомляемостью преимущественно проксимальных мышц ног и тазового пояса, что приводит к изменению походки по миопатическому типу. Постепенно в течение нескольких месяцев происходит генерализация процесса с развити-

ем похожих двигательных расстройств в мышцах плечевого пояса. В отличие от миастении слабость уменьшается после нескольких физических движений, но быстро нарастает при дальнейшей нагрузке. Отмечаются частые вегетативные нарушения: сухость во рту и отсутствие слюны, запоры, импотенция. Возможны парестезии в руках и ногах. Характерно отчетливое, но значительно меньшее, чем при миастении, улучшение после назначения прозерина и других антихолинэстеразных препаратов.

Сосудистые и гематологические нарушения. Нередко течение злокачественных новообразований сопровождается *анемия*. Нормоцитарная анемия при опухолях характеризуется снижением уровня железа в крови, нормальным или повышенным содержанием ферритина, нормальными запасами железа и низким уровнем эритропоэтина. Предполагается, что интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли подавляют действие эритропоэтина. Реже анемия бывает связана с аплозией эритроцитов, что встречается у больных тимомой, хроническим миелоцитарным лейкозом, лимфомами. В случаях развития хронического лимфоцитарного лейкоза, рака желудка, яичников, молочной железы может наблюдаться и аутоиммунная гемолитическая анемия. Она характеризуется положительным прямым антиглобулиновым тестом, ретикулоцитозом, снижением уровня гаптоглобина, повышением содержания лактатдегидрогеназы. У больных раком легких, предстательной железы, желудочно-кишечного тракта встречается микроангиопатическая гемолитическая анемия. Обычно она сочетается с тромбоцитопенией.

У больных почечной карциномой, гепатомой, мозжечковой гемангиобластомой, феохромоцитомой, опухолями коры надпочечников можно выявить *эритроцитоз* вследствие повышенной продукции эритропоэтина. Вирилизующие опухоли яичников, способные выделять андрогены, и опухоли с продукцией простагландинов также могут сопровождаться эритроцитозом. Всегда следует проводить дифференциальную диагностику со сходным синдромом неопухолевого генеза. Опухолевый эритроцитоз обычно не требует дополнительного лечения, но в случаях высокого гематокрита (55% — для мужчин и 50% — для женщин) рекомендуется флеботомия.

Гранулоцитоз с повышением количества лейкоцитов больше $15 \cdot 10^9$ /л встречается при болезни Ходжкина, неходжкинских злокачественных лимфомах, раке желудка, легких, под-

желудочной железы, меланоме. Его появление связано с выработкой опухолевыми клетками гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкина-1, интерлейкина-3. Снижение количества лейкоцитов и гранулоцитов обычно наблюдается на фоне противоопухолевого лечения.

Тромбоцитоз выявляется у пациентов с болезнью Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, лейкозами, некоторыми карциномами и связан с продукцией опухолевыми клетками тромбопоэтина. Нормализации уровня тромбоцитов способствует проведение специфической терапии.

Нередким сосудистым ПС является *тромбофлебит*. Примерно в 1/3 случаев его развитие предшествует выявлению опухоли и поэтому имеет важное диагностическое значение. Возможной причиной тромбофлебита является способность малигнизированных клеток продуцировать сиаловую кислоту, которая активирует фактор X и приводит к гиперкоагуляционному состоянию. Тромбофлебит, сопутствующий злокачественному новообразованию, отличается мигрирующим характером, рецидивирующим течением, осложняющимся повторными инфарктами легких. Он плохо поддается антикоагулянтной и противовоспалительной терапии, но иногда регрессирует самостоятельно (Кухтевич А.В. и др., 1999). Рецидивирующие тромбозы глубоких вен, устойчивые к действию варфарина, тромбозы в нетипичных местах должны настораживать в отношении опухолевого процесса. Тромбофлебит чаще всего встречается при раке поджелудочной железы, но может наблюдаться у больных раком легкого, желудка, желчного пузыря, простаты, в единичных случаях — при раке мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки, меланоме, неходжкинских злокачественных лимфомах, миеломной болезни. В лечении тромбофлебитов в дополнение к противоопухолевой терапии используются низкомолекулярные гепарины.

К трудно диагностируемым при жизни синдромам относится *паранеопластический тромбэндокардит*, или небактериальный бородавчатый эндокардит. В процесс вовлекаются створки митрального или аортального клапанов, нередко осложнением является эмболия мозговых и коронарных артерий. По данным эхокардиографии на клапанах могут определяться вегетации размером более 2 мм. Церебральная ангиография позволяет выявить множественные артериальные окклюзии. Чаще всего небактериальный тромбэндокардит встречается при раке легкого, желудка,

головки поджелудочной железы, прямой кишки, злокачественных лимфомах и лейкозах. Возможной причиной развития ПС является нарушение коагулирующих свойств крови, а также значительные изменения иммунологической реактивности организма, вызываемые опухолью. В лечении этих пациентов дополнительно показано применение антикоагулянтов.

Паранеопластическое поражение почек не частая, но чрезвычайно важная форма вторичных нефропатий. Ее критериями являются (Козловская Л.В. и др., 2002):

1) возникновение клинико-гистологической ремиссии после радикального хирургического удаления злокачественного новообразования или полной ремиссии вследствие химиотерапии;

2) возобновление (обострение) симптомов гломерулонефрита на фоне рецидива опухоли, прямая корреляция протеинурии с активностью опухолевого процесса;

3) получение доказательств взаимосвязи между нефропатией и бластоматозным ростом, например обнаружение опухолевых антигенов и антител к ним в составе субэпителиальных иммунных депозитов в почках при вторичном паранеопластическом мембранозном гломерулонефрите.

Встречаются следующие виды гломерулярных повреждений (Biava C.G. et al., 1984; Kyle R.A. et al., 1995):

- мембранозный гломерулонефрит;
- нефрит с минимальными изменениями;
- IgA-нефропатия;
- пурпура Шенлейна—Геноха;
- мембранопрролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит;
- гломерулонефрит с полулуниями;
- тубулоинтерстициальный нефрит;
- амилоидоз;
- неамилоидный фибриллярный гломерулонефрит;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз.

Поражение почек часто клинически проявляется картиной нефротического синдрома. Среди больных с нефротическим синдромом злокачественные новообразования различных локализаций встречаются в 10 раз чаще, чем в общей популяции. В качестве причины нефротического синдрома бластоматозный процесс выявляется в среднем у 11—13% больных, причем вероятность обнаружения опухоли повышается с возрастом и зависит от типа нефропатии. Поиск новообразования в легких или желудочно-кишечном тракте оправдан у больных с мембраноз-

ным гломерулонефритом, возникшим впервые в возрасте после 50 лет. У пациентов старше 60 лет с IgA-нефропатией обязательно проведение тщательного обследования на предмет выявления опухоли ротовой полости и носоглотки. Развитие амилоидоза чаще наблюдается у лиц с болезнью Ходжкина, ректально-клеточной карциномой. Мезангиокапиллярный гломерулонефрит и нефрит с минимальными изменениями характерен для лимфопрролиферативных заболеваний (Aslam W. et al., 2000).

В патогенезе паранеопластической нефропатии играют роль опухолевые антигены, вызывающие продукцию специфических антител с образованием циркулирующих иммунных комплексов, которые откладываются в тканях, включая почки, или формирующие иммунные комплексы *in situ* за счет высокой аффинности к компонентам базальной мембраны капиллярных стенок клубочков. Среди альтернативных механизмов рассматривается значение изменений иммунной реактивности организма-опухоленосителя, вследствие чего создаются условия для повышенной продукции антител к различным эндогенным и экзогенным антигенам и развития иммунокомплексного гломерулонефрита. В качестве одного из таких потенциально возможных эндогенных антигенов предполагается роль белка р53, мутации которого заканчиваются продукцией р53-антител.

Усиление мембранодеструктивных процессов вследствие стимуляции реакций липопероксидации при злокачественном росте также, возможно, является фактором, предрасполагающим к освобождению эндогенных антигенов с возможным формированием нефропатии. С другой стороны, структурно-функциональные нарушения в почке, в частности повреждение тубулярного эпителия при поступлении в просвет проксимальных канальцев свободно-радикальных продуктов, могут способствовать неиммунным механизмам прогрессирования поражения почек.

Подтвердить диагноз паранеопластической нефропатии позволяет биопсия почки. Лечение паранеопластических нефропатий заключается в проведении противоопухолевой терапии, возможном хирургическом удалении самого новообразования. Для симптоматического лечения применяются петлевые диуретики, глюкокортикоиды.

К **желудочно-кишечным ПС** относится блоктерияющая энтеропатия. Она характеризуется чрезмерной потерей сывороточного белка за счет повышенной проницаемости слизистой обо-

лочки кишечника, что способствует развитию гипопротеинемии. В отличие от нефротического синдрома теряются белки с различной молекулярной массой: альбумин, иммуноглобулины, церулоплазмин. Синтез сывороточного белка не изменен или даже повышен, а период полужизни белков в крови снижается. В физиологических условиях желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) играет незначительную роль в катаболизме сывороточного белка, поскольку только 10% альбумина и глобулинов теряется через ЖКТ. Белоктеряющая энтеропатия встречается при раке кишечника, саркоме Капоши, злокачественных лимфомах.

Клинически у больных наблюдается развитие отеков, очень редко — анасарки. Несмотря на снижение уровня глобулинов и факторов свертывания крови, присоединение оппортунистических инфекций и развитие коагулопатий наблюдается редко. Иногда развивается диарея.

Для диагностики белоктеряющей энтеропатии используется тест с α 1-антитрипсином — белком, который не расщепляется в ЖКТ. Необходимо также исключить другие возможные причины гипопротеинемии — мальнутрицию, болезни печени. Лечение заключается в проведении терапии первичной опухоли.

Среди **эндокринопатий** заслуживает внимания *синдром эктопической продукции аденокортикотропного гормона (АКТГ)*. Этот синдром чаще всего развивается в случаях мелкоклеточного рака легкого, реже — у больных тимомой, раком поджелудочной железы, яичников и щитовидной железы. В отличие от болезни Кушинга (гиперкортицизм на фоне аденомы гипофиза) при синдроме эктопической продукции АКТГ (синдроме Кушинга) повышено отношение предшественника гормона к уровню АКТГ.

В клинической картине характерно наличие миопатии, гиперпигментации кожных покровов, слабости. Нередко развивается гипокалиемия. Дифференциальную диагностику следует проводить с первичными нарушениями в коре надпочечников, аденомой гипофиза. С этой целью используются различные диагностические тесты: определение уровня кортизола в суточной моче; низко- и высокодозный дексаметазоновый тест; измерение уровня АКТГ в крови с помощью метода радиоанализа; тест с метирапоном и др. Обязательно применяются лучевые методы обследования щитовидной железы, легких, брюшной полости, малого таза.

Лечение сводится к проведению противоопухолевой терапии по поводу основного забо-

левания. На ранних стадиях стремятся выполнить хирургическое удаление опухоли. При неоперабельных новообразованиях дополнительно применяются ингибиторы кортизола.

Синдром эктопической продукции антидиуретического гормона (АДГ) может наблюдаться у больных мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, желудка, с опухолями головы и шеи, злокачественными лимфомами. Клиническая картина определяется высоким содержанием АДГ в плазме, что приводит к задержке воды в организме и развитию водной интоксикации. Нарастает астения, отмечается тошнота, рвота, реже диарея и выраженные психотические расстройства, которые нередко напоминают картину метастаза в головной мозг. В биохимическом анализе плазмы выявляется гипонатриемия, гипохлоремия. Наблюдается снижение осмолярности крови, увеличение осмолярности мочи вследствие повышенного содержания в ней натрия на фоне сохранения нормального объема циркулирующей крови, нормальной функции почек, надпочечников, щитовидной железы. Для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися гипонатриемией, проводится определение объема циркулирующей крови. При обнаружении гиперпродукции АДГ следует искать ее причину, исключив заболевания центральной нервной системы, прием некоторых лекарственных веществ. Необходимо отметить, что многие цитостатические препараты (винкристин, винбластин, винорельбин, ифосфомид, циклофосфан, цисплатин) могут вызвать транзиторное повышение АДГ.

Клинические проявления синдрома обычно проходят после проведения противоопухолевой терапии. При снижении уровня натрия крови менее 130 ммоль/л ежедневно стимулируют диурез, удаляя из организма не менее 500 мл жидкости. Если концентрация натрия по-прежнему остается низкой, назначается демеклоциклин (в дозе 600—1200 мг/сутки), являющийся антагонистом вазопрессина и способствующий реабсорбции натрия. В случаях развития комы и судорог можно применять гипертонические растворы с фуросемидом.

Гипогликемия может наблюдаться при инсулиномах, саркомах, мезотелиомах. Механизмы развития гипогликемии различны: выделение опухолевыми клетками инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, гиперметаболизм глюкозы, массивное прорастание опухоли в печень, выделение веществ, стимулирующих выработку ин-

сулина, пролиферация рецепторов к инсулину, секреция инсулина самой опухолью. В лечение паранеопластической гипогликемии в дополнение к противоопухолевой терапии включают инфузии растворов глюкозы, подкожное или внутримышечное введение глюкагона или высоких доз кортикостероидов.

Паранеопластическая лихорадка обычно не обусловлена какой-либо внешне проявляемой причиной. Подъемы температуры тела неправильные и не соответствуют картине лабораторных показателей лейкоцитарной реакции крови. Назначение антибактериальных препаратов малоэффективно.

Таким образом, прогрессиентность течения злокачественных новообразований может сопровождаться развитием разнообразных паранеопластических синдромов, обусловленных наличием иммунологического, ферментативно-обменного, гормонального дисбаланса, нарушениями cerebro-висцерального и стероидного звеньев гомеостаза. Нередко появление этих синдромов опережает клинику опухолевого роста. Своевременная диагностика паранеоплазий способствует выявлению злокачественного новообразования в более ранние сроки, что в свою очередь обеспечивает проведение адекватного противоопухолевого лечения.

В ПОМОЩЬ МОЛОДОМУ СПЕЦИАЛИСТУ

GUIDELINES TO YONG SPECIALIST

© Т.Н. Быстрова, 2006 г.
УДК 616.36—002—036.22
Поступила 30.06.2006 г.

Т.Н. БЫСТРОВА

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА А В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД

.....
Представлены тенденции эпидемиологического процесса гепатита А в современный период как в мире в целом, так и в России и Нижнем Новгороде.
.....

.....
The tendencies of a hepatitis A epidemiologic process in a modern period both in the world and in Russia and Nizhny Novgorod are presented.
.....

Гепатит А (ГА) до сих пор является одним из наиболее распространенных вирусных гепатитов в мире. По данным ВОЗ, ежегодно в мире заражается и болеет ГА около 1,5 млн. человек. ГА распространен повсеместно, но его удельный вес в суммарной заболеваемости вирусными гепатитами (ВГ) в различных регионах мира колеблется в широких пределах. Так, в странах Европы и США доля ГА составляет от 10 до 30%, а в развивающихся странах Азии, Африки и Латинской Америки, эндемичных по ГА, — 70—80%. В настоящее время, по сведениям ВОЗ, показатель заболеваемости ГА в Европе в среднем находится на уровне 10 на 100 тыс. человек населения, самый низкий — в северной, самый высокий — в южной и восточной части континента. В США общенациональный показатель заболеваемости такой же, как в Европе, но в некоторых штатах, в частности западных, гораздо выше.

В России проблема ГА сохраняет свою актуальность, несмотря на произошедшие в последнее десятилетие изменения в эпидемической ситуации. До середины 90-х гг. XX столетия вирусный гепатит А относился к числу наиболее распространенных в России заболеваний, часто-

та его регистрации в течение года колебалась от 120,0 до 284,0 на 100 тыс. человек населения, достигая на некоторых территориях 1000‰ (Якутия, Тува). По объему экономического ущерба, причиняемого стране, ГА занимал третье место после гриппа и острых респираторных заболеваний. Крайне неблагоприятная динамика заболеваемости гепатитами В и С в России в 1995—1999 гг. способствовала концентрации внимания врачей и населения на эти инфекции, что было, безусловно, оправдано. Одновременно в значительной мере был утрачен интерес к ГА, причиной чему послужила прямо противоположная тенденция показателей его распространения, особенно в последние 4 года [1]. Никогда ранее в течение всего периода регистрации (с 1968 г.) этой инфекции показатели заболеваемости не достигали такого низкого уровня, как в 1998—1999 гг. (31,0—34,0 на 100 тыс. населения). Вместе с тем в 2000 г. эпидситуация по ГА коренным образом изменилась. В целом в РФ число случаев ГА возросло на 83,5% и в 2 раза среди детей до 14 лет; на отдельных территориях заболеваемость увеличилась в 7 и более раз. В 2001 г. показатель по РФ составил 79,4 на 100 тыс. насе-

ления, причем в последние годы тенденция к росту сохранилась. Это явление отражает волнообразный характер эпидпроцесса ГА, для которого характерна четко выраженная цикличность. Колебания уровня заболеваемости ГА, как проявление естественного развития эпидемического процесса, характерны и для современного периода. Существенный рост заболеваемости ГА в 2005 г., а также увеличение доли лиц с антителами к вирусному гепатиту А свидетельствуют о формировании очередного цикла в многолетней динамике ГА. При ГА цикличность проявляется и во внутригодовом распределении заболеваемости. Общеизвестным является мнение о наличии на территориях с умеренным климатом осенне-зимней сезонности с максимальным числом случаев в октябре—декабре.

Гепатит А как инфекция характеризуется повсеместным, но неравномерным распространением, что подтверждается данными не только официально регистрируемой заболеваемости ГА, но и результатами исследования частоты обнаружения антител к вирусному гепатиту А среди населения.

Ранее считалось, что ГА в основном детская инфекция. В России в разные годы дети традиционно составляли от 60 до 80% всех заболевших. Эволюция эпидемического процесса ГА проявилась в изменении пораженности различных возрастных групп: в последние годы наблюдается тенденция к сдвигу заболеваемости в сторону подростков и взрослых, как на территории России в целом, так и в конкретных регионах [1, 2].

Город Нижний Новгород — территория с умеренной активностью эпидемического процесса гепатита А, где показатели заболеваемости за все годы регистрации этой инфекции (с 1968 г.) колебались от 8,5‰ (1999 г.) до 143,5‰ (1989 г.). Среднегодовой уровень составил 81,5‰, что в 1,3 раза ниже общереспубликанских данных. В целом установлена нисходящая тенденция заболеваемости с умеренным темпом снижения. Особенности последнего десятилетнего периода проявились в увеличении межэпидемического периода до 5 лет, снижении минимальной заболеваемости до ранее небывалого низкого уровня и, в связи с этим, значительной амплитудой колебаний. Так, в 2001 г. (последний по времени подъем) отмечен 12,5-кратный прирост заболеваемости по сравнению с предыдущей отрицательной фазой эпидпроцесса [3].

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости ГА позволяет обнаружить ежегодные

подъемы в осенне-зимний период, которые четко выражены как в годы эпидемических подъемов, так и спадов. На заболеваемость в сентябре—декабре в годы эпидемических подъемов приходится до 60—70% случаев. Как общая закономерность увеличилась доля заболеваемости, обусловленной сезонно действующими факторами (с 38,1 до 46,8% — в годы периодических подъемов заболеваемости, с 34,5 до 58,9% — в межэпидемический период).

Установлено, что с 1994 г. в городе наиболее пораженной группой являются подростки 15—19 лет и молодое взрослое население 20—29 лет. Причем эта закономерность прослеживается как в годы с высоким, так и с низким уровнем заболеваемости.

Обращает на себя внимание изменение пораженности отдельных социально-профессиональных групп населения. Если до 1993 г. наибольшая заболеваемость регистрировалась среди детей, посещающих дошкольные детские учреждения, и школьников, то с 1994 г. резко возросли показатели заболеваемости среди учащихся ПТУ и профессиональных лицеев.

Выявлены существенные различия в интенсивности эпидемического процесса ГА в заречной и нагорной частях города. Среднегодовой показатель заболеваемости и интенсивность скрыто протекающего компонента эпидемического процесса в последнее десятилетие существенно выше в заречной части города (79,4‰ против 66,1‰ в нагорной части Н. Новгорода).

Общеизвестным является мнение, что ГА характеризуется доброкачественным клиническим течением и всегда заканчивается выздоровлением, отсутствует хронизация процесса. Вместе с тем в последние годы появились сообщения отечественных и зарубежных авторов об изменении клинической картины ГА, что проявляется в увеличении удельного веса среднетяжелых, тяжелых и даже фульминантных форм заболевания [4].

Возникновение клинических особенностей ГА на современном этапе обусловлено изменением социально-экономических и эпидемиологических условий. Большинство авторов связывают вероятность развития тяжелых форм ГА с увеличением возраста заболевших, суперинфицированием вирусным гепатитом А больных хроническим ГВ и ГС, ВИЧ-инфекцией, с возможной реализацией парентеральной передачи ГА. Значительное влияние на течение и клинические проявления ГА имеют также ухудшение эко-

логической обстановки в целом, употребление наркотиков, бесконтрольное применение лекарственных препаратов, усиление солнечной активности, что влияет на иммунные процессы. Не исключается триггерная роль вируса ГА в развитии аутоиммунного гепатита.

Гепатит А — строго антропонозное заболевание, единственным источником инфицирования является человек, переносящий одну из многочисленных форм заболевания (желтушную, безжелтушную, инаппарантную), наибольшую эпидемиологическую опасность представляют лица с атипичными, безжелтушными формами, так как остаются невыявленными. Сохранение вируса ГА как вида определяется высокой устойчивостью его во внешней среде и постоянной циркуляцией в человеческой популяции.

В настоящее время ГА по праву относят к социально-обусловленным инфекциям, на эпидемический процесс которого влияют неблагоприятные экологические факторы, техногенное загрязнение атмосферного воздуха и источников водоснабжения.

Механизм передачи ГА преимущественно фекально-оральный. В последние годы участились случаи возникновения водных и пищевых вспышек, масштабы некоторых из них можно отнести к категории эпидемий с типичными эпидемиологическими признаками. На ряде территорий России определяющим является водный путь передачи инфекции в связи с тем, что существующие способы очистки и обеззараживания воды на водоочистных сооружениях не всегда эффективны в отношении вируса ГА, особенно в тех случаях, когда наблюдается загрязнение источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения. Не исключением явился и Н. Новгород, где в 2005 г. на фоне прогнозируемого периодического в многолетней динамике и сезонного подъема заболеваемости зарегистрирована водная вспышка ГА с преимущественным поражением жителей Сормовского района города.

Комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий при ГА включает меры, направленные на все три звена эпидемического процесса. Вместе с тем, учитывая выраженный полиморфизм клинического течения инфекции с преобладанием неманифестных форм (феномен «айсберга»), а также с учетом социально-экономических условий в современной России, мероприятия, направленные на источник инфекции, имеют большие ограничения.

Основные профилактические меры, направленные на пресечение фекально-орального ме-

ханизма, — это обеспечение населения доброкачественной водой и создание условий, гарантирующих выполнение санитарных правил по заготовке, хранению, приготовлению и реализации продуктов питания, пропаганда правил общественной и личной гигиены.

В РФ разрешено применение трех зарубежных и одной отечественной вакцины против гепатита А: «Геп-А-ин-ВАК» (Россия), «Аваксим» (Авентис Пастер, Франция), «Хаврикс» (Глаксо Смит Кляйн, Бельгия) 720 (детская), 1440 (для взрослых) и «Вакта» (Мерк Шарп и Доум, США) [5].

Установлена высокая иммунологическая и эпидемиологическая эффективность вакцин. Тактика вакцинопрофилактики ГА на каждой конкретной территории должна основываться на данных особенностей эпидемического процесса и изучении иммуноструктуры населения к вирусному гепатиту А. При организации вакцинопрофилактики на территориях с умеренной активностью эпидемического процесса, к которым относится Н. Новгород, необходимо проведение предвакцинального скрининга на антитела к вирусному гепатиту А, что оправдано с медицинской и экономической точки зрения. Лица, имеющие в сыворотке крови антитела к вирусу гепатита А вакцинации не подлежат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шляхтенко Л.И. Эпидемиологические особенности и важнейшие меры профилактики гепатита А в современный период. В кн.: Материалы науч.-практ. конф. «Гепатит А: эпидемиология, диагностика, клиника и вакцинопрофилактика». М; 2002; 12—18.
2. Быстрова Т.Н., Макарова Т.Г., Попкова М.И., Блохин К.В. Интенсивность скрытопротекающей гепатита А инфекции среди населения крупного города с умеренной активностью эпидемического процесса. Мир вирусных гепатитов. 2006; 2: 14—18.
3. Быстрова Т.Н., Макарова Т.Г., Блохин К.В., Попкова М.И. Эволюция проявлений эпидемического процесса гепатита А на территории крупного города Европейской зоны России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2004; 5(18): 24—27.
4. Михайлов М.И. Современное состояние проблемы гепатита А. В кн.: Материалы науч.-практ. конф. «Гепатит А: эпидемиология, диагностика, клиника и вакцинопрофилактика». М; 2002; 5—13.
5. Зверев В.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А. Вакцинация 2001; 4: 7.

© Е.Н. Черепанова, Л.М. Тухватуллина, 2006 г.
УДК 615.25:616.441:614.7
Поступила 19.09.2006 г.

Е.Н. ЧЕРЕПАНОВА, Л.М. ТУХВАТУЛЛИНА
Государственная медицинская академия, Казань

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПОЛИОКСИДОНИЯ
В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОГО СИНДРОМА
У ЖИТЕЛЬНИЦ ЭКОЛОГИЧЕСКИ
НАПРЯЖЕННОЙ ТЕРРИТОРИИ**

.....
Представлены материалы, касающиеся влияния экологического фактора на состояние иммунной системы женщин с нарушениями менструальной и репродуктивной функций. Изучена возможность применения препарата полиоксидоний в комплексном лечении нейроэндокринного синдрома у женщин, проживающих в экологически напряженном районе.
.....

.....
The materials dealing with an ecologic factor influence on the immune system state of females with the menstrual and reproductive function disturbances are presented. A possibility of the polyoxidonium preparation use in a complex treatment of a neuroendocrine syndrome in females, living in the ecologically unfavorable district, is studied.
.....

Репродуктивная система человека, в частности менструальная функция, наиболее чувствительна к воздействию внешней среды [1–3].

Р.А. Родкина и А.Ю. Богдасаров [4] отмечают, что Ульяновская область является уникальным регионом с точки зрения неблагоприятного влияния средовых факторов на здоровье человека. Согласно существующим критериям оценки антропогенной нагрузки, Ульяновская область соответствует зоне высокого и чрезвычайно высокого риска развития экпатологии человека. В зависимости от конкретных условий люди могут подвергаться облучению радионуклеидами и воздействиям химических соединений, находящихся в воздухе (в форме мелкодисперсных аэрозолей и газов) [2, 4–7].

Город Димитровград является достаточно крупным промышленным центром Ульяновской

области. В 7-километровой зоне, прилегающей к территории Западного района Димитровграда, расположен основной крупный промышленный объект — Научно-исследовательский институт атомных реакторов (НИИАР). Основную массу загрязняющих веществ воздушной среды Димитровграда составляют: пыль, оксиды углерода, азота, углеводороды, фенол, формальдегид, сернистый ангидрид, сажа, радионуклеиды. Источником выбросов является НИИАР.

Цель исследования — на основании анализа состояния репродуктивной функции, иммунологического статуса и социально-гигиенических факторов изучить возможность применения препарата полиоксидоний в комплексном лечении нейроэндокринного синдрома (НЭС) у женщин, проживающих в экологически напряженном районе.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 72 больные с НЭС, проживающие на экологически неблагоприятной территории Западного района (I группа) и 26 женщин с НЭС, проживающих на территории экологически более благополучного Центрального района (II группа), а также контрольная группа — 10 женщин, не имеющих нарушений репродуктивного и соматического здоровья, проживающих в Центральном районе города. Наряду с общеклиническими, биохимическими, рентгенологическими и специальными гинекологическими методами обследования были использованы иммуноферментные и иммунологические методы.

Для определения гормонов крови применяли иммуноферментный метод с тест-системами ф. «Алкор Био» (С.-Петербург) для определения уровней тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина (Прл), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тироксина (fT4), прогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭА-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), кортизола; пользовались тест-системой ф. «ADALTI» (Италия) для определения эстрадиола. Оборудование — анализатор Multiskan-Ex (Финляндия), вошер Wellwash 4МК 2АС (Финляндия), шейкер-инкубатор S-4 (ELMI, Латвия).

Определение клеточного звена иммунитета (Т-лимфоцитов хелперов (CD4), Т-лимфоцитов супрессоров (CD8) в крови, индекса соотношения CD4/CD8, CD19) проводили методом иммуномагнитной сепарации клеток с использованием реагентов ф. «Dyna» (Голландия). Оборудование: магнитный штатив Dynal MPC-S, перемешивающее устройство Dynal MX-1. Уровень иммуноглобулинов класса А, G, М определяли методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al., 1965), по принципу иммунологического феномена преципитации с реактивом агар «Difco» (США).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли методом осаждения (полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000; 0,1 М боратного буфера). Принцип основан на изменении величины светового рассеивания раствора полиэтиленгликоля вследствие осаждения им ЦИК из сыворотки крови на спектрофотометре (КФК, длина волны — 405 нм).

Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов крови определяли по их способности поглощать частицы полиэстерольного латекса.

Выделение иммунокомпетентных клеток (лимфоциты, нейтрофилы) из периферической крови проводили методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографина.

Статистический анализ выполняли в системе статистического анализа данных и извлечения информации SAS (Statistical Analysis System). Использовали стандартные критерии значимости: χ^2 , t-тест Стьюдента (двухвыборочный) и критерии Фишера (F-тест) дисперсионного анализа. Статистически достоверным считался коэффициент, уровень значимости которого меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. В I группе средний возраст больных составил $27,8 \pm 2,3$ года; во II — $28,6 \pm 2,6$ года; в контрольной — $28,3 \pm 2,4$ года. Время проживания женщин на данной местности — $25,7 \pm 1,3$; $26,1 \pm 1,4$ и $25,4 \pm 1,6$ года соответственно.

Начало половой жизни: в I группе — $17,3 \pm 0,4$; во II — $17,1 \pm 0,2$; в контрольной — $17,6 \pm 0,7$ года.

Экстрагенитальную патологию имели 91,5% больных I и 70,1% II группы ($p < 0,05$); эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе) — 87,5 и 69,2% соответственно, заболевания органов кровообращения — 51,4 и 26,9%, болезни органов дыхания — 8,3 и 7,6%, органов зрения — 13,9 и 11,5%, опорно-двигательного аппарата — 11,1% и 3,8%, сосудистые заболевания — 8,3 и 7,6%, болезни органов пищеварения — 26,4 и 30,8%, заболевания почек и мочевыводящих путей — 11,1 и 11,5%. Женщины контрольной группы считались здоровыми.

Расстройства становления менструальной функции периода пубертата в виде раннего полового развития с последующей олигоменореей, аменореей и дисфункциональными маточными кровотечениями периода пубертата в I группе встречались в 1,7 раза чаще (21,1%), чем во II группе (12,4%), в контрольной группе патологии становления менструальной функции не было ($p < 0,05$). НЭС периода пубертата и репродуктивного периода имели 49 больных (68,1%) I группы и 11 пациентов (42,3%) II группы; гестационный НЭС имели 23 (31,9%) и 15 женщин (57,7%) соответственно ($p < 0,05$). Нейроинфекции в анамнезе в I группе имели 37,5% женщин и 15,4% — во II; избыточную массу тела с детства или быструю ее прибавку (ИМТ $> 25,5$) — 18,5 и 7,7% соответственно ($p < 0,05$). Вредные привычки отмечены только у пациенток II группы (7,7%) ($p < 0,05$).

Из факторов развития гестационного НЭС выделены: прибавка массы тела за беременность 18 кг и более — 31,9% женщин I группы и 30,8% — II ($p<0,05$); самопроизвольный выкидыш — 15,3 и 7,7% соответственно ($p<0,05$); гестоз средней и тяжелой степени — 15,3 и 11,5% ($p<0,05$); преждевременные роды — 5,6 и 3,8% ($p<0,05$); оперативное родоразрешение — 11,1 и 7,7% ($p<0,05$); патологическая кровопотеря — 6,9 и 3,8% ($p<0,05$).

Нейрообменно-эндокринный синдром характеризовался ожирением и избыточной массой тела, нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и аменореи в 100% случаев в обеих группах; гирсутизмом — в 47,2 и 23,1% случаев соответственно в I и II группе ($p<0,05$); диэнцефальными нарушениями — в 40,3 и 42,3% ($p<0,05$); повышением АД более 130/90 мм рт. ст. — в 20,8 и 11,5% ($p<0,05$); бесплодием первичным — в 43,5 и 26,9%, вторичным — в 18,1 и 15,4% ($p<0,05$); нарушением толерантности к глюкозе

— в 38,9 и 15,4%; изменения липидного профиля имелись у 41,6 и 16,1% больных соответственно ($p<0,05$). Диагноз НЭС подтвержден данными трансвагинальной эхографии: наличие вторичных мультифолликулярных яичников — у 36,1% пациенток I и 19,2% II группы; вторичного поликистоза яичников — у 40,3 и 11,5% соответственно ($p<0,05$); гиперпластические процессы эндометрия выявлены у 10,5 и 6,8% ($p<0,05$) соответственно группам. При рентгенографии черепа отмечены признаки внутричерепной гипертензии у 23,6 и 23,1% женщин соответственно ($p<0,05$).

Исследование иммунологических показателей периферической крови производили дважды — в период первичного обследования у врача и через 1 мес после лечения. У женщин I группы выявлено статистически значимое в 1,6 раза снижение лейкоцитов по сравнению с больными II группы и в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой (см. таблицу). Отмечено в 1,3 раза сни-

Показатели клеточного и гуморального иммунитета женщин с нейроэндокринным синдромом и в группе контроля

Показатели иммунного статуса	Контрольная группа, n=10	I группа до лечения, n=72	I группа после комплексного лечения		P ₁₋₂	II группа		P ₁₋₂
			с полиоксидонием, n=55	без полиоксидония, n=17		До лечения, n=26	После лечения, n=26	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,2 \pm 0,3	4,2 \pm 0,6	7,5 \pm 0,5	5,8 \pm 0,4	<0,05	6,6 \pm 0,5	6,7 \pm 0,3	<0,05
Лимфоциты, %	31,9 \pm 2,1	23,1 \pm 2,4	31,1 \pm 2,4	26,4 \pm 2,1	<0,05	30,0 \pm 2,2	30,7 \pm 2,3	<0,05
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,26 \pm 0,12	1,8 \pm 0,11	2,6 \pm 0,04	1,8 \pm 0,11	<0,05	2,15 \pm 0,13	2,16 \pm 0,15	<0,05
CD3 ⁺ , %	74,3 \pm 6,2	56,1 \pm 2,7	65,4 \pm 2,1	62,2 \pm 2,3	<0,01	70,5 \pm 6,3	69,4 \pm 4,5	<0,05
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	1,67 \pm 0,13	1,2 \pm 0,17	1,69 \pm 0,11	1,5 \pm 0,11	<0,05	1,52 \pm 0,12	1,57 \pm 0,11	<0,05
CD4 ⁺ , %	51,5 \pm 3,0	35,8 \pm 2,6	43,8 \pm 3,2	37,1 \pm 3,4	<0,05	49,3 \pm 2,9	49,3 \pm 3,2	<0,001
CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	1,1 \pm 0,3	0,35 \pm 0,13	1,1 \pm 0,4	0,75 \pm 0,2	<0,05	1,05 \pm 0,11	1,05 \pm 0,12	<0,05
CD8 ⁺ , %	23,7 \pm 2,3	42,1 \pm 2,8	22,1 \pm 2,4	37,6 \pm 2,4	<0,05	27,2 \pm 2,0	24,0 \pm 2,0	<0,05
CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$	0,53 \pm 0,01	0,8 \pm 0,07	0,53 \pm 0,04	0,8 \pm 0,01	<0,05	0,49 \pm 0,08	0,49 \pm 0,18	<0,05
Иммунорегуляторный индекс (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	2,01 \pm 0,03	0,43 \pm 0,06	2,0 \pm 0,1	0,9 \pm 0,03	<0,05	2,1 \pm 0,15	2,1 \pm 0,15	<0,05
CD19 ⁺ В-лимфоциты, %	14,9 \pm 2,1	5,6 \pm 2,4	14,7 \pm 2,5	14,2 \pm 1,5	<0,05	10,6 \pm 2,3	10,5 \pm 2,1	<0,05
CD19 ⁺ В-лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,38 \pm 0,02	0,19 \pm 0,06	0,33 \pm 0,07	0,29 \pm 0,03	<0,05	0,35 \pm 0,05	0,35 \pm 0,03	<0,05
IgA, г/л	2,5 \pm 0,1	1,5 \pm 0,06	1,93 \pm 0,05	1,58 \pm 0,02	<0,001	2,3 \pm 0,02	2,4 \pm 0,02	<0,001
IgG, г/л	16,4 \pm 2,1	6,6 \pm 0,7	10,8 \pm 2,2	7,4 \pm 1,7	<0,05	12,9 \pm 1,5	13,2 \pm 1,7	<0,05
IgM, г/л	0,65 \pm 0,15	1,72 \pm 0,11	1,12 \pm 0,13	1,70 \pm 0,13	<0,05	1,31 \pm 0,17	1,30 \pm 0,13	<0,05
Циркулирующие иммунные комплексы, %	93,6 \pm 1,3	90,7 \pm 1,6	90,7 \pm 1,6	90,9 \pm 1,1	<0,05	94,5 \pm 1,2	90,9 \pm 1,1	<0,05

P₁₋₂ — достоверность различий между группами до и после лечения.

жение лимфоцитов (%) у пациенток в I группе по сравнению со II и в 1,38 раза — с контрольной. Снижение лимфоцитов (клеток $\times 10^9/\text{л}$) у пациенток I группы было в 1,19 раза относительно II группы и в 1,26 раза меньше, чем контрольной ($p < 0,05$). Выявлено достоверное снижение относительного содержания зрелых Т-лимфоцитов CD3⁺ (%) у больных I группы в 1,26 раза по сравнению со II группой и в 1,3 раза — контрольной; в абсолютных числах (клеток $\times 10^9/\text{л}$): в I группе в 1,27 раза меньше по сравнению со II и в 1,39 раза — с контрольной группой ($p < 0,05$). Содержание CD4⁺ в процентном отношении и абсолютных числах в I группе в 1,37 и 3,0 раза меньше, чем во II группе и в 1,44 и 3,14 раза меньше, чем в контрольной ($p < 0,05$). Показатели относительного содержания CD8⁺ (%), выполняющих функцию супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, в I группе в 1,63 и 1,55 раза выше по сравнению со II группой и в 1,55 и 1,57 раза выше показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Выявленные в I группе изменения содержания CD4⁺ относительно CD8⁺ привело к падению иммунорегуляторного индекса (от 0,85 до 0,43), во II — от 2,1 до 1,8 и в контрольной группе от 2,17 до 2,01, что свидетельствует об относительной иммуносупрессии больных I группы.

Анализ состояния гуморального звена иммунитета у женщин с НЭС I группы, имеющих влияние неблагоприятных факторов окружающей среды, выявил снижение концентрации IgA (г/л) в 1,5 раза в сравнении со II и в 1,66 раза — с контрольной группой; снижение IgG (г/л) — в 1,95 раза в сравнении со II группой и в 2,48 раза — с контрольной. Содержание IgM (г/л) в I группе в 0,76 раза выше, чем во II группе и в 2,64 раза — чем в контрольной. Относительное и абсолютное содержание CD19⁺ (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) у женщин I группы было в 1,89 и 1,84 раза ниже, чем во II группе и в 2,66 и 2,0 раза — чем в контрольной ($p < 0,05$). Показатели уровня ЦИК достоверно не отличались в исследуемых группах ($p < 0,05$).

Таким образом, одной из особенностей функционирования иммунной системы у женщин с НЭС в экологически напряженных условиях, в сравнении с женщинами, проживающими в экологически более благополучном районе, являются закономерные изменения параметров Т-клеточного звена иммунитета, дефицит гуморального звена иммунитета, что свидетельствует об умеренной иммуносупрессии.

Из факторов неспецифической резистентности организма определяли фагоцитарную активность нейтрофилов: показатели ее в I группе со-

ставили $65,7 \pm 6,3\%$, во II — $72,4 \pm 7,1\%$ и $86,3 \pm 8,2\%$ — в контрольной группе, что свидетельствует о снижении фагоцитарной активности нейтрофилов у пациенток I группы по сравнению со II (в 1,10 раза) и контрольной группой (в 1,31 раза), это подтверждает влияние экологических факторов на иммунное состояние больных.

Гормональные исследования выявили характерные изменения для НЭС: соотношение ЛГ/ФСГ больше 2,5; снижение прогестерона; повышение Прл, кортизола, тестостерона, ДЭА-С.

Лечение нейроэндокринного обменного синдрома осуществлялось в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания и было направлено на восстановление менструальной функции и фертильности, а также на лечение и профилактику гиперпластических процессов. Учитывая выявленные значительные изменения состояния иммунной системы женщин с НЭС, проживающих на экологически напряженной территории, в комплексе лечения женщинам I группы ($n=55$) был назначен полиоксидоний в виде ректальных суппозиторий по схеме: по 1 свече (12 мг) в течении 3 дней ежедневно на ночь после очищения кишечника, затем через день, всего — 10 свечей на курс. Остальные пациентки — в I группе 17 женщин, которые по разным причинам отказались от применения препарата полиоксидоний, и пациентки II группы получали традиционное лечение НЭС.

Полиоксидоний является сополимером N-окси-1,4-этиленпиперазина и N-карбоксиэтил-1,4-этиленпиперазиний бромидом с молекулярной массой 100 кД. Препарат был получен и исследован в Институте иммунологии Минздравсоцразвития РФ, разрешен к применению с 1996 г., регистрационный номер 96/302/9,ФС42-3906-00. Иммуностимулирующий эффект полиоксидония связан с его способностью активировать клетки моноцитарно-макрофагальной системы, за счет чего повышается способность естественных киллеров и антигенспецифических Т-киллеров убивать клетки, зараженные внутриклеточными возбудителями. Кроме того, препарат обладает детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием [9, 10].

Нами прослежены отдаленные результаты лечения. Все больные отмечали нормализацию менструального цикла, улучшение общего самочувствия, повышение работоспособности, отсутствие респираторных инфекций в течении 6—12 мес после курса комплексного лечения. В I группе после проведенной терапии с применением полиоксидония ($n=55$) показатели клеточного зве-

на иммунного статуса были следующими (см. таблицу): отмечено увеличение количества лейкоцитов в 1,79 раза; лимфоцитов (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) — в 1,35 и 1,4 раза; CD3^+ (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) — в 1,17 и 1,4 раза; CD4^+ (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) — в 1,2 и 3,14 раза; снижение CD8^+ (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) — в 1,9 и 1,5 раза; повышение иммунорегуляторного индекса $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ в 4,65 раза до $2,0 \pm 0,1$. Также улучшились показатели гуморального иммунитета: увеличение CD19^+ (% и клеток $\times 10^9/\text{л}$) в 1,74 и 2,5 раза; количество IgA — в 1,29 раза; IgG — в 1,6 раза; содержание IgM снизилось в 1,5 раза. Из факторов неспецифической резистентности организма фагоцитарная активность нейтрофилов больных I группы ($n=55$) после лечения полиоксидонием повысилась в 1,19 раза. Показатели иммунного статуса пациенток I группы ($n=17$) и II группы, не получавших полиоксидоний, остались практически без изменений.

В настоящее время у пяти пациенток I группы родились здоровые доношенные дети, три женщины беременны.

Заключение. Таким образом, положительный клинико-лабораторный эффект, достигнутый при применении препарата полиоксидоний в комплексной терапии у больных с нейроэндокринным синдромом репродуктивного возраста, проживающих на экологически напряженной территории, позволяет рекомендовать его для применения у данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева М.В., Сивочалова О.В. Репродуктивное и неонатальное здоровье как критерии экологического состояния крупного промышленного региона. В кн.: Медико-экол. проблемы репродукт. здоровья работающих: Матер. междунар. конф. Тез. докл. М; 1999; с. 62.
2. Кожин А.А. Профилактика нарушений генеративной функции в условиях хронического неблагоприятного воздействия. В кн.: Медико-экологические проблемы репродукт. здоровья работающих: Тез. докладов междунар. конференции. М; 1998; с. 66.
3. Орлов В.И., Кожин А.А. и др. Экология и репродуктивное здоровье женщин. Ростов-на-Дону; 2000.
4. Родкина Р.А., Богдасаров А.Ю. Воспалительные заболевания матки и придатков в экологически неблагоприятных регионах — Ульяновск. «DaRP»; 2000; 125 с.
5. Агаджанян Н.А., Тершин В.И. Экология человека: Избранные лекции. М: VVG Экоцентр, «Крук»; 1997.
6. Айламазян Э.К. и др. Репродуктивное здоровье женщин как критерий биоэкологической оценки окружающей среды. Вестн ассоц акуш и гин 1997; 3: 72—78.
7. Айламазян Э.К., Беляева Т.В., Виноградова Е.Г. Влияние экологической обстановки на репродуктивное здоровье женщины. Новый взгляд на проблему. Вестн Рос ассоц акуш и гин. 1996; 2: 13—16.
8. Nowak R.A. Environ. Helth Perspekt 2000; 108(Suppl.): 5849—5853.
9. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония. Иммунология 2005; 4: 197—200.
10. Пинегин Б.В., Ильина Н.И., Латышева Т.В. и др. Клинические аспекты применения иммуномодулятора Полиоксидония. Методическое пособие для врачей. М; 2002.

Е.Д. ФОМИЧЕВА, А.А. КОТЛЯРОВ

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, Саранск

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПИКАМИЛОНА ПРИ ОСТРОЙ ОККЛЮЗИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Проанализировано влияние пикамилона на электрофизиологические параметры, характеризующие основные функции сердечной мышцы при острой коронарной окклюзии на кошках. Установлено, что пикамилон уменьшает угнетающее влияние ишемии на автоматизм синусового узла и улучшает проведение по предсердиям. Пикамилон в меньшей степени увеличивает эффективный рефрактерный период левого предсердия и левого желудочка, интервал Q—T, вызывает снижение порога возбуждения желудочков.

An influence of a pykamilon on the electrophysiologic parameters, characterizing the main functions of a cardiac muscle at an acute coronary occlusion on the cats, is analyzed. It is established, that a pykamilon decreases a depressing influence of ischemia on a sinus node automatism and improves a process in the auricles. A pykamilon increases to a lesser extent an effective refractory period of the left auricle and left ventricle, a QT interval, causes a decrease of the ventricle excitation threshold.

По показателю сердечно-сосудистой смертности Россия в настоящее время вышла на одно из первых мест среди развитых стран. В период с 1990 по 2002 г. она увеличилась в Российской Федерации с 617,4 до 900,2 на 100 тыс. человек населения, причем значительное увеличение смертности отмечено среди лиц репродуктивного и трудоспособного возраста. В структуре смертности от болезней сердца и сосудов на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится у мужчин 60%, у женщин — 41%. Проблема совершенствования фармакотерапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современной кардиологии [1, 2]. Однако набор эффективных и безопасных препаратов остается ограниченным. В последние годы большой интерес вызывает перспектива использования наряду с традиционной терапией ОИМ препаратов, улучшающих метаболизм миокарда [3–5]. В условиях выраженной ишемии кардиопротекторы позволяют оптимизировать энергообмен миокарда, что повышает его жизнеспособность, а наличие антиоксидантных свойств делает их незаменимыми в борьбе с последствиями окислительного стресса, развивающегося в результате репер-

фузии зоны ишемии [6, 7]. В последнее время все более широкое применение в различных областях медицины, чаще в неврологии и психиатрии [8–10], находит пикамилон, обладающий высокой цереброваскулярной и метаболической активностью [8, 10–13]. Представляется перспективным использование его антиоксидантных и метаболических свойств в условиях острой ишемии миокарда.

Цель исследования — изучение влияния пикамилона на некоторые электрофизиологические показатели в условиях острой окклюзии коронарной артерии.

Материалы и методы. Исследование проводилось на беспородных кошках обоего пола, массой от 1,8 до 2,9 кг, наркотизированных тиопенталом натрия (35 мг/кг интраплеврально) до стадии IIIа. Дополнительное количество тиопентала натрия вводили по мере необходимости. Животных интубировали и переводили на искусственное дыхание с помощью аппарата «Фаза» (Россия). Производили левостороннюю торакотомию по пятому межреберью, вскрывали перикард, обнажали сердце, накладывали лигатуру на нисходящую ветвь левой коронарной артерии. Одной группе животных (n=10) за 10 мин до окклюзии

внутривенно вводили пикамилон в дозе 10 мг/кг, контрольной группе животных (n=8) — 0,9% раствор хлорида натрия. Регистрировали исходную, через 5, 10 и 15 мин ишемии ЭКГ. В эксперименте, до и через 15 мин после окклюзии, оценивали электрофизиологические параметры, характеризующие основные функции сердечной мышцы: время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусового узла (КВВФСУ), порог возбуждения предсердий, порог возбуждения желудочков, эффективный рефрактерный период (ЭРП) предсердий и желудочков (методом парной электрокардиостимуляции).

Статистическую обработку и оценку достоверности различия полученных результатов проводили методами χ^2 и t-критерия Стьюдента. Результаты обработаны с помощью стандартного пакета статистических программ Microsoft Excel и представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение. На фоне ишемии в обеих группах отмечалось увеличение длительности интервала P—P, однако в группе с применением пикамилона оно было менее выраженным и составило $18,2 \pm 4,5$ и $20,4 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля — $30,5 \pm 2,8$ и $37,0 \pm 5,0\%$ на 10-й и 15-й минутах соответственно (см. таблицу). ВВФСУ удлинялось на $29,3 \pm 3,9\%$ от исходного ($p < 0,001$) у животных контрольной группы, у кошек основной группы оно также возрастало на $17,5 \pm 4,1\%$ ($p < 0,05$). Однако КВВФСУ в группе с применением пикамилона не увеличивалось, а у 4 животных (40%) имело тенденцию к уменьшению.

После окклюзии у всех кошек наблюдалось достоверное нарастание длительности зубца P по сравнению с исходными значениями: в контрольной группе — в 1,4 раза, в основной — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Интервал P—Q у животных контрольной группы удлинялся на $25,1 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$) к 10-й минуте ишемии, в основной группе — на $6,9 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$). Достоверного изменения времени проведения по желудочкам, оцениваемого по комплексу QRS на ЭКГ, на фоне ишемии к 15-й минуте в обеих группах не отмечалось.

Длительность эффективного рефрактерного периода левого предсердия (см. таблицу) увеличивалась на протяжении эксперимента после окклюзии коронарной артерии на $16,6 \pm 1,5\%$ в группе с применением пикамилона и на $21,8 \pm 2,1\%$ — в контрольной группе к 15-й минуте ишемии ($p < 0,05$). Показатель ЭРП левого желудочка также достоверно возрастал: на $9,8 \pm 1,8\%$ — в основ-

Изменение автоматизма синусового узла и рефрактерности сердца при острой коронарной окклюзии

Регистрируемый параметр	Время ишемии миокарда, мин.	Контрольная группа	Основная группа
Интервал P—P, %	5	$111 \pm 7,1$	$105 \pm 3,0$
	10	$130,5 \pm 2,8^*$	$118,2 \pm 4,5^{* \#}$
	15	$137,0 \pm 5,0^*$	$120,4 \pm 3,4^{* \#}$
ВВФСУ, %	5	$112,8 \pm 3,0^*$	$112,2 \pm 1,8^*$
	10	$123,4 \pm 3,9^*$	$118,2 \pm 4,3^*$
	15	$129,3 \pm 3,9^*$	$117,5 \pm 4,1^{* \#}$
ЭРП левого предсердия, %	5	$107 \pm 3,0^*$	$104 \pm 2,1^{* \#}$
	10	$114 \pm 2,9^*$	$110 \pm 2,8^{* \#}$
	15	$121,8 \pm 2,1^*$	$116,6 \pm 1,5^{* \#}$
ЭРП левого желудочка, %	5	$107 \pm 1,5$	$103 \pm 1,9$
	10	$112 \pm 3,5^*$	$106 \pm 2,3^{* \#}$
	15	$118,4 \pm 2,7^*$	$109,8 \pm 2,8^{* \#}$
Интервал Q—T, %	5	$118,4 \pm 1,9^*$	$110,3 \pm 2,0^{* \#}$
	10	$124,1 \pm 3,0^*$	$114,6 \pm 2,1^{* \#}$
	15	$136,1 \pm 6,1^*$	$122,3 \pm 3,4^{* \#}$

* — отличие от исходного показателя статистически достоверно, $p < 0,05$; # — отличие от контроля статистически достоверно, $p < 0,05$.

ной группе и на $18,4 \pm 2,7\%$ — в контрольной. Достоверное увеличение длительности интервала Q—T по сравнению с исходным при острой окклюзии коронарной артерии зарегистрировано у всех кошек: в контрольной группе — на $18,4 \pm 1,9$, $24,1 \pm 3,0$ и $36,1 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$) при первой, второй и третьей регистрации соответственно; прирост этих показателей у животных, которым вводили пикамилон, на 5-й, 10-й и 15-й минутах ишемии составил $10,3 \pm 2,0$, $14,6 \pm 2,1$ и $22,3 \pm 3,4\%$ соответственно ($p < 0,05$).

В контроле достоверного изменения порога возбуждения левых отделов сердца не наблюдалось. Пикамилон в исследуемой дозе не влиял на порог возбуждения предсердия, а порог возбуждения левого желудочка по сравнению с исходным уменьшался в среднем на 5%.

Заключение. В эксперименте острой окклюзии коронарной артерии пикамилон уменьшает угнетающее влияние ишемии на автоматизм синусового узла и улучшает проведение по

предсердиям. Установлено, что в группе с применением пикамилона в меньшей степени увеличивается эффективный рефрактерный период левого предсердия и левого желудочка, интервал Q—T.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков А.П., Михин В.П., Полумисков В.Ю. и др. Эффективность цитопротектора мексикора в неотложной кардиологии. *Терапевт архив* 2004; 4: 60—65.
2. Kerins D.M., Robertson R.M., Robertson D. Drugs used for the treatment of myocardial ischemia. In: Goodman and Gilman's the Pharmacological basis of therapeutics. Ed. by J.G. Hardman, L.E. Limbird, A.G. Gilman. 10th ed. New-York: McGraw-Hill; 2001; p. 843—871.
3. Гацура В.Б., Смирнов А.Д. Кардиопротективные свойства некоторых синтетических антиоксидантов. *Хим-фарм журн* 1992; 12: 10—15.
4. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. и др. Антиоксиданты — цитопротекторы в кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 6(2): 66—74.
5. Kritharides L., Stocker R. The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 2: 211—219.
6. Балькова Л.А., Балашов В.П. Антиоксидантная защита при нарушениях ритма сердца. В кн.: Сб. материалов научн. симп. «Антиоксиданты в профилактике и комплексной терапии свободнорадикальных патологий» IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М; 2002; с. 45—49.
7. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 58—71.
8. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. *CONSILIUM medicum* 2004; 2: 243—245.
9. Пикамилон — метаболический цереброваскулярот и ноотроп. Применение в лечебной практике. М: «Акрихин»; 2002; 48 с.
10. Бонитенко Е.Ю., Ливанов Г.А., Васильев С.А., Губанов А.И. Острая алкогольная интоксикация, особенности фармакотерапии. *Росс биомедицинский журнал* 2004; 4: 479—481.
11. Елисеева Т.О., Бишеле Н.А. Применение вазоактивных препаратов для лечения ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки. *Русский мед журнал* 2000; 1: 16—19.
12. Майский А.И. Сравнительное психофармакологическое изучение препаратов, используемых для дифференцированной фармакотерапии алкоголизма. В кн.: Материалы симпозиума «Нейропсихотропные препараты». М; 1994; с. 79—81.
13. Припутина Л.С., Петров А.Н. Эффективность пикамилона в комплексе с коферментами витаминной природы при лечении алкогольной интоксикации. В кн.: IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» 8—12 апреля 1997. Тез докл. М; 1997; с. 104.

© Ю.В. Шукин, Е.И. Селезнев, И.Л. Давыдкин,
В.А. Дьячков, О.Е. Данилова, Е.А. Медведева,
Е.А. Пикатова, О.А. Солдатова, 2006 г.
УДК 615.015.42:616.12—005.8—002.2
Поступила 30.08.2006 г.

*Ю.В. ШУКИН, Е.И. СЕЛЕЗНЕВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
В.А. ДЬЯЧКОВ, О.Е. ДАНИЛОВА, Е.А. МЕДВЕДЕВА,
Е.А. ПИКАТОВА, О.А. СОЛДАТОВА*

Государственный медицинский университет, Самара

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНДОПРИЛА НА НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В результате проведенных исследований выявлено, что антиокислительные свойства периндоприла реализуются как на плазменном уровне в виде защиты липопротеинов низкой плотности от окислительной модификации, но в большей степени на клеточном уровне за счет повышения эффективности действия компонентов системы глутатиона.

As a result of the conducted investigations it is revealed, that the antioxidative properties of a perindopril are realized both at a plasmic level in a form of the low density lipoprotein protection from an oxidative modification, but to a greater extent at a cellular level due to an increase of the glutathione system component effect effectiveness.

В настоящее время в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) препаратами первой линии являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), которые эффективно влияют практически на все известные патогенетические звенья этого заболевания. Активно изучаются и их антиоксидантные свойства. Известно, что эналаприл повышает содержание глутатиона в эритроцитах на 147%, в печени — на 112%, в легких — на 67% и увеличивает глутатионредуктазную и глутатионпероксидазную активность в почках, печени, мозге [1]. Квинаприл и рамиприл ингибируют окислительный стресс, реактивируя ключевые антиоксидантные ферменты — супероксиддисмутазу, глутатионпероксидазу и каталазу [2]. Отмечено положительное влияние ИАПФ на нарушения метаболизма оксида азота и окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [3]. В то же время есть данные, что каптоприл и эналаприл не являются перехватчиками супероксидрадикала $O_2\bullet$, что указывает на отсутствие у них прямого антиоксидантного эффекта [4]. В последние годы находит широкое

применение ИАПФ периндоприл (препарат престаариум ф. «Servie»), у которого кроме прямого гемодинамического отмечены антиишемический, антипролиферативный и, что особенно важно, выраженный эндотелиоцитопротективный эффекты.

Цель работы — исследование влияния периндоприла на параметры метаболизма свободных радикалов в плазме и эритроцитах крови при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

Материалы и методы. Обследованы 23 мужчины в возрасте от 38 до 62 лет, перенесших 2—5 лет назад инфаркт миокарда с патологическим зубцом Q. Диагноз постинфарктного кардиосклероза подтверждали данными анамнеза, типичными изменениями электрокардиограммы (патологический зубец Q), наличием зон гипо- и акинезии левого желудочка при эхокардиографии. В исследование не включали пациентов с артериальной гипертензией, постоянной формой мерцательной аритмии, хроническими obstructивными болезнями легких, сахарным диабетом.

Все больные имели проявления ХСН IIА стадии III функционального класса по классификации Общества специалистов по сердечной недостаточности (2003). Диагноз ХСН устанавливался на основании клинических данных, результатов теста с 6-минутной ходьбой, данных эхокардиографии, которая проводилась на аппарате Logiq-5 (США). Рассчитывали фракцию изгнания (ФИ), толщину задней стенки левого желудочка в систолу (ТЗС ЛЖ сист), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), отношение ФИ к КСС, конечный систолический стресс (КСС) по формуле:

$$KCC=0,334 \times AD_{cyst} \times KCP / TЗС ЛЖ_{cyst} \times (1 + TЗС ЛЖ_{cyst} / KCP).$$

Группу контроля составили 56 практически здоровых мужчин того же возраста (табл. 1).

Уровень метаболизма свободных радикалов (МСР) исследовали в плазме и эритроцитах крови. В плазме определяли содержание белковых SH-групп [5] и уровень общей прооксидантной активности (ОПА) [6]. Степень окисляемости липопротеинов плазмы оценивали после их инкубации *in vitro* с ионами меди [7]. В эритроцитах определяли активность ферментов супероксиддисмутазы (СОД) [6], глутатионпероксидазы (GSH-пероксидаза) [8], глутатионредуктазы (GSSG-редуктаза) [9] и содержание восстановленного глутатиона (GSH) [10]. Как маркер окислительного стресса использовали уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитах [11].

Больные обязательно получали мочегонные средства, при необходимости сердечные гликозиды и в качестве базисной терапии использовали

периндоприл в дозе 6–8 мг в сутки. Оценка эффективности терапии проводилась через 16 нед.

Обработка полученных результатов осуществлялась в среде пакета статистических программ Statistica ф. «StatSoft» (США). Значения показателей представлены в виде М+m. При сравнении данных определялась достоверность результата по параметрическому критерию Стьюдента.

Результаты. В нашем исследовании у больных ХСН окислительный статус плазмы, оцениваемый по содержанию МДА и уровню ОПА, оказался исходно повышенным по сравнению со значениями контрольной группы (табл. 2) соответственно на 56% ($p < 0,01$) и 66% ($p < 0,01$). Под влиянием терапии периндоприлом эти показатели уменьшились: МДА – на 20% ($p < 0,05$), ОПА – на 23% ($p < 0,05$).

Состояние окислительного стресса у больных с постинфарктной ХСН сопровождалось достоверно повышенной окисляемостью как липопротеинов плазмы, так и ее белков (см. табл. 2). После лечения резистентность к окислению липопротеинов *in vitro* ионами меди возросла на 20% ($p < 0,05$), а содержание белковых SH-групп увеличилось на 13% ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных с ХСН, перенесших инфаркт миокарда, продолжительное применение периндоприла вызывает достоверное улучшение оксидантного статуса плазмы.

На клеточном уровне у обследованных больных так же, как и в плазме, имели место явления окислительного стресса (табл. 3). Так, содержание МДА в мембранах эритроцитов превышало значения группы контроля более чем на 50% ($p < 0,01$). Вместе с тем отмечен дисбаланс в эффективности действия цитозольных антиоксидантов. Если активность СОД оставалась повышенной на 19% ($p < 0,05$), то у ферментативных компонентов антиоксидантной системы глутатиона GSH-пероксидазы и GSSG-редуктазы она снижалась на 17% ($p < 0,05$) и 22% ($p < 0,05$) соответственно. В результате этого для поддержания антиоксидантной защиты клетки вынужденное активное включение пула GSH сопровождалось его расходом и снижением концентрации по сравнению с контролем на 19% ($p < 0,05$).

После лечения у больных ХСН наблюдалась реактивация антиоксидантной системы глутатиона, причем в наибольшей степени увеличивалась активность GSSG-редуктазы – на 26% ($p < 0,05$). Этому сопутствовало увеличение содержания в клетке восстановленного глутатиона (на 17%; $p < 0,05$) и повышение эффективнос-

Таблица 1

Характеристика групп обследованных лиц

Показатели	Группа контроля, n=56	Больные ХСН, n=23
Средний возраст, лет	45,5±2,5	47,5±3,0
Давность перенесенного инфаркта миокарда, лет		3,5±0,35
Результат 6-минутного теста с ходьбой, м	545±25	236±14
ФИ, %	65±2	35±1,5
КСС, дин/см ²	100,5±5,5	205,5±8,5
ФИ/КСС, отн. ед.	0,65±0,038	0,170±0,057

Таблица 2

Оксидантный статус плазмы у больных ХСН до и после лечения и в группе контроля

Показатели	Группа контроля	Больные ХСН	
		До лечения	После лечения
SH-группы белков, мкмоль/л	512±13	425±11 ($p_1 < 0,01$)	480±14 ($p_2 < 0,05$)
МДА, нмоль/мл	3,10±0,14	4,85±0,21 ($p_1 < 0,001$)	3,89±0,15 ($p_2 < 0,01$)
Окисляемость липопротеинов, нмоль/мл	35,5±2,6	54,5±4,1 ($p_1 < 0,001$)	43,7±3,2 ($p_2 < 0,05$)
Общая прооксидантная активность, %	9,3±0,62	15,5±0,82 ($p_1 < 0,001$)	12,0±0,75 ($p_2 < 0,01$)

Примечание: p_1 — достоверное различие с группой контроля; p_2 — достоверное различие по сравнению с состоянием до лечения.

Таблица 3

Оксидантный статус эритроцитов у больных ХСН до и после лечения и в группе контроля

Показатели	Группа контроля	Больные ХСН	
		До лечения	После лечения
GSSG-редуктаза, мкмоль/гHb/мин	19,9±1,10	16,5±0,85 ($p_1 < 0,05$)	20,8±1,24 ($p_2 < 0,05$)
GSH-пероксидаза, мкмоль/г Hb/мин	205±13	160±10 ($p_1 < 0,05$)	193±14 ($p_2 < 0,05$)
Восстановленный глутатион, мкмоль/г Hb	19,6±1,05	15,8±0,74 ($p_1 < 0,01$)	18,5±0,96 ($p_2 < 0,05$)
СОД, ЕД/мг Hb	3,45±0,15	4,10±0,20 ($p_1 < 0,05$)	4,05±0,25
МДА, мкмоль/г белка	1,28±0,10	2,06±0,14 ($p_1 < 0,001$)	1,55±0,13 ($p_2 < 0,05$)

Примечание: p_1 — достоверное различие с группой контроля; p_2 — достоверное различие по сравнению с состоянием до лечения.

ти действия GSH-пероксидазы (на 21%; $p < 0,05$). В то же время на цитозольную фракцию СОД периндоприл не оказывал влияния.

Полученные результаты демонстрируют положительное влияние периндоприла на антиоксидантный статус эритроцитов у пациентов с постинфарктной ХСН.

Обсуждение. Результаты исследования свидетельствуют о формировании у больных ХСН системного окислительного стресса и подтверждают данные других авторов [12].

Установлено, что основным прооксидантным фактором клеток сосудистой стенки, лейкоцитов, кардиомиоцитов является ферментная система НАД(Ф)Н-оксидазы [13]. Одним из наиболее мощных первичных индукторов НАД(Ф)Н-окси-

дазного комплекса является ангиотензин II (АТ II). В эксперименте на крысах АТ II увеличивал активность НАД(Ф)Н-оксидазы на 206%, а продукцию супероксидрадикала $O_2^{\cdot -}$ — на 129% [14]. В культуре эндотелиоцитов АТ II значительно стимулировал образование активных форм кислорода, которые инактивируя NO^{\cdot} , приводили к нарушению NO-опосредованной вазодилатации [13]. Очевидно, антиоксидантный эффект препаратов группы ИАПФ должен реализовываться уже в начале формирования окислительного стресса, блокируя АТ II-опосредованное образование супероксидрадикала $O_2^{\cdot -}$. Однако по показателю тканевой аффинности квинаприлат превосходит периндоприлат в 2 раза, рамиприлат — в 3 раза и эналаприлат — в 15 раз [15], что указы-

вает на различную выраженность у каждого препарата эффекта, ингибирующего генерацию супероксидадикала O_2^{\cdot} . Поэтому большое значение имеет влияние ИАПФ на антиоксидантные системы тканей и плазмы.

Формирование окислительного стресса в плазме больных ХСН, что наблюдалось в нашей работе, подтверждает факт образования окисленных ЛПНП. Модифицированные ЛПНП повреждают систему эндотелиальной NO-синтазы, нарушают продукцию цГМФ, активируют протеинкиназу C, стимулируют синтез эндотелина-1 и простагландина J₂ [3]. В условиях *in vitro* АТ II существенно увеличивал процесс окисления ЛПНП макрофагами [16]. В этой связи следует предположить, что периндоприл, снижая концентрацию АТ II в плазме и клетках, эффективно защищает ЛПНП от избыточного их окисления *in vivo*.

В соответствии с нашими данными в эритроцитах больных ХСН со сниженной систолической функцией миокарда формирование окислительного стресса связано прежде всего с падением емкости антиоксидантной системы глутатиона, для эффективной деятельности которой особенно важна роль GSH. Это главный восстановитель клетки, он функционирует на трех ферментативных линиях антиоксидантной защиты, но также способен и прямо восстанавливать активные формы кислорода [17].

При продолжительном лечении (16 нед) больных с постинфарктной ХСН периндоприл в наибольшей степени реактивировал GSSG-редуктазу эритроцитов, что инициировало синтез GSH и, как следствие этого, достоверно повышало эффективность действия ключевого антиоксидантного фермента GSH-пероксидазы. В результате интенсивность клеточного окислительного стресса значительно снижалась. Учитывая, что некоторые другие ИАПФ также способны стимулировать отдельные компоненты антиоксидантной системы глутатиона в различных тканях [1], можно в определенной степени связать этот феномен с ингибированием АТ II.

Заключение. Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Периндоприл обладает отчетливым антиоксидантным действием, что дает возможность регулировать нарушения метаболизма свободных радикалов при системном окислительном стрессе, развивающемся у больных с ХСН в постинфарктном периоде.

2. Антиокислительные свойства периндоприла реализуются как на плазменном уровне в

виде защиты ЛПНП от окислительной модификации, но в большей степени — на клеточном уровне путем повышения эффективности действия компонентов системы глутатиона.

3. Периндоприл является эффективным средством базовой терапии клинически выраженных форм ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. *de Cavanagh E.M., Inserra F., Ferder L., Fraga C.G.* Enalapril and captopryl enhance glutathione-dependent antioxidant defences in mouse tissues. *Am J Physiol* 2000; 278(3): 572–577.
2. *Khan B.V., Sola S., Lauten W.B.* Quinapril an ACE inhibitor, reduces markers of oxidative stress in the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1712–1715.
3. *Chen L.J, Menhta P., Mehta J.L.* Oxidized LDL decreases L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human, platelets: relevance of the effect of oxidized LDL on platelet function. *Circulation* 1996; 93: 1740–1746.
4. *Lapenna D., De Gioia S., Ciofani G., Daniele F., Cuccurullo F.* Captopril has no significant scavenging antioxidant activity in human plasma *in vitro* or *in vivo*. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(2): 209–210.
5. *Веревкина И.В., Тоцкикин А.И., Попова Н.А.* Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках. В кн.: *Современные методы в биохимии*. М: Медицина; 1977; с. 223–230.
6. *Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я.* Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Клин лаб диагностика* 1998; 6: 10–13.
7. *Сыркин А.Л., Азизова О.А., Дрианицина С.В., Френкель Е.Е., Соловьева Н.П., Дудник Л.Б.* Связь между тяжестью стенокардии и стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив* 2001; 9: 38–42.
8. *Монх В.М.* Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лаб дело* 1986; 12: 20–22.
9. *Макаренко Е.В.* Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах. *Лаб дело* 1989; 4: 19–22.
10. *Kurtel H., Granger N., Tso P.* Vulnerability of interstitial fluid to oxidant stress. *Am J Physiol* 1992; 263: 573–578.
11. *Селютин А.Ю., Селютин А.Ю., Паль А.И.* Модификация определения ТБК-активных продуктов

- сыворотки крови. Клин лаб диагностика 2000; 2: 8–10.
12. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Гучуа Э.И., Владыцкая О.В., Тедеев А.И., Сукоян Г.В. Динамика изменений активности антиоксидантной защиты крови у больных ишемической болезнью сердца с дисфункцией левого желудочка до и после операции аорто-коронарного шунтирования. Росс кард журнал 2004; 6: 42–46.
 13. Laplante M., Wu R., Moreau P. Role of endothelium in the stimulation of NAD(P)H oxidase and superoxide production in vascular smooth muscle cells following a treatment with angiotensin II. J Hypertens 2003; 21(Suppl. 4): 200.
 14. Zhang H., Schnieisser A., Carlhics C., Plotze K., Damme U., Mugge A. Angiotensin II – induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells: role membrane-bound NADH/NADPH-oxidases. Cardiovasc Res 1999; 44: 215–222.
 15. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция). М: ООО «Инсайт полиграфик»; 2002; 86 с.
 16. Keidar S., Kaplan M., Hoffman A. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoproteins. Atherosclerosis 1995; 115: 201–215.
 17. Кулинский В.Н. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред, защита. Соросовский образовательный журнал 1999; 1: 3–7.

© Ю.И. Тарасов, М.С. Голод, С.В. Столярова, 2006 г.
УДК 614.2
Поступила 23.08.2006 г.

Ю.И. ТАРАСОВ, М.С. ГОЛОД, С.В. СТОЛЯРОВА
Областной клинический диагностический центр, Нижний Новгород

**ПРИМЕНЕНИЕ SWOT-АНАЛИЗА
ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ РАБОТЫ
ОБЛАСТНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ЦЕНТРА
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ РЕФОРМИРОВАНИЯ
СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

.....
Представлен SWOT-анализ деятельности НОКДЦ с целью совершенствования его работы в условиях современного реформирования системы здравоохранения. Указаны сильные и слабые стороны НОКДЦ, возможность и угрозы для его функционирования.
.....

.....
A SWOT-analysis of the regional diagnostic centre activity for improvement of its work in conditions of a public health system reforming is presented. The strong and weak parts of its function are indicated.
.....

Требования к качеству медицинских услуг с каждым годом возрастают, поэтому медицинская организация должна стремиться к более полному удовлетворению потребностей пациентов в лечебно-диагностической помощи.

Улучшение качества предоставляемых услуг требует дополнительных финансовых, человеческих и временных ресурсов, что неизбежно приводит к возникновению платной и *vir*-медицины.

В рамках реформы здравоохранения медицинские учреждения получили право существовать и развиваться не только за счет бюджетных средств, но и за счет оказания платных услуг. Вместе с тем многие вопросы, связанные с правовыми отношениями медицинского учреждения и пациента, еще не урегулированы законодательством. В таких условиях медицинской организации необходимо планировать свое развитие, основываясь на анализе рыночной ситуа-

ции в отрасли, оценке типов возможностей и угроз, с которыми она может столкнуться. Отправной точкой для подобного обзора служит SWOT-анализ (S — сила, W — слабость, O — возможность, T — угроза), один из самых распространенных видов анализа в маркетинге.

SWOT-анализ включает в себя анализ ситуации внутри компании, а также анализ внешних факторов и ситуацию на рынке. Все данные впоследствии сводятся в одну таблицу, состоящую из 4 основных полей: сила, слабость, возможности и угрозы.

При анализе расположенных в таблице данных составляется список возможных действий для нейтрализации слабых сторон компании, в том числе за счет сильных. Также разрабатываются возможные варианты развития компании при изменении внешних факторов, способы использования сильных сторон для уменьшения рисков и т.д.

С целью обоснования возможности реформирования консультативно-диагностической помощи населению, обеспечения доступности высокотехнологичных методов диагностики и лечения нами был проведен SWOT-анализ деятельности Нижегородского областного клинического диагностического центра (НОКДЦ), который позволил выявить сильные и слабые стороны его организации (внутреннюю среду), а также возможности и угрозы для его функционирования в будущем (внешнюю среду) (табл. 1).

Для обоснования перспектив востребованности НОКДЦ в дальнейшем были проанализированы и определены пути компенсаций слабых сторон за счет возможностей внешней среды, а также компенсации угроз нашими сильными сторонами (табл. 2).

Эта таблица построена на основе табл. 1. Каждая ячейка представляет собой пересечение сильных (слабых) сторон с возможностями и угрозами соответственно. Например, рассмотрим первую ячейку, в которой пересекаются сильная

Таблица 1

SWOT-анализ деятельности НОКДЦ

Сильные стороны	Слабые стороны
<p>1. Статус государственного учреждения. Имидж серьезной, солидной организации в глазах населения, партнеров по отрасли и смежным отраслям. Наличие учебной базы в Центре, тесное взаимодействие с Российскими и зарубежными НИИ при проведении научных изысканий и обмен опытом (популярность и авторитет среди коллег)</p> <p>2. Возможность комплексного обследования за счет широкого спектра лечебно-диагностических методов в одном учреждении, наличие уникальных и малораспространенных исследований, стационарзамещающих технологий</p> <p>3. Ориентированность учреждения преимущественно на оказание услуг на бюджетной основе</p> <p>4. Привлечение дополнительного финансирования путем развития внебюджетной деятельности</p> <p>5. Квалифицированные кадры, имеющие высокие профессиональные навыки</p> <p>6. Выгодное географическое расположение, высокий уровень материально-технического оснащения, хорошие санитарно-бытовые условия, оснащение современным оборудованием эксперт-класса ряда направлений деятельности Центра</p> <p>7. Высокий стандарт качества услуг: наличие внутренней системы контроля качества и участие в системе внешней (федеральной) оценки качества</p> <p>8. Грамотная кадровая политика: система материальной и нематериальной мотивации персонала (возможность повышения квалификации специалистов за счет средств от внебюджетной деятельности, поощрение научной деятельности, творческая атмосфера, система премирования персонала за счет средств внебюджетной деятельности)</p> <p>9. Тесное взаимодействие между подразделениями Центра в организации лечебного и диагностического процесса, информационная связь между подразделениями, осуществление принципа преемственности</p>	<p>1. Сложная иерархическая структура организации, отсутствие юридической свободы в принятии необходимых решений. Отсутствие у руководства юридического права самостоятельно распоряжаться материальными, финансовыми ресурсами</p> <p>2. Имидж малодоступного учреждения как следствие его востребованности и известности среди ЛПУ и населения</p> <p>3. Условия амбулаторно-поликлинического учреждения диктуют необходимость проведения строгого отбора с учетом противопоказаний на выполнение хирургических вмешательств в стационаре краткосрочного пребывания</p> <p>4. Низкие темпы реновации оборудования и методик, вследствие ограниченности финансовых ресурсов</p> <p>5. Отсутствие возможности оказания дополнительных услуг, делающих обслуживание пациентов более удобным (отсутствие гостиницы, организации горячего питания)</p>

Возможности	Угрозы
1. Возможность развития внебюджетной деятельности: оказание платных медицинских услуг физическим и юридическим лицам, обслуживание по договорам добровольного медицинского страхования	1. Недостаточное бюджетное финансирование для соответствия оснащенности и качества обслуживания базовым требованиям рынка
2. Возможность разработки и внедрения эффективных форм сотрудничества с ЛПУ, основанная на сложившихся благоприятных партнерских отношениях и на административном ресурсе. Осуществление принципа преемственности в совместной работе	2. Низкая оплата труда в среднем по отрасли. Отток молодых и квалифицированных кадров в негосударственный сектор медицины и смежные отрасли
3. Реформирование здравоохранения с развитием амбулаторно-поликлинического звена и стационарзамещающих технологий. Возможность развития в Центре полного замкнутого цикла медицинского обслуживания — диагностика, лечение, реабилитация	3. Активно развивающийся рынок медицинских услуг негосударственных форм собственности, появление конкуренции в государственном секторе медицины. Действия конкурентов: активная ассортиментная, ценовая, рекламная политика; использование имиджа Центра конкурентами (имиджевая подстройка)
4. ДиаМА (обмен практическим опытом, совместные научные разработки, информационная поддержка)	4. Рост стоимости медицинского оборудования и расходных материалов
5. Бурное развитие медицинской науки, появление инноваций, разработка и внедрение наукоемких технологий в медицине	5. Отсутствие адаптированных к требованиям современного здравоохранения нормативно-правовых актов, регламентирующих деятельность консультативно-диагностических центров, организацию и внедрение экономически обоснованных методов лечения и диагностики (стационарзамещающих технологий) на базе учреждений амбулаторно-поликлинического звена
6. Постоянный рост спроса на высокотехнологичные и высокоинформативные исследования. Тенденция популяризации во врачебной среде и среди населения малотравматичных, высокоинформативных методов диагностики и лечения как экономически более выгодных	

сторона №7 — «высокий стандарт качества услуг» — и возможность №6 — «постоянный рост спроса на высокотехнологичные исследования». Эти два фактора связаны между собой, не противоречат друг другу, а, наоборот, способствуют развитию одного за счет другого. Поэтому в данной ячейке ставится знак «плюс». Аналогично сравниваются все остальные факторы. Если пересечение факторов представляет собой проблему, слабость — ставится знак «минус». Если факторы не взаимосвязаны друг с другом, то ячейка остается пустой.

Таким образом, открываются следующие возможности:

1. Реформа здравоохранения, которая должна повлечь за собой дальнейшее развитие Центра за счет расширения экономически оправданных форм оказания медицинской помощи (стационарзамещающие технологии) и возможности последующего развития внебюджетной деятельности при наблюдающейся тенденции неуклонного роста спроса на высокотехнологичные

и высокоинформативные методы, будет способствовать как поддержанию имеющейся материально-технической базы, так и ее усовершенствованию. Это позволит создать на базе диагностических центров полный замкнутый цикл лечебно-диагностических методов по различным направлениям медицины, с использованием высоких технологий и инноваций, обеспечивающих соответствие его самым высоким стандартам качества. Данные перспективы в совокупности послужат основанием для реализации медицинских и социальных целей здравоохранения, способствующих общему социально-экономическому развитию.

2. Организация и развитие профессиональных союзов и ассоциаций, возможность укрепления партнерских отношений с другими учреждениями здравоохранения посредством обмена опытом и совместными разработками будут способствовать совершенствованию структуры учреждения, повышению эффективности использования ресурсов, развитию и применению но-

Расчет факторов внутренней и внешней среды

	Факторы внешней среды										Итого (внутренняя среда)	
	Возможности						Угрозы					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4		5
Сильные стороны (порядковый номер соответствует номеру сильной стороны в табл. 1)												
Сильная сторона												
1	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+7
2	+	+	+	+	+	+	-		+		-	+5
3	-	+	+				-	-	-	-	-	-4
4	+		+	+	+	+	+	+	+	+	-	+8
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+9
6	+	+				+	+	+	+			+6
7	+	+	+	+	+	+	+		+			+8
8	+		+	+			+	+	+		-	+5
9		+	+	+		+		+	+		+	+7
Итого (внешняя среда)	+6	+7	+8	+7	+5	+7	+2	+5	+7	+1	-4	+51
	Развитие						Компенсация угроз					
Слабые стороны (порядковый номер соответствует номеру слабой стороны в табл. 1)												
Слабая сторона												
1	-		+	+			-	-	-	-	-	-4
2	-	-	+			-	-		-			-4
3	-	-	+	+	+						-	0
4	+		+			-	-	-	-	-	-	-4
5	+						-				-	-1
Итого (внешняя среда)	-1	-2	+4	+2	+1	-2	-4	-2	-3	-2	-4	-13
Всего	+5	+5	+12	+9	+6	+5	-2	+3	+4	-1	-8	+38
	Совершенствование						Стратегическая угроза					

вых медицинских и организационных технологий и, как следствие, укреплению имиджа медицинских учреждений государственного сектора.

Основной угрозой для успешного развития является отсутствие адаптированных к требованиям современного здравоохранения нормативно-правовых актов, регламентирующих деятельность консультативно-диагностических центров. Используя опыт, накопленный как

НОКДЦ, так и другими диагностическими центрами — членами межрегиональной ассоциации диагностических центров по взаимодействию внутри учреждения с реализацией принципа автономности и самоуправляемости региональной системой здравоохранения, организация может находить новые эффективные формы существования в изменяющейся социально-экономической ситуации.

Такая угроза, как недостаток бюджетного финансирования, компенсируется реализуемой возможностью привлечения внебюджетных средств.

Вместе с тем есть возможности совершенствования слабых сторон. Предоставляющиеся внешней средой возможности по развитию внебюджетной деятельности, роста спроса на про-

фильные услуги, кардинальные изменения в сфере здравоохранения вследствие реформирования организация будет использовать для компенсации имеющихся слабых сторон: обновление устаревшего оборудования и методов исследований, развитие стационарзамещающих технологий, введение дополнительных услуг, повышающих уровень сервиса.

© М.А. Позднякова, Д.В. Мишагин, 2006 г.

УДК 614.211

Поступила 3.10.2006 г.

М.А. ПОЗДНЯКОВА, Д.В. МИШАГИН

*Нижегородская государственная медицинская академия;
Городская больница №13, Нижний Новгород*

ФОРМИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

.....
Установлено, что основным источником покрытия медицинских расходов крупных МЛПУ являются доходы от оказания платных медицинских услуг. Проведено анкетирование населения, обратившегося за платными медицинскими услугами в МЛПУ №13. Проанализирована зависимость обращений за платной медицинской помощью от социального статуса, места работы, величины доходов, возраста пациентов.
.....

.....
It is established, that the main source of the large multiprofile hospitals are the incomes from the paid medical services. A questioning of the population, addressed for the paid medical services in a multiprofile hospital N13, is made. A dependence of addresses for the paid medical care on a social status, occupation, profits, age of the patients is analyzed.
.....

Национальным проектом «Здоровье» предусмотрено выделение на здравоохранение из федерального бюджета весьма существенных средств, но только на денежные выплаты части врачей, оснащение диагностическим оборудованием амбулаторно-поликлинических учреждений, а также увеличение объемов высокотехнологичной медицинской помощи за счет строительства новых центров высоких медицинских технологий и технической модернизации существующих федеральных специализированных медицинских учреждений.

Однако финансирование и оснащение оборудованием существующих специализированных крупных многопрофильных МЛПУ, которые выполняют основной объем специализированной и узкоспециализированной медицинской помощи населению, а нередко оказывают и не-

которые виды так называемой высокотехнологичной (дорогостоящей) медицинской помощи, национальным проектом не предусмотрено. Основным источником покрытия медицинских расходов МЛПУ остаются доходы от деятельности в системе обязательного медицинского страхования (ОМС).

Вся специализированная медицинская помощь в МЛПУ пока не имеет никаких перспектив более адекватного финансирования, а следовательно, поддержания современного уровня и тем более развития.

В создавшейся ситуации руководители МЛПУ, осуществляющих специализированную стационарную медицинскую помощь, вынуждены в порядке антикризисных мер искать и использовать любые способы привлечения внебюджетных средств и, в первую очередь, средств

от оказания населению платных медицинских услуг (ПМУ). В условиях накопившихся и усугубляющихся проблем в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения получило распространение оказание в многопрофильных стационарах амбулаторной специализированной медицинской помощи населению на возмездной основе.

Целью проведенного исследования был вопрос о фактических масштабах оказания в многопрофильных стационарах амбулаторных ПМУ, характеристике контингента заказчиков таких услуг и причинах их амбулаторных обращений в стационар на примере крупного (1100-коечного) муниципального многопрофильного стационара — МЛПУ «Городская больница №13» Нижнего Новгорода.

Материалом исследования явились результаты, полученные в ходе проведенного в марте—апреле 2006 г. анонимного анкетирования населения, обратившегося за ПМУ, и данные централизованного автоматизированного статистического и финансового персонализированного учета всех выполненных за 2005 г. в учреждении медицинских услуг, компьютерной информационной системы «Джан» (разработчик программного обеспечения — ф. «Коста», С.-Петербург), работающей в МЛПУ и представляющей собой

современную медицинскую информационную систему, охватывающую все структурные подразделения МЛПУ и нацеленную на глубокий медико-статистический и экономический анализ деятельности медицинского учреждения.

Для анализа материала был использован метод компьютерной обработки данных анкетирования с применением прикладных программ Microsoft Word, «Statistica» и «Мастер отчетов» компьютерной информационной системы централизованного автоматизированного статистического и финансового персонализированного учета «Джан».

В ходе исследования были получены результаты соотношения доходов в многопрофильном стационаре по различным источникам финансирования за 2005 г. Наибольший доход ЛПУ получило за выполненные медицинские услуги из средств территориального фонда ОМС — 68,2% (139,8 млн. руб.), из бюджета — 15% (30,8 млн. руб.), за оказанные ПМУ — 15,6% (32 млн. руб.), из них 10,2% составили индивидуальные платежи через кассу ЛПУ, а 5,4% составила оплата медицинских услуг от оказания ПМУ пациентам от юридических лиц, в том числе от страховых медицинских организаций по добровольному медицинскому страхованию (ДМС), прочий доход (от сдачи помещений в аренду, эксплуатац

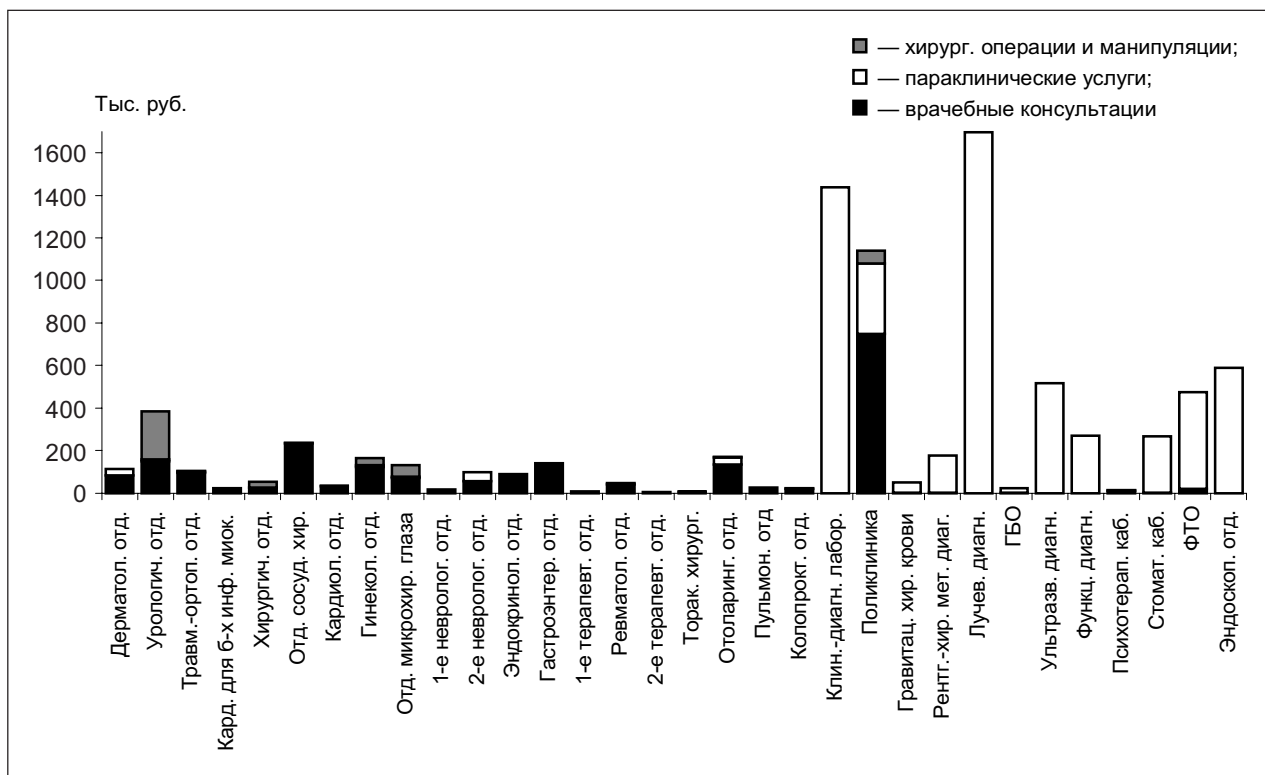


Рис. 1. Размеры и структура доходов от оказания амбулаторных ПМУ подразделениями учреждения за 2005 г.

онные услуги, спонсорская и благотворительная помощь и др.) составил 1,2% (2,4 млн. руб.).

В МЛПУ оказывались амбулаторные и стационарные ПМУ различным категориям плательщиков. Доход от оказания стационарных ПМУ составил 51,7%, в том числе по стационарным ПМУ индивидуальным плательщикам — 28,3%, по ДМС — 20,4%, по договорам с организациями — 3%. Доход от оказания амбулаторных услуг составил 48,3%, в том числе от оказания ПМУ индивидуальным плательщикам — 45,2%, по ДМС — 1%, по договорам с организациями — 2,1%. Из числа амбулаторных пациентов, индивидуальных плательщиков, 17% составили пациенты, которые получали стационарное лечение по ОМС, но дополнительно решили пройти курс лечения сверх действующих Стандартов оказания медицинской помощи и не входящих в региональные Программы государственных гарантий.

В структуре амбулаторных ПМУ выделены врачебные консультации, диагностические исследования и лечебные процедуры (параклинические услуги), а также амбулаторные хирургические операции и манипуляции. Представленная диаграмма (рис. 1) иллюстрирует преобладание доходов стационара от оказания параклинических услуг, выполняемых в диагностических параклинических службах. Второй по значимости в структуре доходов являются врачебные консультации, большая часть которых выполняется штатным персоналом хозрасчетной консультативно-диагностической поликлиники.

На графике (рис. 2), представляющем динамику абсолютного количества основных видов оказанных амбулаторных ПМУ за 3 года, виден бурный многократный рост количества физио-

терапевтических процедур, в несколько меньшей степени — клинических лабораторных исследований и консультативных приемов врачей-специалистов.

Последняя диаграмма (рис. 3) демонстрирует высокую обращаемость пациентов и рост количества врачебных консультаций не столько у хирургов и терапевтов, но, в первую очередь и в опережающем порядке, именно у врачей-специалистов (невролога, гинеколога, сосудистого хирурга, других врачей «узких» врачебных специальностей).

Амбулаторные ПМУ, оказанные населению в ЛПУ, носят сезонный характер. Имеется постоянная тенденция спада количества услуг в летние месяцы (рис. 4).

В результате анкетирования был выявлен основной контингент населения, который обращается на ПМУ. Мужчины респонденты составили 47,2%, женщины — 52,8%. Основную массу пациентов составляют люди в возрасте от 30 до 60 лет, т.е. работающий контингент населения, — 66,2% из числа всех обратившихся за ПМУ (рис. 5).

Большинство пациентов, которые обращаются за ПМУ, это население, территориально близко проживающее к лечебному учреждению, оказывающему ПМУ. В нашем случае это жители Автозаводского района Н. Новгорода, составившие 70,1% из числа всех обратившихся за ПМУ. Пациенты из других районов города составили 19,6%, районов области — 7,3%, других областей и республик — 2,4%, других государств — 0,6%.

Из числа обратившихся на ПМУ самую большую группу составляют служащие (36,4%) и рабочие (32,6%), что можно объяснить расположе-

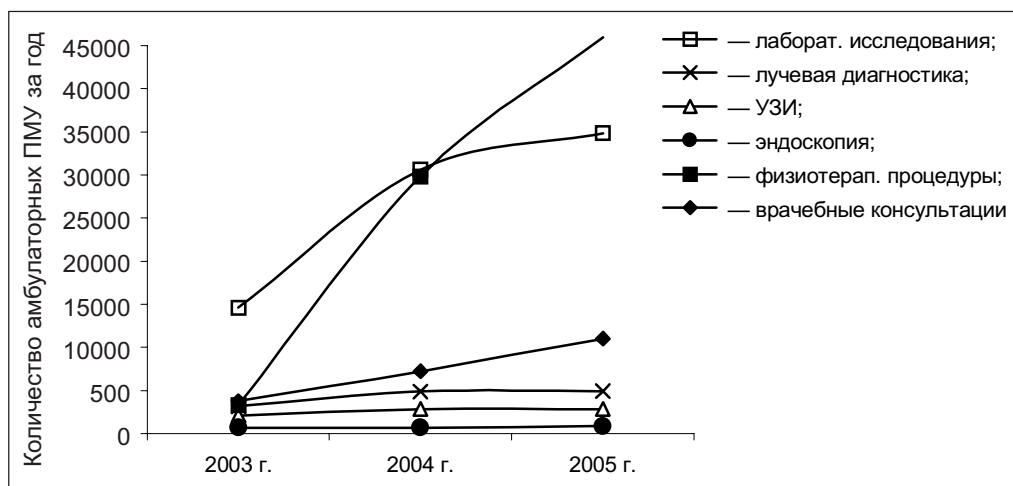


Рис. 2. Динамика количества основных видов оказанных амбулаторных ПМУ за 3 года, абсолютное количество услуг

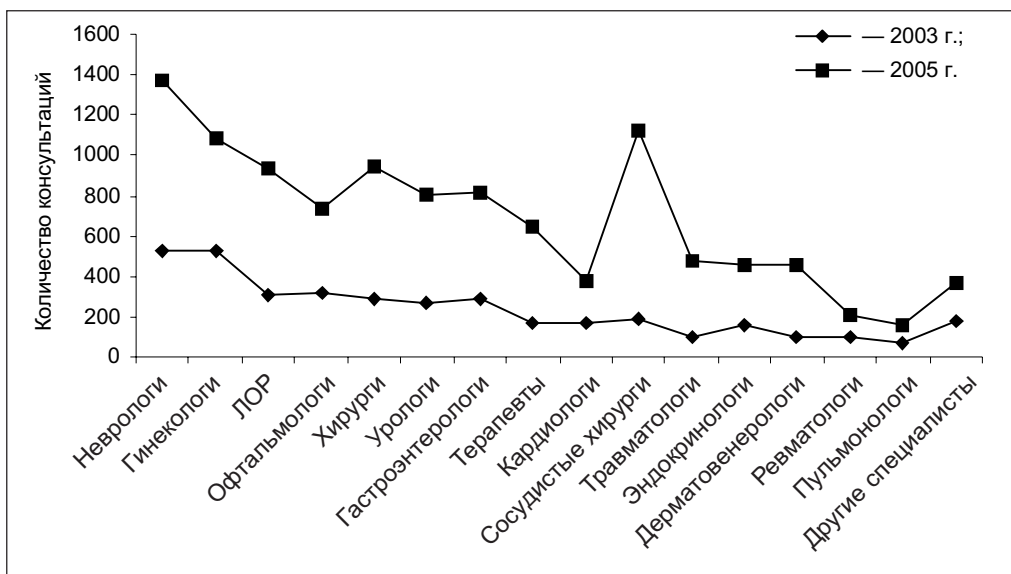


Рис. 3. Динамика количества врачебных консультаций за 2003–2005 гг., абсолютное количество консультаций

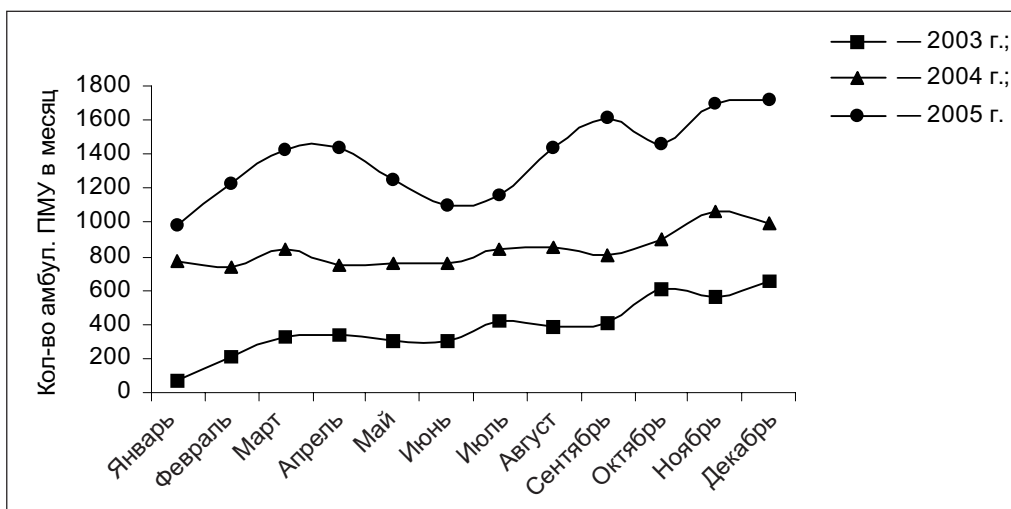


Рис. 4. Сезонность оказания амбулаторных ПМУ населению и динамика за 3 года, абсолютное количество услуг



Рис. 5. Возрастная структура контингента заказчиков ПМУ

нием ЛПУ в крупнейшем рабочем районе города. Третье место по значимости занимают пенсионеры (13%). Группа предпринимателей составляет около 6,8% опрошенных, среди которых преобладают мужчины. Наименьшие группы составили учащиеся и студенты — 5,2%, инвалиды — 3,8% и неработающие — 1,4%. Среди опрошенных 0,8% составили прочие социальные группы, среди которых 0,4% были военнослужащими.

Служащих и рабочих среди тех, кто пользуется ПМУ, оказалось в 10 раз больше, чем предпринимателей (69% против 6,8%). Группа служащих представлена в основном женщинами, а рабочих — мужчинами.

Таким образом, основной контингент населения, который обращается за ПМУ (75,8%), — это активно работающие люди, и только 22% — пенсионеры, инвалиды и учащиеся.

Основным мотивом использования ПМУ у респондентов были собственные побуждения (52,6%), рекламная информация обеспечила сведениями 13,6% пациентов, от родственников и друзей получили сведения 21,8% людей, желающих получить ПМУ в данном учреждении. При этом 12% респондентов отметили, что обратились за ПМУ по направлению врача другого учреждения.

Более трети опрошенных (35,4%) обратились за ПМУ, так как уверены, что это экономит время по сравнению с оказанием медицинских

услуг в муниципальной поликлинике; каждого четвертого (26,0%) устраивает местоположение — вблизи от места жительства или работы. На более высокое качество оказания медицинской помощи, чем в муниципальном медицинском учреждении, указал каждый десятый пациент — 10,2%. Вместе с тем 23,0% респондентов уверены, что только в данном учреждении имеются необходимые им медицинские услуги. Интересен и тот факт, что ПМУ пользуются 2,2% пациентов, не имеющих медицинского страхового полиса на оказание бесплатной медицинской помощи; 2,6% пациентов отметили, что всегда прибегают к платным медицинским услугам. Были указаны и другие причины обращения за ПМУ в 0,6% случаях.

Цель обращения в данное медицинское учреждение на ПМУ распределилась следующим образом: 30,6% пациентов только нуждались в консультации врача; 48% — обратились за консультацией врача и для прохождения всех диагностических инструментальных, функциональных и лабораторных исследований; 15,2% респондентов обратились за консультацией врача и с целью дальнейшей госпитализации при необходимости таковой. Только 1,4% приходят в поликлинику с целью госпитализации в стационар; пациенты, которые поступают из других медицинских учреждений для прохождения диагностических (УЗИ, ЭКГ, рентгеновское исследова-

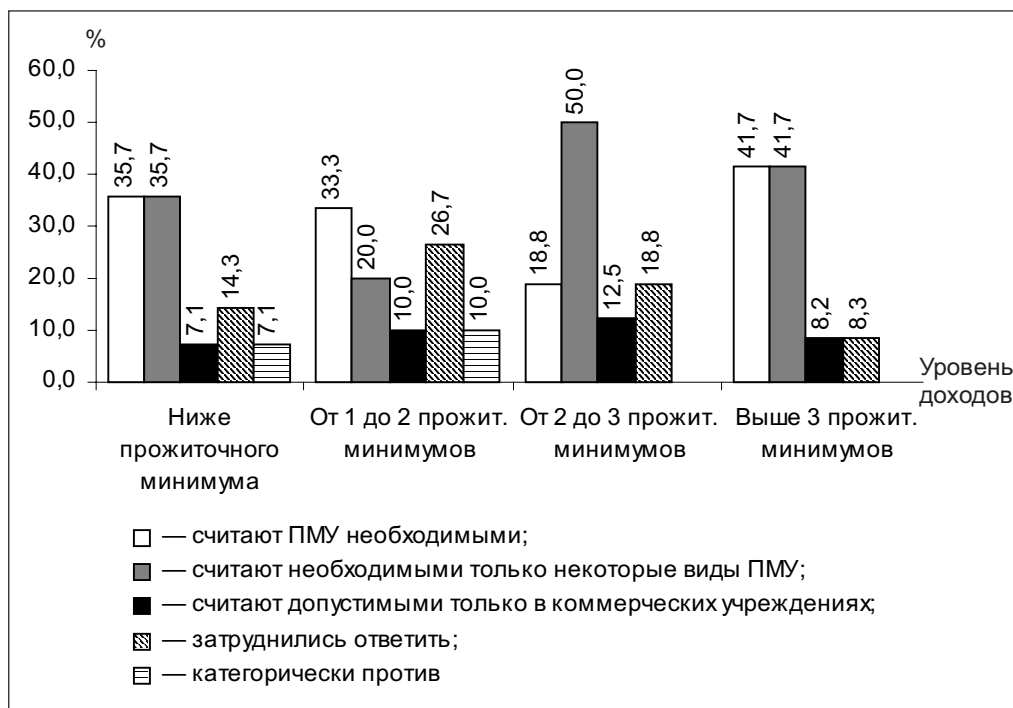


Рис. 6. Принципиальное отношение пациентов к существованию ПМУ

ние, компьютерная томография, эндоскопические исследования) и необходимых им лабораторных исследований составили 3 и 1,8% соответственно. Таким образом, каждый третий приходит за ПМУ с целью получения только консультации врача. При этом основная масса обратившихся за ПМУ рассчитывают в основном на амбулаторное лечение — 78,6%.

Фактический среднедушевой доход членов семьи заказчиков ПМУ в сравнении с прожиточным минимумом составил: ниже прожиточного минимума 21,3%, от 1 до 2 прожиточных минимумов — 39%, от 2 до 3 — 22%, от 3 до 5 — 12,7%, выше 5 прожиточных минимумов — 4,8%. Значимость затрат на получение ПМУ для семейных бюджетов пациентов, обратившихся за ПМУ, составила: 3/4 пациентов считают эти затраты вполне приемлемыми — 68,9%, несущественными — 5,5%, высокими — 18,3%, очень высокими — 7,3%.

Представляет интерес и принципиальное отношение пациентов к существованию ПМУ в целом (рис. 6).

Таким образом, вследствие неудовлетворительного состояния амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения возрастает поток обращений населения за оказанием специализи-

рованной медицинской помощи на возмездной основе в многопрофильные стационары, где созданы условия для оказания таковой. Этот процесс касается всех слоев населения вне зависимости от социального статуса, места работы, величины доходов, возраста пациентов и т.д. Поводом для таких обращений граждан, как правило, является необходимость получения ими высококвалифицированной, доступной и, как правило, специализированной и узкоспециализированной медицинской помощи.

Национальным проектом «Здоровье» не предусмотрено выделение из федерального бюджета существенных финансовых средств на здравоохранение в условиях крупных стационаров, поэтому реализация этого национального проекта никак не повлияет на степень доступности и качество специализированной медицинской помощи в условиях стационаров. Данный вид помощи пока не имеет никаких перспектив адекватного бюджетного финансирования, а следовательно, поддержания современного уровня и развития, в результате чего система организации ПМУ как источника оплаты специализированной медицинской помощи в стационаре требует дальнейшей научно-методической разработки.

**ИССЛЕДОВАНИЯ
ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ**
INVESTIGATION ON THE THESIS TOPICS

© Н.А. Власова, 2006 г.
УДК 575.191:616.153.922:615.2
Поступила 26.09.2006 г.

Н.А. ВЛАСОВА

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
ЭКСПРЕССИИ ГЕНА Hmgcr
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ
ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

В модельных опытах на мышах изучено влияние препаратов животного (гепатосан и энтеросан) и растительного (карсил) происхождения на экспрессию Hmgcr в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии. Выявлено, что применение каждого из трех препаратов способствует повышению уровня экспрессии гена Hmgcr у мышей с гиперхолестеринемией до значений, отмеченных в группе интактных животных, но наибольшим модулирующим действием обладает гепатосан.

An influence of the animal origin preparations – hepatosan and enterosan and of the vegetable origin – carsil on a Hmgcr expression in conditions of experimental hypercholesterolemia is studied in the model experiments on mice. It is revealed, that a use of each of the three preparations favors an increase of a Hmgcr gene expression level in mice with a hypercholesterolemia up to the values, marked in a group of the intact animals, but a hepatosan possesses of the greatest modulating effect.

Важная роль нарушений липидного обмена в развитии атеросклероза, сахарного диабета, метаболического и липидного дистресс-синдромов, желчно-каменной болезни, холестероза желчного пузыря не вызывает сомнений. Современные методы лечения дислипидемий включают препараты последних поколений (статины, фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина) и процедуры экстракорпорального очищения крови. Но известно, что липидный обмен тесно связан и во многом зависит от функционального состояния печени, и в последнее время активно разрабатываются вопросы использования гепатотропных препаратов различного происхождения в связи с их возможным корригирующим влиянием на эти нарушения.

Цель исследования – изучение влияния клеточных и растительных препаратов на экспрессию гена Hmgcr при экспериментальной гиперхолестеринемии.

Материалы и методы. Опыты проведены на 68 белых линейных мышах-самцах массой 16–20 г. Было сформировано 5 экспериментальных групп по 6 животных в каждой. Одна группа была интактной, а в четырех группах индуцировали гиперхолестеринемию путем перорального введения раствора холестерина в дозе 40 мг/кг в растительном масле и эргокальциферола в дозе 35000 ЕД/кг в течение 5 сут. В дальнейшем в трех группах из пяти животные получали гепатосан, карсил, энтеросан, а в группе контроля – воду. По окончании эксперимента животных забивали,

определяли уровень экспрессии гена *Hmgcr* методом обратной транскрипции (ОТ), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и холестерина (ХС) в сыворотке крови (ХС-оксидазным методом) [1].

Тотальную РНК из ткани печени мышей выделяли с помощью специального набора реактивов («YellowSolve», «Clonogene») в соответствии с инструкцией. кДНК синтезировали в реакции ОТ. Полимеразную цепную реакцию с кДНК проводили в 20 мкл реакционной смеси в присутствии специфических для *Hmgcr* праймеров: 5'-atc atc ttg gag aga taa aac tgc ca-3' и 5'-ggg aac agt gac act tac aat ctg tat gat gt-3' (синтезированы в НПФ «Литех»). Праймеры были подобраны с помощью программы DNA Star Primer Select с привлечением базы данных GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/) с координатами 5'-конца 983 и 1008 соответственно. Данные праймеры обеспечивали при проведении ПЦР с кДНК синтез гомогенного продукта размером 882 пары оснований (п.о.). Параллельно проводили амплификацию с праймерами к фрагменту гена *Gapdh*, который был выбран в качестве позитивного контроля, как постоянно экспрессирующийся в клетке. Для этого были подобраны следующие праймеры: 5'-tta gca ccc ctg gcc aag g-3' и 5'-ctt act cct tgg agg cca tg-3' (синтезированы в НПФ «Литех»). Данные праймеры обеспечивали при проведении ПЦР с кДНК синтез гомогенного продукта размером 540 п.о.

После ПЦР продукты амплификации разделяли электрофоретически в 2% агарозном геле. Пластины геля после окрашивания бромистым этидием анализировали с использованием видеогель-документирующей системы (Vilber Laurmat) при длине волны 290–330 нм и полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ Gel Imager («Литех»).

Индекс экспрессии гена *Hmgcr* на уровне мРНК рассчитывали для каждой пробы как отношение интенсивности флюоресценции в геле полос ампликонов *Hmgcr* и *Gapdh*.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием точного метода Фишера, критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллеса.

Результаты и обсуждение. В группе интактных животных относительный уровень мРНК варьирует от 0,79 до 1,13, значение медианы (Me) составляет 0,96. В отличие от этого в группе животных с выраженной гиперхолестеринемией (ГХС), развившейся вследствие избыточного поступления ХС с пищей, наименьшие и наибольшие значения относительного содержания мРНК равны соответственно 0,41 и 0,67, а величина Me – 0,43 (см. таблицу). Различия по относительному содержанию мРНК между этими группами животных (интактными и с ГХС) статистически значимы ($p \leq 0,05$). Таким образом, уровень экспрессии гена *Hmgcr* у мышей с ГХС

Относительный уровень мРНК гена *Hmgcr* (*Hmgcr/Gapdh*) в группах подопытных животных

Группа	Me	min	max	SD	p_k	$p_{ГХС}$
Контроль (n=6)	0,96	0,79	1,13	0,11	—	<0,05
ГХС (n=8)	0,43	0,41	0,67	0,10	<0,05	—
Карсил (n=6):						
7-е сутки	0,91	0,75	0,98	0,08	>0,05	<0,05
14-е сутки	0,78	0,69	1,17	0,21	>0,05	<0,05
21-е сутки	0,81	0,65	1,20	0,19	>0,05	<0,05
Энтеросан (n=6):						
7-е сутки	0,88	0,79	1,13	0,15	>0,05	<0,05
14-е сутки	0,82	0,69	1,20	0,19	>0,05	<0,05
21-е сутки	0,92	0,67	1,10	0,15	>0,05	<0,05
Гепатосан (n=6):						
7-е сутки	1,21	0,95	1,48	0,22	>0,05	<0,05
14-е сутки	1,13	0,89	1,50	0,23	>0,05	<0,05
21-е сутки	1,12	0,85	1,44	0,23	>0,05	<0,05

Примечание: min, max – наименьшие и наибольшие наблюдаемые оценки показателей; SD – среднее квадратичное отклонение; p – уровень значимости различий.

понижен до 44,8% от такового у мышей контрольной группы.

Уменьшение уровня экспрессии в ответ на диету, обогащенную ХС, наблюдали и в других работах [2, 3]. Известно, что фермент 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА) является ключевым в процессах биосинтеза ХС. Регуляция его активности осуществляется как на уровне транскрипции, так и посттрансляционно путем фосфорилирования — дефосфорилирования. Активность фермента в печени изменяется в зависимости от содержания ХС по принципу обратной отрицательной связи. Полагают, что ХС или его метаболиты действуют опосредованно: либо подавляя синтез ГМГ-КоА *de novo*, либо индуцируя синтез ферментов, катализирующих инактивацию редуктазы [4]. При уменьшении активности фермента снижается скорость синтеза эндогенного ХС и происходит индукция рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП). В результате в клетки печени поступает в составе липопротеидных частиц экзогенный ХС. В то же время избыточное поступление экзогенного ХС приводит к снижению активности ГМГ-КоА. В связи с избытком свободного ХС в гепатоцитах угнетается и синтез рецепторов к ЛНП на их поверхности.

Однако следует особо подчеркнуть, что в регуляции биосинтеза ХС существенную роль играют и желчные кислоты. Основной путь элиминации ХС из организма состоит в окислении в желчные кислоты. Ключевая реакция катаболизма ХС в желчные кислоты катализируется 7 α -гидроксилазой. Активность фермента регулируется по принципу обратной отрицательной связи в зависимости от концентрации желчных кислот. Было установлено, что в ответ на увеличение активности 7 α -гидроксилазы у человека наблюдается параллельная стимуляция и активности ГМГ-КоА и экспрессии рецепторов ЛНП [5, 6].

Сравнительное изучение эффектов препаратов на уровне экспрессии гена ГМГ-КоА при ГХС в эксперименте на мышах выявило, что у мышей с ГХС, получавших препарат карсил, относительный уровень мРНК Hmgcr достоверно повышается до 211,6, 181,4 и 188,4% относительно величин в группе с ГХС ($p < 0,05$) соответственно на 7-е, 14-е и 21-е сутки после начала терапии и становится практически таким же, как и у интактных животных (94,8, 81,3 и 84,4% относительно контрольных величин; $p > 0,05$). После терапии энтеросаном на 7-е, 14-е и 21-е сутки у подопытных животных с ГХС относительное содержание мРНК Hmgcr составляет соответственно 204,7%

($p < 0,05$), 190,7% ($p < 0,05$), 214,0% ($p < 0,05$) от величин у не получавших препарат мышей с ГХС и статистически значимо не отличается от соответствующих величин в контрольной группе (соответственно 97,1, 85,4 и 95,8%; $p > 0,05$). Применение гепатосана способствует статистически значимому возрастанию у мышей с ГХС уровня мРНК Hmgcr на 7-е сутки до 281,4%, на 14-е сутки — до 262,8%, на 21-е сутки — до 260,5% от уровня, наблюдаемого до терапии. В результате в группе животных, получавших гепатосан, уровень экспрессии гена Hmgcr нормализуется. Следует подчеркнуть, что относительное содержание мРНК в этой группе животных становится большим, чем в контрольной группе, хотя наблюдаемые различия не достигают уровня статистической значимости (126,0, 117,7 и 116,7% на 7-е, 14-е и 21-е сутки соответственно; $0,05 < p < 0,20$). Показатели сывороточного уровня ХС достоверно снижались на 42,4% под влиянием гепатосана, на 29,8% под влиянием энтеросана и на 11,5% — под влиянием карсила ($p > 0,05$). Таким образом, согласно полученным результатам, применение каждого из трех препаратов способствует повышению уровня экспрессии гена Hmgcr у мышей с ГХС до значений, отмеченных в группе интактных животных, и снижению сывороточного содержания ХС.

Механизм этого действия связан с эвакуацией ХС из организма с желчью, причем, как было показано в более ранних исследованиях [7], косвенным подтверждением того, что в гепатоцитах уменьшается общий пул ХС, может служить наблюдающееся в нашем эксперименте повышение экспрессии гена Hmgcr, причем степень экспрессии гена приближалась к контрольному уровню и даже его превосходила. Указанное свидетельствует о снижении пула ХС в клетке, что создает условия для снятия блока транскрипции РНК по гену Hmgcr и возрастания активности этого процесса. Казалось бы, данный факт может свидетельствовать об ускорении синтеза ХС, но продолжающееся его снижение в сыворотке демонстрирует превалирование процессов окисления ХС путем повышения активности ключевого микросомального фермента 7 α -гидроксилазы (как нами было показано в предыдущих исследованиях) над синтезом под действием указанных гепатотропных препаратов, среди которых наиболее выраженным эффектом обладает гепатосан. Следует полагать, что в основе этого влияния могут лежать разносторонние эффекты препарата на метаболические, в том числе биосинтетические, процессы клетки.

Заключение. Применение препаратов животного (гепатосан, энтеросан) и растительного (карсил) происхождения в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии способствует повышению уровня экспрессии гена Hmgcr до значений, зарегистрированных в группе контроля. Однако наибольшим модулирующим действием обладает гепатосан.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Андреева А.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело 1988; 41: 41–46.
2. Reihner E., Angelin B., Rudling M., Ewerth S., Bjorkhem I., Einarsson K. Regulation of hepatic cholesterol metabolism in humans: stimulatory effects of cholestyramine on HMG-CoA reductase

activity and low density lipoprotein receptor expression in gallstone patients. J Lipid Res 1990; 31: 2219–2226.

3. Jurevics H., Hostettler J., Barrett C., Morell P., Toews A. Diurnal and dietary-induced changes in cholesterol synthesis correlate with levels of mRNA for HMG-CoA reductase. J Lipid Res 2000; 41: 1048–1053.
4. Jelinek, D., Andersson S., Slaughter S., Russell D. Cloning and regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase, the rate-limiting enzyme in bile acid biosynthesis. J Biol Chem 1990; 265: 8190–8197.
5. Rosenson R. Pluripotential mechanisms of cardioprotection with HMG-CoA reductase inhibitor therapy. Am J Cardiovasc Drugs 2001; 1: 411–420.
6. Rudling, M. Hepatic mRNA levels for the LDL receptor and HMG-CoA reductase show coordinate regulation in vivo. J Lipid Res 1992; 33: 493–501.
7. Власова Н.А. Профилактика и лечение желчно-каменной болезни клеточными препаратами. Пермский мед журнал 2006; 4(23): 39–47.

© З.Ф. Шарипова, Л.М. Фархутдинова, 2006 г.
 УДК 616.44:577
 Поступила 4.07.2006 г.

З.Ф. ШАРИПОВА, Л.М. ФАРХУТДИНОВА

Башкирский медицинский государственный университет, Уфа

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА В РАЗВИТИИ ТИРЕОПАТИЙ

.....
 Результаты изучения взаимосвязи иммунологических изменений и микроэлементного спектра волос у пациентов с патологией щитовидной железы в зависимости от ее функциональной активности показали, что ряд микроэлементов (хром, цинк, марганец, кобальт и селен) достоверно коррелируют с показателями функциональной активности лейкоцитов, субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорным соотношением.

.....
 142 females were examined for a study of an intercommunication of the hair immunologic alterations and microelement spectrum in patients with a thyroid gland pathology depending on its functional activity. The results have demonstrated, that some microelements (Cr, Zn, Mn, Co and Se) trustworthy correlate with the values of a functional activity of the leukocytes, subpopulations of the T-suppressors and a helper and suppressor ratio.

Суммарная частота различных форм патологии щитовидной железы (ЩЖ) по данным эпидемиологических исследований последних лет на территории Российской Федерации составляет не менее 20% в структуре общей заболеваемости. В эндемичных по зобу регионах, где проживает примерно 1/3 человеческой популяции (не

менее 1,5 млрд. населения земного шара и более 100 млн. россиян), эта цифра превышает 50%. Республика Башкортостан относится к йоддефицитному региону средней тяжести [1–3]. Вместе с тем в последние годы накопились сведения о патогенетической значимости целого ряда микроэлементов в развитии тиреоидной патологии,

что обусловлено их участием в обмене йода и синтезе тиреоидных гормонов. Для характеристики микроэлементного статуса человека наиболее информативным методом является определение химических элементов в волосах, что позволяет оценить долговременные тенденции микроэлементного профиля организма [2, 4, 5].

Цель работы — изучение взаимосвязи иммунологических изменений и микроэлементного состава волос у пациентов с патологией щитовидной железы в зависимости от ее функциональной активности.

Материалы и методы. В условиях отделения эндокринологии Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова были обследованы 142 женщины, госпитализированные в 2002—2005 гг. В исследование включались женщины от 18 до 70 лет с синдромами гипотиреоза (аутоиммунный тиреоидит, послеоперационный гипотиреоз) и гипертиреоза (диффузный токсический зоб, многоузловой зоб). Первую группу составили 58 больных с синдромом гипотиреоза в возрасте от 28 до 60 лет (средний возраст — 45,8 года), вторую группу — 84 больных с синдромом гипертиреоза в возрасте от 27 до 64 лет (средний возраст — 45,2 года). В контрольную группу вошли 55 человек в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст — 45,5 года). Исследование — выборочное, одномоментное.

Материалом исследования служили венозная кровь, ее клеточные компоненты, сыворотка крови и волосы. Объем крови для иммунологического исследования составил 15 мл: 5 мл — для получения сыворотки, 5 мл — с добавлением гепарина из расчета 20 ед./мл и 5 мл — в стерильных условиях с добавлением 2,6% ЭДТА.

Волосы для микроэлементного анализа состригали с нескольких (3—5) участков затылочной части головы, длиной 2—4 см и в количестве не менее 0,1 г. Для снятия поверхностного загрязнения и обезжиривания волос применялся способ пробоподготовки, рекомендованный МАГАТЭ.

У всех пациентов проведены общеклиническое, лабораторное (гормональное, иммунологическое, микроэлементный профиль волос) и инструментальное исследования (эхография ЩЖ по традиционной методике на ультразвуковом аппарате АЛОКА-2000). Содержание гормонов ЩЖ в сыворотке крови (тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина) определялось радиоиммунным методом («RIA-gnost», Франция). Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), к тиреоглобулину (АТ-ТГ) исследовали

иммуноферментным анализом («Вектор-Бест», Москва).

Для оценки иммунного статуса больных проводились тесты 1-го и 2-го уровня («МедБиоСпектр», Москва). Тесты 1-го уровня включали в себя определение содержания лейкоцитов, их жизнеспособности, относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, содержания Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов (Ig) класса G, A, M; циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарного числа (ФЧ), фагоцитарного индекса (ФИ), комплементарной активности сыворотки крови по 50% гемолизу эритроцитов (СН₅₀). Тесты 2-го уровня — фенотипирование субпопуляций лимфоцитов: CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16 (натуральные киллеры), CD22 (В-лимфоциты), HLA-DR (антигенпредставляющие клетки); определение метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте (спонтанном и индуцированном), функциональной активности лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с фитогемагглютинином (ФГА) 20, 10, 5 и 1 мкг/мл.

Содержание микроэлементов (селена, цинка, меди, кобальта, железа, марганца, никеля, хрома) в волосах оценивалось количественным методом посредством атомно-абсорбционного анализа в электротермическом атомизаторе с «зеемановской» коррекцией фона на спектрометре «Квант-З.ЭТА».

Статистический анализ данных выполнен с помощью программы Biostatistica 4.03. Достоверность различий определялась по критерию Стьюдента, критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В первой группе больных с синдромом гипотиреоза выявлены статистически значимое увеличение IgG (17,69±1,22 г/л) и HLA-DR (30,7±1,33%), повышенный уровень относительного содержания лимфоцитов (34,0±1,67%) и АТ-ТПО (402,89±95,0 ед.), снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD3 (60,0±1,0%), CD4 (35,2±0,8%), CD8 (20,2±0,6%) и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/CD8 (1,8±0,07%) по сравнению с контролем (соответственно IgG — 13,75±0,68 г/л; HLA-DR — 21,4±0,8%; относительное содержание лимфоцитов — 28,0±0,9%; АТ-ТПО — 98,0±0,1 ед.; CD3 — 65,93±1,05%; CD4 — 39,65±1,12%; CD8 — 28,15±1,52%; CD4/CD8 — 1,53±0,05%) при p<0,05.

Во второй группе пациентов с синдромом гипертиреоза обнаружены существенное повышение уровня IgG (27,5±1,0 г/л), HLA-DR

($27,0 \pm 1,0\%$), процентного содержания лимфоцитов ($37,38 \pm 1,46\%$), АТ-ТПО ($173,26 \pm 45,7$ ед.) и увеличение хелперно-супрессорного отношения CD4/CD8 ($1,8 \pm 0,07\%$) за счет снижения субпопуляции Т-лимфоцитов CD8 ($21,3 \pm 0,8\%$) относительно группы здоровых лиц ($p < 0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования сниженная функциональная активность ЩЖ по сравнению с состоянием гипертиреоза сопровождается более выраженными иммунологическими сдвигами, характеризующимися аутоиммунной напряженностью, что согласуется с литературными данными [3, 4, 6, 7]. Согласно данным А.Р. Weetman (2003), при диффузном токсическом зобе и аутоиммунном тиреоидите обнаружены однонаправленные иммунологические сдвиги: снижение числа общих Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, повышение числа активированных Т-лимфоцитов, увеличение хелперно-супрессорного соотношения [8]. При гипотиреозе отмечается снижение абсолютного и относительного количества Т-клеток, увеличение числа иммунных комплексов, титра антитиреоидных антител, угнетение фагоцитоза [6, 7]. В исследованиях В.А. Саармы (1999) установлено снижение пролиферативного ответа лимфоцитов больных первичным гипотиреозом в РТМЛ с ФГА, подавление миграции лейкоцитов при добавлении в среду антитиреоидных антигенов. При тиреотоксикозе снижается количество Т-клеток и пролиферативная способность лимфоцитов в РТМЛ с ФГА [9]. При гипертиреозе наблюдается активация фагоцитоза, вследствие стимулирующего действия тиреоидных гормонов [6, 7, 10]. Повышенная иммунологическая реактивность при тиреотоксикозе проявляется снижением количества и активности CD8-клеток,

изменением соотношения CD4/CD8 и возрастанием HLA-DR, являющихся показателями активности Т- и В-клеток. Изменение соотношения CD4/CD8 влияет на процессы апоптоза при диффузном токсическом зобе, так как именно эти клетки представляют собой основу антигензависимой запрограммированной гибели клеток.

В результате исследования микроэлементного статуса (см. таблицу) выявлено статистически значимое снижение содержания цинка, меди, железа, марганца, никеля, хрома в волосах у больных обеих групп по сравнению с контролем (эутиреоз). При сравнении содержания всех исследуемых микроэлементов в волосах больных гипо- и гипертиреозом существенных различий не отмечалось, т.е. нарушенная функциональная активность ЩЖ сопровождается относительным дефицитом исследованных микроэлементов.

При корреляционном анализе микроэлементного состава и иммунологических показателей при гипотиреозе обнаружена сильная отрицательная связь между селеном и CD4/CD8 ($r = -0,56$); хромом и ФЧ ($r = -0,56$); между цинком, марганцем, кобальтом и индексом спонтанного НСТ-теста ($r = -0,56$; $r = -0,58$; $r = -0,58$ соответственно); сильная положительная связь отмечалась между цинком и CD8 ($r = 0,56$) и индексом спонтанного НСТ-теста; между кобальтом и индексом стимуляции НСТ-теста ($r = 0,62$).

При гипертиреозе выявлена сильная отрицательная связь при степени свободы II между хромом и индексом стимуляции НСТ-теста ($r = -0,61$), хромом и CD4/CD8 ($r = -0,60$), сильная положительная связь между хромом и CD8 ($r = 0,63$), хромом и ФГА-20 ($r = 0,67$), ФГА-5 ($r = 0,71$), ФГА-1 ($r = 0,6$); между цинком и ФГА-10 ($r = 0,80$); марганцем и индексом стимуляции ак-

Сравнительное содержание микроэлементов в волосах больных гипо- и гипертиреозом, $M \pm m$

Микроэлементы	Гипотиреоз (n=13)	Гипертиреоз (n=17)	Контроль (n=20)
Хром	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,10 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,09$
Цинк	$50,11 \pm 7,57^*$	$33,48 \pm 5,15^*$	$193,11 \pm 44,03$
Медь	$0,96 \pm 0,27^*$	$0,83 \pm 0,13^*$	$6,46 \pm 1,07$
Никель	$0,42 \pm 0,05^*$	$0,35 \pm 0,09^*$	$4,27 \pm 0,76$
Железо	$2,34 \pm 0,54^*$	$3,38 \pm 0,59^*$	$13,88 \pm 3,25$
Марганец	$0,46 \pm 0,11^*$	$0,41 \pm 0,06^*$	$3,21 \pm 0,76$
Селен	$0,28 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,03$
Кобальт	$0,05 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$

* — статистически значимые различия в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

тивности миелопероксидазы ($r=0,59$); марганцем и HLA-DR ($r=0,66$); кобальтом и ФИ ($r=0,64$); кобальтом и ФЧ ($r=0,56$).

Таким образом, прослеживается взаимосвязь между иммунологическим и микроэлементным профилем у больных с нарушением функции ЩЖ. Достоверная прямая связь между хромом, цинком, марганцем, кобальтом и селеном и показателями функциональной активности лейкоцитов, субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорным соотношением свидетельствует о необходимости микроэлементной коррекции при заболеваниях ЩЖ с целью активации первой линии иммунологической защиты организма и снижения выраженности аутоиммунного компонента, как одного из основных патогенетических звеньев тиреопатий.

Заключение. Изменения функционального состояния щитовидной железы сопровождаются выраженными сдвигами в иммунном статусе. Относительный дефицит микроэлементов: хрома, цинка, меди, никеля, железа и марганца — выявлен в волосах пациентов как с гипофункцией, так и с гиперфункцией щитовидной железы. Установлена прямая связь хрома, цинка, марганца, кобальта и селена с метаболической и фагоцитарной активностью лейкоцитов, а также с субпопуляцией Т-супрессоров и хелперно-супрессорным соотношением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Петеркова В.А. Результаты эпидемиологических исследований йод-дефицитных заболеваний в рамках проекта «Тиреомобиль». Проблемы эндокринологии 2005; 51(5): 32–36.
2. Гранковская Л.В., Лучанинова В.Н., Федорова Н.В. Нарушения микро- и макроэлементного гомеостаза как струмогенный фактор. Росс педиатр журнал 2004; 2: 17–20.
3. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема (на примере Республики Башкортостан). Уфа: Гилем, 2005. 232 с.
4. Барашков Г., Зайцева Л. Микроэлементы в теории и практике медицины. Врач 2004; 10: 45–48.
5. Мазо В., Скальный А., Гмошинский И. Эссенциальные микроэлементы в питании. Врач 2003; 5: 34–37.
6. Касьянова И.М., Першин С.Б. Роль щитовидной железы в регуляции функциональной активности иммунитета и возможности физиотерапевтической иммуномодуляции. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры 1993; 4: 57–65.
7. Кузьменок О.И., Романовский А.А., Данилова Л.И. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Иммунология 2000; 2: 44–48.
8. Poppe K., Glinoe D., Van Steirteghem A. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid 2003; 12(6): 997–1001.
9. Knudsen N., Jorgensen T., Rasmussen S. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. Clinical Endocrinology 1999; 51(2): 361–367.
10. Чуднер В.З., Нигматуллин М.М. Щитовидная железа и система иммунитета. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 1989; 1: 86–90.

С.В. ВИНОГРАДОВ, М.В. КУЛИГИНА

Научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В.Н. Городкова, Иваново

СОЦИАЛЬНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДНИХ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

.....
В результате проведенного социологического опроса среди медицинских сестер психиатрических учреждений установлено наличие неблагоприятных производственных факторов в психиатрической службе.
.....

.....
The unfavorable production factors in a psychiatric service are established as a result of a sociologic opinion pull among the nurses of the psychiatric institutions.
.....

Психиатрическая служба в полной мере ощущает все социальные последствия государственных политических решений по динамике и особенностям психической заболеваемости населения. Сложившаяся организация психиатрической помощи в настоящее время оказывается недостаточно эффективной, что обуславливает потребность ее реформирования [1]. Совершенствование психиатрической помощи, смещение акцента на реабилитацию психически больных и их ресоциализацию неразрывно связаны с всевозрастающей ролью сестринского персонала в условиях развития сестринского дела [2], в связи с чем к деятельности медицинских сестер предъявляются повышенные требования, с учетом которых осуществляется поиск новых подходов к повышению качества и эффективности труда средних медицинских работников [3]. Однако повышение качества сестринской помощи невозможно без осуществления системного анализа существующей ресурсной базы средних медицинских работников разных специальностей и характера их труда. Это обстоятельство делает актуальной задачу изучения социально-производственной характеристики сестринского персонала психиатрической службы.

С этой целью был проведен социологический опрос 420 средних медицинских работников психиатрической службы по специально разработанной анкете, включающей данные половозрастной

характеристики, стажа работы, уровня квалификации, производственной характеристики.

Среди респондентов преобладали женщины (95,0%), средний возраст которых составил $39,6 \pm 0,5$ года, что соответствует аналогичным показателям по другим службам, свидетельствует о преобладании медицинских кадров среднего и предпенсионного возраста, является неблагоприятной тенденцией и в перспективе может негативно отразиться на укомплектованности и качестве кадрового состава данной службы.

На момент анкетирования высшую квалификационную категорию имели 5,0% респондентов, первую — 38,4%, вторую — 8,9%, отсутствовала квалификационная категория у 47,7% медсестер. Следует отметить, что средний возраст респондентов, не имеющих квалификационной категории, составил $35,2 \pm 0,9$ года, поэтому данную группу средних медицинских работников можно рассматривать как возможный резерв кадрового развития.

У 48,6% опрошенных основным мотивом выбора профессии медицинской сестры в психиатрии явилось наличие льгот и доплат, у 23,8% — наличие близости проживания к месту работы, у 15,1% — интерес к данной специальности, у 12,5% — возможность самореализации.

Деятельность медицинских сестер в психиатрических отделениях связана с тяжелыми и опасными условиями труда, поэтому 52,8% рес-

пондентов при выборе места работы учитывали особенности условий труда, 47,2% — не учитывали. Большинство респондентов (96,9%) при трудоустройстве были проинформированы о наличии тяжелых и опасных условий труда, 3,1% — не получили подобной информации.

Одним из важных разделов работы среднего медицинского персонала является ведение сестринской документации, что требует оснащения рабочего места (сестринского поста) удобными столами и стульями, необходимым количеством бланков, канцелярскими принадлежностями, средствами связи, достаточным освещением [4, 5]. По данным анкетного опроса, подавляющее большинство (81,6%) респондентов не удовлетворены организацией своего рабочего места.

Производственная адаптация является инструментом в решении такой проблемы, как формирование у нового работника требуемого уровня производительности и качества труда в более короткие сроки. В ходе исследования средним медицинским работникам было предложено оценить процесс адаптации к особенностям психиатрической службы и рабочему коллективу. Согласно полученным данным, 14,6% средних медицинских работников не испытывали сложности в адаптации, так как ранее работали в психиатрии, 42,1% — быстро «вошли» в профессию и освоили порученный объем работы в кратчайшие сроки, 43,3% — испытывали трудности в адаптации. При адаптации к новому коллективу 70,1% средних медицинских работников не испытали никаких проблем, тогда как 29,9% опрошенных имели трудности в налаживании контактов с коллегами по работе.

В процессе исследования были выделены неблагоприятные факторы, с которыми приходится сталкиваться медицинским сестрам при осуществлении профессиональной деятельности: постоянный контакт с химическими веществами (90,6%), задымленность в местах для курения больных (58,1%), работа в плохо отапливаемых помещениях в осенне-весеннее время года (50,7%), шум (45,1%), недостаточная освещенность рабочего места (33,0%). Постоянное психоэмоциональное перенапряжение при осуществлении профессиональной деятельности отмечали 9,3% респондентов, частое — 34,7%, не испытывали психоэмоционального перенапряжения 56,0% средних медицинских работников. Насыщенность профессиональной деятельности средних медицинских работников стрессовыми факторами приводит к быстрому снижению работоспособности. Так, 10,2% медицинских сестер

отмечали снижение работоспособности спустя 1–2 ч от начала профессиональной деятельности, 75,9% — отмечали снижение работоспособности к концу рабочего дня и только 13,9% — не замечали снижения работоспособности.

Наметившаяся тенденция смещения акцентов в системе стимулов в сторону материальных особенно заметна в здравоохранении, где труд является источником существования [6]. Данное высказывание подтверждают и полученные результаты: для более половины (67,7%) медицинских сестер психиатрической службы заработная плата также является основным стимулом к трудовой деятельности. Для 12,5% респондентов профессиональная деятельность обеспечивает возможность самореализации, для 10,1% — возможность раннего выхода на пенсию, а 9,7% респондентов осуществление сестринского ухода за психически больными пациентами приносит моральное удовлетворение.

По мнению средних медицинских работников, устойчивая работоспособность, снижение утомляемости и повышение качества труда будут напрямую зависеть от материального стимулирования и развития в отделениях инфраструктур условий, не позволяющих персоналу испытывать неудобства во время выполнения профессиональных обязанностей [5]. Материалы исследования позволили определить высокий уровень потребности средних медицинских работников в улучшении условий труда. Так, организация оптимальных физиологических условий труда для средних медицинских работников по уровню потребности соответствовала первому ранговому месту и, по мнению респондентов, предполагала создание гигиенических комнат (65,6%), комнат отдыха для персонала (62,2%) и отдельного помещения для приема пищи (36,5%). Материальное стимулирование соответствовало второму ранговому месту; на потребность в нем указали 44,6% средних медицинских работников. Уровень потребности средних медицинских работников в техническом оснащении соответствовал третьему ранговому месту и предполагал организацию современных сестринских постов (35,9%), отдельных раздевалок (33,8%) и обеспечение отделений современным медицинским оборудованием (33,4%). Потребность респондентов в санитарной безопасности соответствовала четвертому ранговому месту и предполагала обеспечение индивидуальными средствами защиты (18,3%) и безопасными дезинфицирующими средствами (6,2%).

Немаловажным фактором, оказывающим влияние на качество медицинской помощи, яв-

ляется удовлетворенность работника условиями и характером профессиональной деятельности. Согласно полученным данным, 34,7% респондентов не удовлетворены условиями и характером профессиональной деятельности, 38,7% — удовлетворены «частично» и только 26,6% опрошенных удовлетворены полностью. Причинами неудовлетворенности условиями и характером профессиональной деятельности являются: отсутствие помещения для отдыха персонала (37,1%), удаленность от места жительства (27,3%), психоэмоциональное перенапряжение (21,1%), отсутствие мер материального поощрения (8,9%), большая продолжительность рабочего дня (5,6%).

Необходимо также отметить следующийстораживающий факт: среди опрошенных 27,4% не хотят продолжать свою профессиональную деятельность в психиатрических стационарах и хотели бы вообще уйти из медицины, объясняя это рядом причин: неудовлетворенностью эргономическими условиями отделений (36,5%), низкой заработной платой (25,4%), отсутствием морального удовлетворения от профессиональной деятельности (11,2%), отсутствием возможности служебного роста (10,7%), высоким психоэмоциональным перенапряжением (8,3%), значительной удаленностью места работы от места жительства (7,9%).

Таким образом, проведенное исследование показало, что для психиатрической службы характерно наличие неблагоприятных производственных факторов, при этом доплаты за вредные и опасные условия труда не компенсируют их уровень воздействия. Кроме того, низкая организация условий труда в сочетании с неудовлет-

воренностью этими условиями приводят к тому, что каждый четвертый средний медицинский работник не желает продолжать свою профессиональную деятельность в учреждениях психиатрического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Леонтьев И.Л.* К вопросу о реформировании системы организации психиатрической помощи в Российской Федерации. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2004; 2: 49–51.
2. *Проляков И.В., Чернов В.Н.* Роль медицинских сестер в оказании психиатрической помощи. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и медицины 2001; 3: 45–50.
3. *Чеснокова О.В., Кудрина Т.В.* Критерии оценки качества деятельности медицинской сестры. В кн.: Современные сестринские технологии в практическом здравоохранении: Материалы конференции средних медицинских работников Центрального федерального округа. Иваново; 2005; с. 85–87.
4. *Гаджиев Р.С., Садрадинова Н.О.* Качество и эффективность труда медицинских сестер городских поликлиник. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2005; 1: 49–51.
5. *Двойников С.И., Карасева Л.А.* Качество трудовой жизни сестринского персонала — стимул роста эффективности его труда. Главная медицинская сестра 2001; 7: 115–126.
6. *Кудрин В.С., Лейзерман В.Г.* Оценка производственной деятельности и мотивация труда в здравоохранении. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и медицины 2002; 1: 18–21.

А.В. ЗРОДНИКОВ

Государственный технический университет, Нижний Новгород

ОРГАНИЗАЦИОННАЯ КУЛЬТУРА КАК ОБЪЕКТ УПРАВЛЕНИЯ В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

.....
Рассматриваются ключевые аспекты организационной культуры, определяющие динамику развития медицинских учреждений. Раскрыты сущностные характеристики данного феномена и предложена модель его генезиса.
.....

.....
The key aspects of organization culture, determining a dynamics of the medical institution development, are regarded. The main characteristics of the given phenomenon are presented and a model of its genesis is proposed.
.....

За почти 16-летнюю историю развития рыночной экономики в России частный медицинский сектор не получил большого развития. Часть услуг оказывается самими врачами, которые выступают самостоятельными участниками рынка, пользующимися созданной за счет государства инфраструктурой — помещениями, оборудованием. Единственной отраслью медицины, в которой частный сектор занял значительную долю в объеме оказания услуг, является стоматология [1]. Поэтому одной из наиболее актуальных задач в медицинской отрасли стало повышение эффективности государственных организаций здравоохранения. Решение этой задачи требует комплексного подхода с использованием такого мощного стратегического инструмента менеджмента как организационная культура.

Современная социология управления пока не дает полного и убедительного ответа на вопрос о закономерностях, принципах, механизмах и противоречиях возникновения, формирования, развития и кризиса организационной культуры. Между тем практика управления медицинской организацией нуждается в ответах на эти вопросы, ибо управление культурой и посредством культуры является наиболее действенным, и от характера этого воздействия зависит эффективность деятельности организации.

За последние годы все большее число авторов уделяет внимание проблемам социологии организационной культуры [2—5]. При этом сохраняется ряд методологических сложностей при

изучении и определении самого понятия «организационная культура».

Организационную культуру можно идентифицировать как продукт социального взаимодействия группы по решению проблем внешней адаптации и внутренней интеграции, который трансформируется в устойчивый комплекс базовых ценностей, воспринимаемых большинством организации как наиболее правильный образ мышления и поведения людей в группах и в организации в целом.

На базе сформированного определения можно выделить **пять сущностных признаков организационной культуры**:

1. *Системность*. Важнейшим свойством организационной культуры как сложной системы, объединяющей отдельные элементы в единое целое, на основе определенных приоритетов является системность. Элементы, составляющие организационную культуру, строго структурированы, иерархически соподчинены и обладают своей собственной приоритетностью.

2. *Диалектичность*. Организационная культура и социальные отношения — два аспекта организационной деятельности. Социальные отношения, воссоздаваемые организационной культурой, представляют собой одновременно систему коммуникаций, специализации и интеграции организационной деятельности по обмену ресурсами в процессе реализации организационных целей. Они принимаются через нормы, обычаи, ритуалы и т.д.

3. *Динамичность*. В своем движении организационная культура проходит стадии зарождения, формирования, поддержания, развития и совершенствования, кризиса, прекращения (замены). Питательной средой, в которой культура формируется, реализуется и воспроизводится, является складывающееся естественным образом историческое движение организации.

4. *Неоднородность*. Отличительной чертой организационной культуры является приоритетность формирующих ее базовых характеристик, указывающая на то, какие принципы должны превалировать в случае возникновения конфликта между ее разными составляющими. В этом контексте говорить об организационной культуре как об абсолютно однородном феномене не приходится.

5. *Разделяемость* — еще одно важнейшее свойство организационной культуры. Любая организация растет за счет привлечения новых членов, приходящих из организаций с другой культурой. Новые члены организации приносят с собой груз прошлого опыта, в котором нередко таятся «вирусы» других культур. «Иммунитет» организации от подобных «инфекций» зависит от силы ее культуры, которая определяется ее «глубиной», той степенью, в какой ее разделяют члены организации, и ясностью приоритетов.

Только при наличии всех этих признаков имеет смысл говорить о феномене организационной культуры.

Еще более сложной для анализа является проблема эффективности организационной культуры, поскольку при таком анализе необходимым становится и определение того, что может считаться эффективностью. Можно сказать, что эффективная организационная культура является активным фактором общеорганизационной эффективности, т.е. способности достигать организацией своих целей.

Сравнительный анализ методик оценки эффективности организационной культуры [3, 5—7] показывает, что к вопросу построения эффективной организационной культуры исследователи подходят с различными критериями, используя разные характеристики культуры, различные приемы для оценки влияния тех или иных характеристик культуры на эффективность организации. Однако преобладающей является качественная оценка, которая в значительной мере носит описательный характер и не может полностью соответствовать разнообразной практике и динамичным требованиям управления бизнесом. Ни одна из предложенных методик не

позволяет выявить, в какой степени те или иные характеристики организационной культуры влияют на эффективность данной организации.

Говоря об эффективности организационной культуры, мы подразумеваем ее способность к максимально полной реализации ее сущностных функций. К их числу можно отнести следующие **функции организационной культуры:**

1. *Ценностно-образующая*. Назначение этой функции заключается в формировании у людей взглядов и отношений правильного понимания тех ценностей, которые предлагает окружающая работника организационная среда. Организационные ценности превращаются в ценности личности и коллектива либо вступают с ними в конфликт.

2. *Нормативно-регулирующая*. Эта функция благодаря своей интеграционной направленности ведет к идентификации работниками себя с организацией, задает регулирующие нормы поведения работников, делая их поведение предсказуемым и управляемым. Нормативно-регулирующая функция позволяет контролировать формы поведения и восприятия, вырабатывая наиболее целесообразные с точки зрения данной организации, т.е. организационная культура выступает как индикатор и регулятор поведения сотрудников.

3. *Познавательная*. Эта функция позволяет работнику реализовать в рамках организационной культуры такие личностные мотивы, как склонность к познанию, желание определить свое место и статус в коллективе людей, познать свое «я», свои сильные и слабые стороны и т.п. В рамках данной функции происходит усвоение организационной культуры, осуществляемое на стадии адаптации работника, что способствует его включению в жизнь коллектива, в организационную деятельность.

4. *Коммуникационная*. Через познанные ценности, нормы делового поведения и принятой этики общения в организации осуществляется установление и использование эффективных коммуникационных потоков, обеспечивающих взаимопонимание, взаимодействие и единообразие в анализе и оценке любого вида информации, любого вида деятельности. В рамках данной функции происходит воспроизводство лучших элементов сложившейся культуры, создание новых ценностей и их накопление — формирование организационной памяти.

5. *Мотивирующая*. Принадлежность к сильной организационной культуре уже сама по себе является мощным стимулом к росту производи-

тельности, желанию действовать в интересах и на благо своей организации. Организационная культура способствует процессу объединения усилий всех подразделений (подсистем) предприятия для достижения ее целей и задач. Она мобилизует персонал, «сонаправляет» интересы функциональных служб, отдельных сотрудников, ориентирует все подразделения и отдельных лиц на общие цели.

6. *Стабилизационная.* Эта функция заключается в развитии системы социальной стабильности в организации, достижении общего согласия на основе объединяющего действия важнейших элементов культуры, роста сплоченности коллектива. Организационная культура является барьером для проникновения нежелательных тенденций и отрицательных ценностей, либо хаоса ценностей, характерного для внешней среды.

7. *Функция идентификации* позволяет провести границу между «мы» (организация) и «они» (внешняя среда), обеспечивает лояльность сотрудников компании, их преданность и приверженность фирме. Организационная культура придает сотрудникам организационную идентичность, определяет внутригрупповое представление о предприятии, являясь важным источником стабильности и преемственности в организации.

8. *Инновационная.* Это функция, помогающая организации выжить в условиях конкурентной борьбы, занять передовые позиции в экономике. Основу ее составляет система целей, ориентированная на потребности клиентов, готовность к риску и внедрению инноваций. Результатом ее является создание организационной репутации и завоевание высокого авторитета как у поставщиков, так и у потребителей.

Степень реализации этих функций, несомненно, зависит от наличия четких и ясных всем сотрудникам представлений о решении проблем внешней адаптации и внутренней интеграции.

Таким образом, под эффективной организационной культурой мы понимаем культуру организации, в которой, несмотря на различные условия внешней и внутренней среды, присутствуют четко выраженные представления и установки о решении проблем внешней адаптации и внутренней интеграции, велико значение параметра «активности». Последний выражается в отказе от «детерминизма» в восприятии окружающей среды, доминировании принципа «прагматизма», склонности к риску и инновациям, ориентации на будущее. И именно показатель «ак-

тивности» является синтетическим параметром эффективности организационной культуры.

Представления о решении проблем внешней адаптации и внутренней интеграции складываются из следующих моментов.

Как было установлено ранее, организационная культура находится в диалектической взаимосвязи с внешней и внутренней средой организации, причем первичной является как раз внутренняя среда. В то же время любая организация существует для достижения целей, целей выживания, функционирования и развития во внешней среде. Таким образом, на генезис организационной культуры первично воздействуют 2 группы факторов:

1. Факторы внутренней среды организации. Характер и взаимосвязь функций, опосредованных целями, стоящими перед организацией, то, что можно назвать организационной технологией. Выделяется 2 типа таких технологий:

технология, предполагающая высокий уровень специализации, знание и прогнозирование причинно-следственных связей, характеризующая жесткой структуризацией заданий и трудовых процессов;

технология, предполагающая возможность выбора между несколькими альтернативными процессами, субъект получает обратную связь от объекта деятельности, и эта обратная связь определяет характер воздействий на объект.

2. Факторы внешней среды организации. В качестве базовых характеристик, ее описывающих, выберем такие параметры, как стабильность и предсказуемость — величину и скорость изменений в ближнем и дальнем окружении организации. При этом выделим 2 типа среды:

стабильная и предсказуемая среда. Стабильность предопределяет организационные процессы: ролевые функции работников четко определены, задания носят специализированный характер, нисходящий поток информации сведен к минимуму, принятие решений сконцентрировано на высшем уровне управления;

нестабильная и непредсказуемая среда. Здесь нет конкретной специализации, текущие задания распределяются в индивидуальном порядке между руководством и подчиненными. Оперативное принятие решений диктуется быстро меняющейся ситуацией. В процессе социального взаимодействия любая организация неизбежно сталкивается с проблемами внешней адаптации и внутренней интеграции. Так или иначе разрешая их, в процессе своей истории она вырабатывает коллективные представления о дол-

жном поведении в каждой из конкретных ситуаций (как было отмечено выше, характер разрешения этих проблем обусловлен воздействием организационной технологии и внешней среды). Вокруг этих представлений формируется **ядро организационной культуры** — совокупность норм, стандартов деятельности, системы ценностей, выработанных в процессе корпоративной истории.

Выделим следующие типы организационных представлений:

1. Представления о решении проблем внешней адаптации:

- о миссии организации;
- о целях, программах деятельности;
- о критериях оценки результатов деятельности;
- о разрешении кризисных ситуаций.

2. Представления о решении проблем внутренней интеграции:

- о границах подразделений и групп и критериях членства в них;
- о вознаграждении и наказании, желательном и нежелательном поведении.

Структурой, в которой реализуется ядро организационной культуры, является коммуникативная среда. Коммуникативная среда — это некое множество отношений в организации, возникающих в процессе решения проблем внешней адаптации и внутренней интеграции. Для того, чтобы организация могла существовать как единое целое, все ее элементы должны находиться в единой коммуникативной среде, обладать единой знаковой системой, позволяющей адекватно описывать происходящее. Одновременно с этим коммуникативная среда является инструментом, обеспечивающим синергетичность организационной культуры. Отметим следующие ключевые составляющие коммуникативной среды: язык; мифология; обряды, ритуалы, традиции организации; артефакты.

В рамках коммуникативной среды происходит реализация функций организационной культуры.

Со временем вокруг ядра организационной культуры возникает своего рода «защитная оболочка», выполняющая роль фильтрующего механизма, пропускающего директивную информацию из ее ядра и отслеживающего и поглощающего импульсы, поступающие из внешней среды организации. Инструментом, обеспечивающим связанность ядра и оболочки, выступает коммуникативная среда. Со временем в оболочке формируется набор сложившихся в органи-

зации представлений о решении проблем внешней адаптации и внутренней интеграции качеств. Выделим наиболее значимые из них:

- 1) представления о реальности: «детерминизм» в восприятии окружающей среды; соотношение принципов «морализм—прагматизм»; установки «действие—существование»; склонность к риску и инновациям.
- 2) представления о времени; горизонт планирования;
- 3) представления о природе социальных отношений: соотношение индивидуализм—коллективизм; соотношение мужественность/женственность; глубина властных полномочий.

Во многом фундамент активности любой организационной культуры складывается из представлений о том, что является реальностью и насколько легко она изменяема.

Организационная культура является органической частью самой системы управления медицинским предприятием, обеспечивающей возможность ее саморазвития и выполняющей функции ценностной поддержки системы управления, влияющей на состояние ее отдельных элементов, а также особенности их развития и взаимодействия.

Организационная культура является одним из наиболее существенных факторов, определяющих потенциал организации, поскольку именно она задает установки, культурные ценности организации в отношении инноваций и способна изменять и направлять в нужное русло поведение персонала, формировать позитивные установки. И поэтому именно управление организационной культурой должно стать одним из наиболее действенных инструментов повышения эффективности медицинских учреждений.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Москаленко Л.* Белые халаты. Эксперт 2002; 17.
2. *Камерон К., Куинн Р.* Диагностика и изменение организационной культуры. СПб: Питер; 2001; 320 с.
3. *Мацумото Д.* Психология и культура. СПб: Прайм-Еврознак; 2002; 416 с.
4. *Парсонс Т.* Система координат действия и общая теория систем действия: культура, личность и место социальных систем. В кн.: О социальных сис-

- темах. Под. общ. ред. В.Ф. Чесноковой и С.А. Белановского. М: Академический Проект; 2002; с. 75–95.
5. *Путерс Т., Уотерман Р.* В поисках совершенства: Уроки самых успешных компаний Америки. Пер. с англ. В.В. Кулебы, О.Л. Пелявского. М: Издат. дом «Вильямс»; 2005; 560 с.
 6. *Pascale R.T., Athos A.G.* The Art of Japanese Management: Applications for American Executives N.Y: Simon and Schuster.
 7. *Flamholtz E., Aksenhirli Z.* Organizational Success and Failure: An empirical test of a holistic model. Europe Management J Oxford 2000; 18(5): 115–124.

© М.А. Позднякова, Д.В. Мишагин, 2006 г.

УДК 614.2

Поступила 9.10.2006 г.

М.А. ПОЗДНЯКОВА, Д.В. МИШАГИН

*Нижегородская государственная медицинская академия;
Городская больница №13, Нижний Новгород*

СВЯЗЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМОЙ ОКАЗАНИЯ ПЛАТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

.....

В результате проведенного исследования установлено, что положительный эмоциональный фон является основной причиной обращения за платными медицинскими услугами и служит одним из основных критериев качества предоставляемых услуг, так как психологический компонент качества жизни пациентов — основная причина их обращения за платной медицинской помощью.

.....

.....

As a result of investigation it is established, that a positive emotional background is a main reason of addressing for the paid medical services and is one of the main criteria of the service quality because a psychological component of a life quality of the patients is a main reason of their addressing for a paid medical care.

.....

Качество жизни является интегральным критерием состояния здоровья человека и определяет потребность населения в медицинских услугах, в том числе платных. Однако исследование влияния качества жизни на систему оказания платных медицинских услуг (ПМУ) до последнего времени не проводилось.

Целью нашего исследования являлась оценка качества жизни пациентов в динамике реализации ПМУ.

Материалом исследования были результаты, полученные в ходе проведенного в 2006 г. анкетирования населения, обратившегося за ПМУ, по опроснику оценки качества жизни «SF-36 Health Status Survey» [1, 2].

Опросник «SF-36 Health Status Survey» включает 36 вопросов, которые отражают 8 концепций (шкал) здоровья (см. таблицу). Опрос-

ник обеспечивает количественное определение качества жизни по указанным шкалам. При этом показатели могут колебаться от 0 до 100 баллов. Опрос пациентов, обратившихся за ПМУ, проводился методом интервью на базе консультативно-диагностической поликлиники МЛПУ «Городская больница №13».

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с помощью специальной методики с использованием прикладных программ Microsoft Word.

В результате исследования был затронут вопрос, какой компонент здоровья — физический или психологический — заставляет людей в первую очередь обращаться за медицинской помощью на возмездной основе. При этом оценивался физический компонент здоровья по шкалам: физическое функционирование пациентов

Определение концепции здоровья при использовании опросника «SF-36 Health Status Survey»

Шкала (вид функции)	Состояние пациента	
	«Наихудшие» признаки	«Наилучшие» признаки
1. PF (Physical Functioning) — физическое функционирование	Выраженные ограничения в выполнении любой физической деятельности, включая прием ванны или одевание	Выполнение всех видов физической активности, включая самые тяжелые, без ограничений со стороны здоровья
2. RF (Role Physical) — роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности	Проблемы при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за физических ограничений	Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью
3. BP (Bodily Pain) — физическая боль	Очень сильная и приводящая к выраженным ограничениям боль	Нет боли и ограничений из-за боли
4. GH (General Health) — общее восприятие здоровья	Оценка общего состояния здоровья как плохого и ощущение того, что оно ухудшится	Оценка собственного здоровья как отличного
5. VT (Vitality) — жизнеспособность	Чувствует себя усталым и измученным все время	Чувствует себя бодрым, полным сил и энергии все время
6. SF (Social Functioning) — социальная активность	Выраженные и частые ограничения в выполнении обычной социальной деятельности из-за физических и эмоциональных проблем	Выполнение обычной социальной деятельности без ограничений, связанных с физическими и эмоциональными проблемами
7. RE (Role Emotional) — роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности	Проблемы при выполнении работы или другой повседневной деятельности из-за эмоциональных проблем	Нет проблем с работой или другой повседневной деятельностью
8. MH (Mental Health) — психическое здоровье	Ощущение нервозности и депрессии все время	Ощущение спокойствия, счастья и умиротворения все время

(PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RF); интенсивность физической боли (BP); общее восприятие здоровья (GH), а психологический компонент — по шкалам: жизнеспособность (VT); социальная активность (SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE); психическое здоровье (MH).

Установлено, что чаще всего люди обращаются за платной медицинской помощью, когда в связи с болезнью возникают серьезные проблемы при выполнении работы или другой повседневной деятельности, ухудшается физическое состояние, что ограничивает жизнедеятельность. Кроме того, заболевание оказывает значительное влияние на физический компонент здоровья, что выражается в ограничении выполнения любой физической работы, включая прием ванны или одевание. Несмотря на то, что пациенты чувствуют болезненные ощущения, они в большинстве случаев оценивают свое состояние здоровья как удовлетворительное.

Пациенты, обратившиеся за платной медицинской помощью, также чувствуют проблемы из-за эмоционального состояния и, как правило, ощущают себя усталыми и измученными в течение всего дня. Многие пациенты отмечают огра-

ничения в выполнении обычной социальной деятельности из-за сочетания физических и эмоциональных проблем, что нередко вызывает у них ощущение нервозности и депрессии.

Результаты исследования показывают, что заболевание влияет в первую очередь на психологический компонент здоровья. Пациенты обращаются за платной медицинской помощью прежде всего из-за нарушений в эмоциональном состоянии, которые мешают выполнять повседневную работу или другую повседневную деятельность и вызывают чувство постоянной усталости, что сопровождается значительным ограничением жизнедеятельности.

При этом было отмечено, что положительными моментами, которые не оказывают травмирующего воздействия на нарушенное эмоциональное состояние пациентов, обращающихся за ПМУ, и влияют на рост обращаемости за медицинской помощью на возмездной основе, являются: доступность медицинской помощи и отсутствие очередей, быстрота выполнения услуг, высокая квалификация врачей и среднего медицинского персонала, радушное отношение персонала, обследование на хорошем оборудовании, присутствие в лечении необходимых лекарств. Это, по мнению опрошенных, служит основной

причиной обращения за ПМУ, так как из данных компонентов складывается положительный эмоциональный фон.

Таким образом, положительный эмоциональный фон у пациентов при обращении за ПМУ, не оказывающий травмирующего воздействия на психологический компонент качества жизни, является основной причиной обращения за ПМУ и служит одним из главных критериев качества оказания этих услуг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass; 1993.
2. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual. The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass; 1994.

© Н.А. Кудинова, О.А. Прошина, 2006 г.

УДК 616.15–07

Поступила 5.10.2006 г.

Н.А. КУДИНОВА, О.А. ПРОШИНА

Государственный медицинский университет, Самара

ДИАГНОСТИКА ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ГЕМОСТАЗИОПАТИЙ, ПРОТЕКАЮЩИХ НА ФОНЕ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОМЕРНОГО ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

Комплексный факторный анализ гемостазиологических показателей при геморрагических болезнях с наличием или отсутствием патологии внутренних органов подтвердил ведущую роль нарушений тромбоцитарного звена гемостаза в формировании клинической картины заболевания. Наиболее оптимальными гемостазиологическими тестами для диагностики геморрагических гемостазиопатий на фоне полиморбидной патологии являются: количество, адгезивность и агрегация тромбоцитов, высвобождение 3-го и 4-го факторов пластинок, тромбопластиновая активность, тромбиновое время, потребление протромбина.

A complex factorial analysis of the hemostasiologic values at the hemorrhagic diseases with a presence or absence of the visceral organ pathology has confirmed a leading role of the hemostasis thrombocytic link disturbances in a disease clinical picture forming. The most optimal hemostasiologic tests for a diagnosis of the hemorrhagic hemostasiopathies at the background of a polymorbid pathology are the quality, adhesiveness and aggregation of thrombocytes, liberation of the 3d and 4th factors of the plates, a thromboplate activity, a thrombin time, a prothrombin consumption.

В последние годы отмечается не только рост числа больных гемостазиопатиями, но и одновременно течение их становится более тяжелым, требующим более интенсивного лечения [1, 2]. Особое значение приобретает проблема сочетания нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и заболеваний внутренних органов. Известно, что изменения тромбоцитарного (первичного) звена гемостаза являются причиной кровоточивости у

36–82% больных гемостазиопатиями [3, 4]. С другой стороны, с возрастом увеличивается число диагностируемых заболеваний у одного и того же больного [5]. При этом гемостазиологические расстройства занимают важное место в патогенезе и прогрессировании многих распространенных заболеваний внутренних органов (сердечно-сосудистой системы, легких, желудочно-кишечного тракта, почек и др.) [6–9].

Цель исследования — оптимизация диагностики геморрагических гемостазиопатий, протекающих на фоне распространенных внутренних заболеваний. Были поставлены следующие задачи: провести системный многофакторный анализ морфофункционального состояния системы гемостаза у соответствующих больных и на его основе разработать комплекс наиболее информативных тестов для оценки степени тяжести геморрагических гемостазиопатий в зависимости от наличия сопутствующей патологии внутренних органов.

Материалы и методы. Обследовано 110 больных с тромбоцитарными формами патологии гемостаза в возрасте от 16 до 78 лет (средний возраст — $38,4 \pm 16,2$ года), среди них 37 мужчин (33,6%) и 73 женщины (66,4%). Пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) — 50 человек (45,5%), с тромбоцитопатиями — 60 (54,5%). В каждой из этих групп проводили разделение на две подгруппы. Больных с сочетанием ИТП или тромбоцитопатии с заболеваниями внутренних органов было 60 человек (54,5%), больных с изолированным течением ИТП или тромбоцитопатий — 50 человек (45,5%). В исследование не включались пациенты с инфарктом миокарда до 6 мес, заболеваниями печени, онкологическими заболеваниями, травмами, в том числе операционными, хроническими заболеваниями в фазе обострения и в стадии декомпенсации. Чаще всего гемостазиопатии сочетались с болезнями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек и анемией. У 43,4% больных имелось сочетание от 3 до 5 заболеваний.

Гемостазиологическое исследование выполняли всем больным в динамике (при поступлении и при выписке). Все исследования проведены в плазме, содержащей стандартное количество тромбоцитов — 100×10^9 /л или 200×10^9 /л. Определяли показатели тромбоцитарного, коагуляционного звеньев системы гемостаза, фибринолитической системы крови (всего 15 показателей).

Для решения поставленных задач был проведен многомерный факторный анализ методом главных осей. Выбор количества значимых во всех группах факторов производился по результатам scree-test. Оптимальным для каждой группы признано наличие двух факторов, уровень значения которых выше 2,0, что соответствовало точке излома на каждом из графиков scree-test. Показатели, имеющие наибольшую факторную нагрузку и вносящие максимальный вклад в каждый из выделенных факторов, имели значение коэффициента более 0,7. Корректировка

полученных моделей осуществлялась с применением вращения матрицы по методу «Варимакс нормализованные». Обработка полученных данных проводилась в среде специализированных пакетов «Excel XP» ф. «Microsoft» и системы «Statistica 5.0» ф. «StatSoft» (США).

Результаты и обсуждение. В группе пациентов с изолированным течением ИТП (20 человек; 40%) два фактора описывают 46,0% общей дисперсии. Фактор 1 у пациентов данной группы складывается из показателей агрегационной способности тромбоцитов: агрегация, индуцированная АДФ ($-0,858081$), универсальным индуктором агрегации (УИА) ($-0,869207$), ристомицином ($-0,741123$), и высвобождения 3-го фактора пластинок ($0,808374$) и тромбопластиновой активности ($0,823033$). Фактор 2 характеризует адгезивность тромбоцитов ($0,759279$) и высвобождение 4-го фактора пластинок ($0,719786$).

В основной группе больных ИТП, у которых имеет место сопутствующая патология внутренних органов (30 человек; 60%), два фактора описывают 45,8% общей дисперсии. Первый фактор в данной группе характеризует количество тромбоцитов ($0,739628$), показатели их агрегационной способности: АДФ ($-0,849952$) и ристомицин-агрегацию ($-0,807232$) и тромбопластиновую активность ($0,878979$). Второй фактор характеризует показатель плазменного звена гемостаза — тромбиновое время ($-0,703103$).

В группе пациентов с изолированным течением тромбоцитопатий (30 человек; 50%) два фактора описывают 31,0% общей дисперсии. Фактор 1 характеризует потребление протромбина ($0,760734$), фактор 2 — УИА ($0,719876$) и ристомицин-агрегацию ($0,812615$) тромбоцитов.

В группе больных тромбоцитопатиями, у которых имеет место сопутствующая патология внутренних органов (30 человек; 50%), два фактора описывают 38,8% общей дисперсии. Фактор 1 описывает высвобождение 3-го фактора кровяных пластинок ($0,753397$) и тромбиновое время ($-0,742188$), фактор 2 — адгезивность тромбоцитов ($-0,766045$) и тромбопластиновую активность ($0,732191$).

Результаты многомерного факторного анализа свидетельствуют о том, что среди анализируемых показателей в той или иной мере оказывают влияние на клиническую картину заболевания тромбоцитарные показатели — количество тромбоцитов, их агрегационная и адгезивная способность, высвобождение 3-го и 4-го факторов пластинок; плазменные показатели — потребление протромбина, тромбопластиновая активность и

тромбиновое время. С другой стороны, ни в одной из групп значимую факторную нагрузку не приобрели активированное время рекальцификации (каолиновое время), активированное парциальное тромбопластиновое время, фибринолиз, растворимые фибрин-мономерные комплексы, индекс ретракции кровяного сгустка.

Заключение. Комплексный факторный анализ гемостазиологических показателей при геморрагических болезнях с наличием или отсутствием патологии внутренних органов подтвердил ведущую роль нарушений тромбоцитарного звена гемостаза в формировании клинической картины заболевания. Наиболее оптимальными гемостазиологическими тестами для диагностики геморрагических гемостазиопатий на фоне полиморбидной патологии являются количество тромбоцитов, их адгезивность и агрегация (стимулированная АДФ, универсальным индуктором агрегации, ристомидином), высвобождение 3-го и 4-го факторов пластинок, тромбопластиновая активность, тромбиновое время, потребление протромбина. Предложенный набор гемостазиологических тестов позволит оптимизировать диагностику геморрагических болезней в сочетании с полиморбидной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агеевкова Э.В.* Течение, диагностика и лечение острой и хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у детей. Дис. ... канд. мед. наук. М; 2000.
2. *Кондурицев В.А.* Экологическая гематология: патоморфоз геморрагических заболеваний за последние 50 лет в регионе Среднего Поволжья. Самарский мед журнал 2001; 2: 53–55.
3. *Баркаган Э.С.* Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина; 1988; 528 с.
4. *Дорошенко Л.А.* Диагностика, лечение и диспансеризация детей, страдающих кровоточивостью, в условиях поликлиники. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1989.
5. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Генез полиморбидности. Клинич геронтология 2001; 1–2: 3–5.
6. *Блинова Т.В.* Тромбоцитарно-сосудистый, коагуляционный гемостаз и реологические свойства крови у больных с эрозивно-язвенным поражением желудка и двенадцатиперстной кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1999.
7. *Романова С.Б.* Оптимизация диагностики и лечения бронхиальной астмы с позиций клинической иммунологии и гемостаза. Дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2002.
8. *Зорина Е.В.* Синдром взаимного отягощения в клинике внутренних болезней: ишемическая болезнь сердца в сочетании с посттромбофлебитической болезнью глубоких вен нижних конечностей. Дис. ... канд. мед. наук. Самара; 2003.
9. *Росошанская С.И.* Клиническое значение нарушений гемореологии у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 2005.

Л.Е. ГРОМОВА, О.В. ТАРАСОВА, Г.Н. ДЕГТЕВА, В.В. ЗАШИХИНА
НИИ полярной медицины Северного государственного медицинского университета,
Архангельск

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ПИТАНИЯ ШКОЛЬНИКОВ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Представлены результаты исследований показателей крови школьников до и после использования продуктов питания, обогащенных микроэлементами и витаминами: фтором и железом в сочетании с витамином С. Витаминно-минеральная коррекция рациона питания способствовала улучшению гематологических показателей.

The results of the schoolchildren blood value investigations prior and after the nutrition product use, enriched by the microelements and vitamins: a fluorine and ferrum in combination with a vitamin C, are presented. A use of a vitamin and mineral correction of a nutrition ration favored an improvement of the hematologic values.

Современная концепция оздоровления школьников основана на комплексном подходе к данной проблеме. Широко дискутируются вопросы режима и структуры питания, применения пищевых продуктов, обогащенных витаминами, микроэлементами, пищевыми волокнами и другими природными или идентичными природным биологически активными веществами [1–3]. Представляет интерес проблема применения фортификационных продуктов питания как компонентов профилактического воздействия на организм при адаптации учеников к учебному процессу.

Особую важность приобретает проблема рационального питания детей в регионах Севера, где природно-биогеохимические условия инициируют метаболическую перестройку организма при холодовой адаптации, сопровождающейся существенными изменениями микроэлементного гомеостаза [4]. Использование фтора в коррекционном питании обусловлено его участием во многих обменных процессах организма [5]. Фтор влияет на архитектуру эритроцитов крови и скорость созревания эритроидных клеток на фоне охлаждения, тем самым повышая адаптационные возможности организма [6]. Положительное влияние фтора на кроветворение связано с улучшением усвоения железа, в оптимальных дозах этот

микроэлемент активизирует эритробластический рост, уменьшает абсолютное количество эозинофилов периферической крови [7].

Цель исследования — изучение влияния на показатели гемограммы школьников коррекционного питания с включением в их рацион пищевых продуктов, обогащенных микронутриентами: фтором и железом в сочетании с витамином С.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование 40 детей в возрасте 9–10 лет, учащихся общеобразовательной школы №10 г. Архангельска, до и после трехмесячного коррекционного школьного питания. Рацион питания был дополнен молоком, обогащенным фтором и витамином С, которое дети получали по 1 стакану (200 мл) 3 раза в неделю. В 200 мл молока содержалось 0,5 мг натрия фторида и 30 мг витамина С, что соответствует половине рекомендуемой возрастной суточной потребности [2]. Дополнительно 2 раза в неделю учащиеся получали «Гематоген детский классный» по 50 г, изготовленный ООО «Гемакон» (Москва) по заказу ЗАО «Фармедсервис» (с содержанием железа 12 мг/100 г и витамина С 40 мг/100 г).

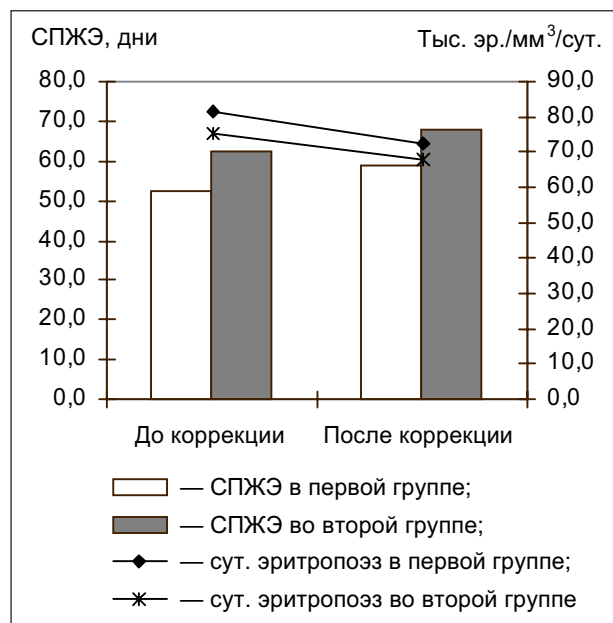
Забор крови осуществляли из пальца для анализа показателей красной и белой крови и из вены для изучения концентрации в крови кальция, фосфат-ионов, железа и общей железосвя-

зывающей способности сыворотки. Определение всех показателей проводилось с использованием стандартных методик.

Полученные результаты исследования подверглись комплексной статистической обработке с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 98, Statistica for Windows, стандартных программ математического обеспечения. Расчет доверительных интервалов полученных значений и оценку достоверности различий между ними проводили по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение. В зависимости от концентрации гемоглобина по результатам первичного забора крови было выделено 2 группы школьников. В первую группу вошло 20 школьников (10 мальчиков и 10 девочек) с уровнем гемоглобина $111,1 \pm 1,7$ г/л, т.е. с признаками анемии; во вторую группу – 20 школьников (11 мальчиков и 9 девочек) с уровнем гемоглобина $125,5 \pm 1,4$ г/л. Отклонения в гемограмме у школьников первой группы этиопатогенетически обусловлены прежде всего несбалансированным питанием, о чем свидетельствовали данные анамнеза.

После проведения коррекционного питания в обеих группах количество эритроцитов в периферической крови и гематокритная величина практически не изменились, а значения концентрации общего гемоглобина и цветового показателя достоверно увеличились: гемоглобина со 118,1 до 123,8 г/л в первой группе и со 125,5 до 130,9 г/л во второй; цветового показателя с 0,795 до 0,882 и с 0,809 до 0,864 в первой и второй группах соответственно. При этом во второй группе



Динамика средней продолжительности жизни эритроцита (СПЖЭ) и суточного эритропоеза

цветовой показатель оказался меньше, чем в первой группе. Это связано с тем, что во второй группе количество эритроцитов несколько снизилось, что объясняется увеличением продолжительности жизни одного эритроцита ($p < 0,05$) и соответственным снижением суточного эритропоеза ($p < 0,01$) (см. рисунок). Такой же характер изменений этих показателей наблюдается и в первой группе. Параллельно отмечается снижение ретикулоцитов в крови в обеих группах.

При рассмотрении характеристик отдельно взятого эритроцита было выявлено достоверное увеличение среднего содержания гемоглобина в

Таблица 1

Изменение показателей белой крови до и после проведения коррекционного питания

Группы	Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Палочко-ядерные, %	Сегментоядерные, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
Первая:							
до проведения	$5,89 \pm 0,39$	$3,45 \pm 0,72$	$0,30 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,26$	$51,9 \pm 3,6$	$36,5 \pm 3,1$	$5,6 \pm 0,7$
после проведения	$5,90 \pm 0,44$	$0,80 \pm 0,35^*$	$3,05 \pm 0,68^{**}$	$1,45 \pm 0,30$	$45,3 \pm 2,7$	$45,0 \pm 2,6$	$4,3 \pm 0,5$
Вторая:							
до проведения	$6,37 \pm 0,39$	$2,67 \pm 0,46$	$0,29 \pm 0,12$	$1,43 \pm 0,24$	$55,2 \pm 2,5$	$32,4 \pm 2,5$	$7,6 \pm 0,9$
после проведения	$5,56 \pm 0,21$	$0,89 \pm 0,23^{++}$	$2,19 \pm 0,41^{+++}$	$1,62 \pm 0,25$	$47,9 \pm 1,9^+$	$40,4 \pm 1,5^{++}$	$6,9 \pm 0,8$

Примечание. Достоверность различий по критерию Стьюдента: между показателями до и после проведения коррекционного питания в первой группе: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; между показателями до и после проведения коррекционного питания во второй группе: + $p < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Изменение концентрации кальция, фосфора, железа и железосвязывающей способности до и после проведения коррекционного питания

Группы	Кальций, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Железосвязывающая способность, мкмоль/л
Первая:				
до проведения	2,35±0,03	1,21±0,05	11,6±0,8	53,7±1,0
после проведения	2,57±0,04*	1,57±0,08*	17,7±1,27*	62,6±1,4*
Вторая:				
до проведения	2,29±0,03	1,17±0,05	12,2±0,8	55,9±1,3
после проведения	2,53±0,05 ⁺⁺	1,44±0,08 ⁺	19,1±1,1 ⁺⁺	63,1±1,3 ⁺⁺
Норма	2,1—2,6	1,09—2,0	7,7—33,0	50—72

Примечание. Достоверность различий по критерию Стьюдента: между показателями до и после проведения коррекционного питания в первой группе: * $p < 0,001$; между показателями до и после проведения коррекционного питания во второй группе: ⁺ $p < 0,01$; ⁺⁺ $p < 0,001$.

отдельно взятом эритроците (с 26,5 до 29,1 нг в первой группе и с 27,0 до 28,8 нг во второй), средней концентрации гемоглобина в отдельно взятом эритроците и показателя среднего насыщения эритроцита гемоглобином при почти неизменном среднем объеме эритроцитов в обеих группах.

Исходные показатели белой крови и их динамика представлены в табл. 1. Обращает внимание достоверное уменьшение уровня эозинофилов, что свидетельствует о снижении аллергических и других аутоиммунных реакций. Достоверное увеличение базофилов и лимфоцитов в крови детей обеих групп можно рассматривать как благоприятный фактор в ситуациях, требующих усиления иммунных реакций в тканях организма.

После коррекционного питания выявлено также достоверное увеличение у детей обеих групп концентрации ионов кальция, фосфат-ионов, ионов железа в сыворотке крови (табл. 2).

Заключение. Результаты проведенного исследования по оптимизации школьного питания свидетельствуют о положительном влиянии коррекционной диеты на показатели гемограммы. Включение в рацион школьного питания учащихся начальных классов молока, обогащенного фтором и витамином С, а также гемового железа привело к следующим изменениям: улучшению кислородтранспортных свойств крови за счет повышения содержания гемоглобина в отдельном эритроците; снижению количества эози-

нофилов, увеличению базофилов и лимфоцитов в лейкоцитарной формуле при неменяющемся уровне лейкоцитов, что, скорее всего, найдет отражение в функциональном состоянии иммунной системы; увеличению концентрации ионов кальция, фосфат-ионов, ионов железа в крови, а также повышению железосвязывающей способности сыворотки. Несомненно, совершенствование технологии производства пищевой продукции, разработка научно обоснованных рационов питания будет способствовать укреплению здоровья детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Трофименко А.В. Обеспеченность витаминами и железом детей школьного возраста: анализ взаимосвязи. *Вопросы питания* 2004; 6: 25—31.
2. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Новосибирск: Сиб. ун-в. изд-во; 2004; 548 с.
3. Гантаров М.М., Первова Ю.В. Влияние структуры питания и окружающей среды на неспецифическую резистентность организма детей и их физическое развитие. *Вопросы питания* 2005;1: 33—36.
4. Громова Л.Е., Дегтева Г.Н., Назаренко Н.А., Зашихина В.В. Функциональные особенности системы эритрона крыс при коррекции минерально-витаминными комплексами в зависимости от действия

- различных факторов. Экология человека 2006; 1: 28–31.
5. Goldstein I., Cerqueira M. et al. Evidence that the superoxide-generating system of human leukocytes is associated with the surface. J Clin Invest 1977; 59: 249–254.
 6. Теддер Ю.Р. Эколого-физиологическая значимость фтора в процессе адаптации организма к холоду. Дис. ... докт. мед. наук. Архангельск; 1992.
 7. Овруцкий Г.Д., Хамитов Х.С. Фтор и иммунобиологическая реактивность организма. Казань: Татарское книжное изд-во; 1976; 112 с.

© В.В. Пушина, 2006 г.
 УДК 613.816:616.8
 Поступила 9.10.2006 г.

В.В. ПУШИНА

Наркологическая больница, Нижний Новгород

ПРОБЛЕМА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ РОДИТЕЛЯМИ И ПОДРОСТКАМИ, БОЛЬНЫМИ АЛКОГОЛИЗМОМ

.....

В результате проведенного исследования установлены дисгармоничные взаимоотношения родителей с сыновьями подросткового возраста, больными алкоголизмом, проявляющиеся во враждебности, недоверчивости, безразличии, непредсказуемости реакций в поведении родителей, игнорировании эмоционального мира сыновей.

.....

.....

As a result of the opinion pull, the disharmonic interrelations between the parents and sons of the adolescent age with alcoholism, manifesting in hostility, distrust, indifference, unpredictiveness of reactions to the parent behavior, ignorance of the emotional world of the sons, are established.

.....

Многие годы значительное внимание в России уделяется алкоголизму как все более обостряющейся и тревожной для общества проблеме. По мнению В.М. Бехтерева: «Алкоголизм — один из злейших факторов, несущий в себе реальную угрозу распада личности. Алкоголизм парализует сферу чувств, снижает нравственные, интеллектуальные и волевые качества человека, подрывает в корне устои личности и является в то же время одной из важнейших причин, приводящих к развитию душевных болезней, вырождению и преступности». Борьба с алкоголизмом включает не только помощь людям, страдающим этим недугом, но и разностороннюю профилактическую работу, направленную на устранение почвы и причин алкоголизации населения [1].

Целью нашего исследования явилось изучение внутрисемейных отношений между родителями и подростками, страдающими алкоголизмом, в связи с задачами психологической коррекции и психопрофилактики.

Основы будущей личности во многом связаны с гармоничным воспитанием ребенка в семье. Так, взаимоотношения в семье, отношение родителей к ребенку могут сформировать у него позитивный взгляд на мир и на самого себя. Те же самые факторы, но с другим психологическим содержанием, способны привести к ущербному развитию потребностей и мотивов, недоверию к окружающим, аддиктивному поведению. Наиболее патогенным оказывается воздействие неадекватного поведения родителей и негармоничного воспитания в подростковом возрасте, когда могут быть заблокированы базовые потребности детей этого периода развития: в автономии, уважении со стороны сверстников и взрослых, самоопределении, достижении потребности в поддержке [2, 3].

Для исследования семейных взаимоотношений испытуемых использовались методики: «Семейная генограмма» (Papp P., 1983; Nikols M., 1984; Richardson R., 1994); «Семейная социограмма» [4]; опросник «Подростки о родителях» [5].

Объект исследования — 40 подростков мужского пола в возрасте 15—17 лет, больных алкоголизмом, являющихся пациентами наркологической больницы Н. Новгорода. Контрольную группу составили 40 подростков того же возраста и пола, ведущих здоровый образ жизни.

Результаты «Семейной генограммы» исследуемых лиц показали, что подростки, больные алкоголизмом, в 2,16 раза чаще, чем здоровые, воспитываются в неполных семьях. Основной причиной этого является развод родителей (он в семьях больных наблюдался в 3,6 раза чаще, чем у здоровых). Во всех семьях подростков основной группы алкоголизм являлся хроническим заболеванием и имел место также во втором и третьем поколениях. В группе здоровых подростков алкоголизм со стороны отца отмечен только в 5% случаев.

Подростки, страдающие алкоголизмом, в отличие от здоровых, имеющих адекватную самооценку, отмечают в 50% случаев низкую самооценку. Значимыми членами семьи для больных подростков являются в 77,5% случаев мать, в 42,5% — отец. Для здоровых подростков в одинаковой степени значимы как матери, так и отцы. В семьях подростков, страдающих алкоголизмом, конфликтные отношения с отцом (37,5%) и матерью (17,5%) выявляются чаще, чем в здоровых семьях. Результаты «Семейной социогаммы» отмечают эгоцентрическую направленность у 25% больных подростков, переживание эмоционального отвержения — у 45%.

При оценке воспитательной практики родителей с помощью опросника «Подростки о родителях» подростки, страдающие алкоголизмом, прежде всего отмечают «враждебность» воспитательных воздействий, т.е. эмоциональное отвержение родителями своего сына, его неприятие, которое более выражено у матерей ($t=7,773$, при $p=0,0001$), чем у отцов ($t=5,342$, при $p=0,0001$).

Следующей особенностью воспитания больных подростков является «непоследовательность», выражающаяся в непредсказуемости реакций родителей на поведение сына, с максимальной амплитудой колебаний у матери ($t=6,299$; $p=0,0001$) в сравнении с отцом ($t=4,043$; $p=0,0001$).

Фактор «директивности» у подростков основной группы проявляется в доминантном стиле общения в большей степени со стороны отца ($t=6,217$; $p=0,0001$), чем матери ($t=5,132$; $p=0,0001$). Это значимо отличается от показателя контрольной группы подростков, которые выделяют этот фактор значительно реже по срав-

нению с остальными показателями как со стороны матери, так и отца.

Так же, как и в остальных случаях, фактор «автономности» родителей по отношению к подростку, т.е. построение взаимоотношений на формальных, лишенных эмоциональности контактах, больными подростками отмечается гораздо чаще, чем здоровыми, как со стороны матери ($t=2,666$; $p=0,009$), так и отца ($t=2,784$; $p=0,007$).

В то же время обращает на себя внимание факт, что «позитивный интерес» по отношению к себе со стороны родителей отмечается в большей мере подростками, страдающими алкоголизмом, чем здоровыми. Возможно, данное обстоятельство можно объяснить тем, что для больных подростков характерно более эмоциональное отношение к своим родителям, так как все факторы ими выделяются в большей мере, чем подростками контрольной группы. Кроме того, лица подросткового возраста основной и контрольной групп в понятие «позитивный интерес» вкладывают разный смысл. Обычно под «позитивным интересом» подросток, ведущий здоровый образ жизни, понимает сверхопеку со стороны родителей. Сыновья, страдающие алкоголизмом, менее требовательны к своим родителям, показатель «позитивного интереса» по отношению к себе они в основном понимают как отсутствие лидерства со стороны родителей, как чрезмерный конформизм, вплоть до тенденции «идти на поводу» у сына.

У подростков контрольной группы наблюдается единая воспитательная практика как со стороны отца, так и со стороны матери. Это проявляется в том, что по всем названным шкалам опросника здоровые подростки показали средний результат с незначительным расхождением баллов между шкалами от 0,05 до 0,17 балла. Обычно все это свидетельствует о гармоничном отношении родителей к сыну. Различия между шкалами подростков, больных алкоголизмом, имеют большие расхождения в показателях отца и матери: от 0,10 до 0,45 балла.

Таким образом, практически по всем факторам, выделенным в опроснике «Подростки о родителях», отмечаются достоверные различия воспитательной практики, принятой в семьях больных и здоровых подростков.

Дисгармоничные взаимоотношения родителей и подростков, проявляющиеся во враждебности, недоверчивости, безразличии, непредсказуемости реакций в поведении родителей, игнорировании эмоционального мира сыновей, присущи большинству семей подростков, больных алкоголизмом.

Результаты исследования дают возможность родителям осознать, как их чувства и позиции могут способствовать аддиктивному поведению их сыновей, а также позволяют оказать консультативную помощь родителям в принятии правильных воспитательных решений. Данные исследования являются основой для психокоррекционной работы с семьями в медико-психологической практике при выборе методов психопрофилактики алкоголизма подросткового возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бехтерев В.М.* Проблемы развития и воспитания личности. Под ред. А.В. Брушлинского и В.А. Коль-

цовой. М: Изд-во «Институт практической психологии», Воронеж: НПО «МОДЭК»; 1997.

2. *Личко А.Е.* Психопатии и акцентуации характера у подростков. Изд. 2-е, доп. и перераб. Л: Медицина; 1983.
3. *Личко А.Е.* Подростковая психиатрия. Руководство для врачей. Изд. 2-е, доп. и перераб. Л: Медицина; 1985; 205 с.
4. *Эйдемиллер Э.Г.* Методы семейной диагностики и психотерапии. Методическое пособие. Серия: «Психодиагностика: педагогу, врачу, психологу». Вып. 1. Под общей ред. Л.И. Вассермана. М: «Фоллиум»; 1996.
5. *Вассерман Л.И., Горьковская И.А., Ромицина Е.Е.* Родители глазами подростка: психологическая диагностика в медико-педагогической практике. Учеб. пособие. СПб: «Речь»; 2004.

© В.А. Сыресин, 2006 г.
УДК 616.9
Поступила 25.10.2006 г.

В.А. СЫРЕСИН

Научно-исследовательский кожно-венерологический институт, Нижний Новгород

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, В ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЕ

.....
Представлены данные, отражающие уровень заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, среди различных контингентов пенитенциарной системы.
.....

.....
The data, reflecting a level of morbidity with infections, sexually transmitted in a penitentiary system, is presented.
.....

Урогенитальные инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), в настоящее время представляют собой одну из наиболее актуальных проблем дерматовенерологии. Особенно важна работа по выявлению, диагностике, лечению и профилактике ИППП среди существующих в настоящее время групп риска. Одной из достаточно многочисленных и недостаточно изученных групп являются лица, находящиеся в местах лишения свободы и составляющие около 1 млн. человек.

Цель исследования — изучить эпидемиологическую ситуацию по урогенитальным ИППП

среди контингента уголовно-исполнительной системы (УИС), а также исследовать социально-эпидемиологические характеристики лиц, прошедших клинико-лабораторное обследование на ИППП.

Материалы и методы. Исследованием было охвачено 318 мужчин, из них: 100 — следственно-арестованных, содержащихся в СИЗО, 100 — осужденных в колонии строгого режима, 80 — подростков осужденных, 38 — ВИЧ-инфицированных осужденных. В СИЗО 50 мужчин и ВИЧ-инфицированные были обследованы бактериоскопически и методом прямого иммуно-

флюоресцентного анализа (ПИФ) для выявления хламидийной инфекции. В воспитательной колонии все осужденные обследованы бактериоскопически, методом ПИФ для выявления хламидий, условно-патогенной флоры; таким же образом обследование было проведено и в колонии строгого режима. Данные анкетного опроса были обработаны с помощью статистической программы Statistica V.6 и NCSS 2006.

Результаты и обсуждение. Установлено, что заболеваемость ИППП среди мужчин, содержащихся в СИЗО, значительно превышает аналогичные показатели среди мужского населения Нижегородской области: гонореей — в 16 раз, хламидиозом — в 20 раз, остроконечными кондиломами — в 11 раз, трихомониазом — в 15 раз.

В колонии строгого режима заболеваемость хламидиозом, остроконечными кондиломами, трихомониазом составила 170,0, 158,0, 150,0 на 100 тыс. человек соответственно, что оказалось ниже, чем в общей популяции: хламидиозом — в 3 раза, остроконечными кондиломами — в 2 раза, трихомониазом — в 1,5 раза.

По-видимому, низкие показатели по заболеваемости наиболее значимыми урогенитальными ИППП среди спецконтингента, находящегося в колонии строгого режима, связаны с длительными сроками пребывания осужденных, отсутствием свиданий, территориальной удаленностью учреждения.

В воспитательной колонии заболеваемость урогенитальными ИППП составила: остроконечными кондиломами — 2652,0, хламидийной инфекцией — 3183,0, трихомониазом — 262,0 на 100 тыс. человек.

Проведенное сравнение полученных показателей с аналогичными по Нижегородской области в соответствующей возрастной группе показало, что заболеваемость среди подростков спецконтингента УИС остроконечными кондилома-

ми, хламидиозом, трихомониазом выше в 36, 27 и 1,4 раза соответственно.

При клинико-лабораторном обследовании ВИЧ-инфицированных заключенных, в прошлом потребителей инъекционных наркотиков, было установлено, что заболеваемость ИППП среди них составляет: хламидиозом — 164,0, остроконечными кондиломами — 588,0 на 100 тыс. человек, что превышает показатели заболеваемости по тем же нозологическим формам среди аналогичной группы мужского населения Нижегородской области (хламидиозом — в 5 раз, остроконечными кондиломами — в 2 раза).

Таким образом, уровень заболеваемости урогенитальными ИППП среди лиц, содержащихся в следственном изоляторе, а также в других учреждениях пенитенциарной системы ГУИН МЮ РФ по Нижегородской области, за исключением исправительно-трудовой колонии УЗ 62/20, значительно выше, чем среди аналогичной группы населения Нижегородской области.

В ходе анкетирования отмечено, что мужчины — представители криминальной среды — характеризуются ранним началом половой жизни. Установлено, что у 57,0% опрошенных сексуальный дебют происходил в 15—17-летнем возрасте, имела место частая смена половых партнеров; многие в прошлом переболели ИППП (18,0% мужчин). Социально-поведенческие характеристики контингента УИС сходны; следует также отметить, что ВИЧ-инфицированные осужденные являются наиболее осведомленными по вопросам профилактики ИППП.

Заключение. Контингент лиц, поступающих в исправительные учреждения, является группой повышенного поведенческого риска, что требует разработки и проведения комплекса мероприятий по первичной профилактике ИППП, адаптированных к условиям пенитенциарной системы и социально-эпидемиологическим особенностям данного контингента.

М.А. БЕГЛЯРОВА, О.Р. ОРЛОВА

Кафедра нервных болезней ФППО ММА им. И.М. Сеченова

ВТОРИЧНЫЙ МИОФАСЦИАЛЬНЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Обследовано 32 пациента, страдающих невралгией тройничного нерва с сопровождением и без сопровождения миофасциального болевого синдрома лица. Выявлены клинические и нейрофизиологические различия и предложены способы лечения.

32 patients with a trigeminal nerve neuralgia, accompanied and not accompanied by a myofascial painful syndrome of a face, are examined. The clinical and neurophysiologic differences are revealed and the methods of treatment are proposed.

По данным ВОЗ, невралгией тройничного нерва (НТН) в мире страдает более 1 млн. человек. Заболеваемость НТН составляет примерно 4,5 на 100000 населения. Есть предположения, что у больных НТН часто наблюдается развитие вторичного миофасциального болевого синдрома лица (МФБСЛ). Однако на настоящий момент информации об этиологии, патогенезе данного заболевания недостаточно.

Нами обследованы 32 пациента — 7 мужчин (21,9%) и 25 женщин (78,1%), страдающих НТН, с целью выявления среди них распространенности вторичного МФБСЛ. Средний возраст обследованных — $59,3 \pm 11,6$ года. Средняя длительность заболевания НТН составила $4,4 \pm 4,0$ года, средний возраст дебюта заболевания — $54,8 \pm 11,2$ года.

Правосторонняя локализация болевого синдрома НТН наблюдалась у 22 пациентов (68,8%), левосторонняя — у 9 (28,1%), двусторонняя — у 1 (3,1%).

У всех обследованных наблюдались пароксизмы острой резкой обжигающей боли, напоминающей «удар электрического тока» или «прострел». Эти боли пациентами оценивались в 6–10 баллов по ВАШ. Кроме пароксизмальной боли у части пациентов (у 18 из 32 обследованных, 56,2%) наблюдалась межприступная боль жгучего, сжимающего, стягивающего характера на ипсилатеральной пароксизмальной боли стороне. Эти боли оценивались пациентами в 3–4 балла.

Клиническая картина, наблюдавшаяся у этих пациентов, соответствовала большим и малым критериям МФБСЛ, предложенным Дж. Тревелл, Д. Симонс (1989). *Большие критерии* включают жалобы на регионарную боль (околоушно-жевательная область), пальпируемый «тугой тяж» в жевательной мышце, участок повышенной чувствительности в пределах этого тяжа, характерный паттерн отраженной боли или чувствительных расстройств, ограничение объема движений нижней челюсти. *Малые критерии* включают воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерных точек, локальное вздрагивание при пальпации или инъекции этих точек, уменьшение боли при растяжении или инъекции мышцы.

Все пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия МФБСЛ. В первую группу было включено 14 человек (43,8%) с НТН, не сопровождающейся МФБСЛ, во вторую группу — 18 человек (56,2%) с НТН, сопровождающейся вторичным МФБСЛ.

При изучении психометрических характеристик выявлено, что у пациентов обеих групп наблюдается высокий уровень депрессии (по Беку). Между группами значимых различий не обнаружено. Эти данные указывают на высокую личностную значимость болевого синдрома лица для всех пациентов.

При электромиографическом (ЭМГ) исследовании у пациентов с НТН, не осложненной

вторичным МФБСЛ, не обнаружено значимых изменений. У пациентов со вторичным МФБСЛ, развившимся на фоне НТН, имелись характерные изменения ЭМГ. У них наблюдалось повышение средней амплитуды биоэлектрической активности (СА БЭА) жевательной и височной мышц на стороне, противоположной боли, в покое и при функциональных нагрузках и снижение СА БЭА на стороне боли при функциональных нагрузках. Вышеуказанные изменения на ЭМГ, по всей видимости, связаны с длительной гипофункцией мышц лица гомолатеральной боли стороны (в связи с односторонним жеванием) на фоне спазмирования и нарушенных трофотропных влияний. Длительная гипофункция мышц пораженной стороны и дистрофические изменения в них приводят с течением времени к нарушению сократительной функции мышц, проявляющемуся снижением СА БЭА при функциональной нагрузке. В то же время функции жевания, глотания, речи практически целиком берут на себя мышцы контралатеральной стороны, что и проявляется их гиперактивацией на ЭМГ.

На основании изученных данных была разработана теория патогенеза вторичного МФБСЛ на фоне НТН. После пароксизмов тригеминальной невралгии в результате сенсомоторного рефлекса возникает спазм жевательной мускулатуры, сопровождающийся выбросом медиаторов воспаления. В результате этого сама спазмированная мышца становится источником дополнительной ноцицептивной импульсации. Увеличение потока ноцицептивной импульсации усиливает активность мотонейронов и способствует усилению спазма мышцы. В то же время в связи с возможностью провокации приступа пациенты активно щадят пораженную сторону при жевании. То есть спастическая активность жевательных мышц появляется на фоне постоянной гипофункции. Такой характер активности является крайне неблагоприятным для мышцы и способствует развитию дегенеративных изменений с образованием типичных мышечных узелков. Стоит учесть, что все эти процессы развиваются на фоне нейротрофических нарушений, связанных с поражением тройничного нерва. Для того, чтобы эти патологические факторы привели к развитию стойкого МФБСЛ, необходимо около двух лет.

Для терапии нами используется суставная шина «MRC» (СШ), как в качестве монотерапии, так и в комплексе с препаратом из группы антидепрессантов — флувоксамином. Комбини-

рованную терапию получали 16 человек (7 — из первой группы, 9 — из второй). Флувоксамин относится к ингибиторам обратного захвата серотонина. Противоболевой эффект этого препарата обусловлен несколькими факторами. Прежде всего редукцией депрессивных явлений, которые, как известно, чаще всего сопровождают болевые феномены; воздействием на экзо- и эндогенные анальгезирующие вещества, в основном на опиоидные пептиды; стимуляцией противоболевых нисходящих (серотонинергических) антиноцицептивных систем мозга. Препарат использовался в дозе 100 мг в сутки в течение 3 мес.

Через 1 мес терапии флувоксамином и СШ в клиническом состоянии пациентов со вторичным МФБСЛ наблюдалось постепенное улучшение — уменьшалась выраженность межприступных болей (у 7 из 9 пациентов боль полностью исчезала, у двоих снижалась до 1–2 баллов по ВАШ), у всех пациентов восстанавливалась функция жевания. Многие пациенты отмечали стойкое улучшение эмоционального состояния, которые они сами связывали не только с уменьшением болевых проявлений. Наблюдалось достоверное снижение уровня депрессии по Беку (с $20,8 \pm 5,6$ до $10,2 \pm 4,3$ балла, $p \leq 0,05$). Особо следует отметить, что у больных со вторичным МФБСЛ также наблюдалось постепенное снижение интенсивности и частоты приступов НТН. При ЭМГ-исследовании по окончании терапии выявлено достоверное ($p \leq 0,05$) частичное восстановление симметричной активности жевательной мускулатуры. Приближение ЭМГ-показателей к нормальным на фоне комбинированной (СШ и флувоксамином) терапии у пациентов со вторичным МФБСЛ говорит о положительном влиянии проведенной терапии на функциональное состояние жевательных мышц. Изменения ЭМГ-показателей коррелировали с изменениями в интенсивности болевой составляющей вторичного МФБСЛ. ЭМГ-изменения регистрировались не ранее чем через 6 мес после начала терапии.

У пациентов с НТН, сопровождающейся вторичным МФБСЛ, на фоне монотерапии СШ клинический эффект был достоверно ниже, чем у пациентов, получавших комплексную терапию (у 6 из 9 больных интенсивность межприступной боли уменьшалась до 1–2 баллов и только у 3 пациентов боли полностью проходили). Менее выраженным было снижение уровня депрессии (с $20,3 \pm 7,9$ до $13,4 \pm 5,6$ балла, $p \leq 0,05$). Различия между уровнями депрессии по окончании тера-

пии у пациентов, принимавших комплексную и монотерапию, были достоверными ($p \leq 0,05$).

У пациентов с НТН, не сопровождающейся МФБСЛ, не наблюдалось значимых изменений в клиническом состоянии на фоне монотерапии СШ. При комплексной терапии с антидепрессантом флувоксамином наблюдалось улучшение психоэмоционального состояния (достоверное снижение уровня депрессии с $19,6 \pm 4,0$ до $15,2 \pm 3,7$ балла по Беку, $p \leq 0,05$).

Таким образом, у всех пациентов с НТН применение флувоксамина в комплексе с СШ при-

водило к терапевтическому эффекту в виде уменьшения уровня депрессии. Этот эффект, на наш взгляд, связан только с применением флувоксамина и применение СШ у пациентов данной группы не оправдано. У пациентов со вторичным МФБСЛ комбинированная терапия СШ и флувоксамином гораздо эффективнее монотерапии. Терапевтический эффект СШ в данной группе связан с перераспределением функциональной активности, нормализацией окклюзионных соотношений и двигательного стереотипа жевательных мышц.

© А.В. Сумина, 2006 г.

УДК 616.12–008.331.1(471)

Поступила 30.11.2006 г.

А.В. СУМИНА

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНАХ РФ ПО ДАННЫМ РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫХ ВЫБОРОК 2002 г.

.....
Проанализированы распространенность артериальной гипертензии в четырех регионах РФ, распределение больных по полу и возрастным группам в каждом регионе, выявлены общие тенденции и различия между регионами.
.....

.....
A prevalence of arterial hypertension in four regions of the Russian Federation, a distribution of the patients according to the sex and age groups in each region are analyzed, the common tendencies and differences between the regions are revealed.
.....

Россия относится к странам с наиболее высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ). По данным научных исследований, 39,2% мужчин и 41,1% женщин имеют повышенный уровень АД, при этом знают о наличии у них заболевания 37,1 и 58,0%, лечатся лишь 21,6 и 45,7%, а лечатся эффективно только 5,7 и 17,5% соответственно [1, 2]. Проведенное исследование «ЭПОХА» в 2001–2002 гг. выявило, что распространенность АГ в Европейской части России составила 39,7%. По данным эпидемиологических исследований, в различных регионах России наблюдались некоторые различия в распространенности АГ, хотя общие тенденции сохранялись. Экономический

ущерб, обусловленный временной или стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертью из-за АГ и связанных с ней осложнений — ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярных болезней — в России только в 1999 г. составил 29,3 млрд. рублей [3–6]. Создание Государственных программ по активному выявлению и лечению больных АГ в Великобритании, ФРГ, Бельгии и США значительно способствовало повышению эффективности терапии больных АГ (до 26–48%) [1]. В России эффективность лечения больных АГ остается на низком уровне. Для решения данной проблемы Правительством РФ принята «Программа по профилактике и лечению АГ в РФ».

Для успешной реализации данной программы необходимы данные о распространенности АГ в каждом регионе.

Цель работы — изучить распространенность АГ в Нижегородской и Кировской областях, Чувашии и Татарстане по данным когортных исследований репрезентативных выборок в 2002 г.

Материалы и методы. Репрезентативные выборки в четырех регионах РФ были созданы пошаговым механическим способом в 2002 г. исходя из общей численности населения данных областей. Общее количество респондентов, включенных в исследование, составило 10640 человек. Объем выборки по Нижегородской области составил 2891 человек, Кировской области — 2093 человека, Чувашии — 3085 и Татарстану — 2535 человек.

Случайным методом рандомизации определяли ЛПУ и терапевтические участки в них. В каждом рандомизированном ЛПУ проводился опрос и обследование 100 семей, в которых принимали участие не менее четырех врачей-исследователей. Каждый из врачей на своем терапевтическом участке обследовал по 25 семей. Несколько исследователей необходимо для того, чтобы избежать систематических ошибок.

Все врачи проходили специальную подготовку по заполнению документации. Карта-вопросник создавалась совместно с НИЦ профилактической медицины МЗ РФ и заполнялась на каждого исследуемого. Фамилия, имя и отчество кодировались в рамках закона о правах пациента в соответствии с Хельсинкской Декларацией от 1964 г. и Пересмотра от 2000 г. Все число семей терапевтического участка было разделено на число 25 для определения «шага», по которому от случайно выбранного адреса одной семьи отсчитывался полученный «шаг» для выявления последующих 24 семей. Полученный список квартир (домов) проверялся по адресному столу (спискам избирателей или паспорту участка) для более точного установления количества прописанных жителей по определенным адресам.

Карты, заполняемые исследователями, включали в себя 136 вопросов: адрес, (фамилия, имя, отчество кодировались по этическим соображениям), дата рождения, возраст, национальность, анамнез и перенесенные болезни, клиническое состояние на момент осмотра, результаты трехкратного измерения АД на обеих руках пациента в положении сидя, принимаемые в данное время лекарственные средства с уточнением доз препаратов.

При создании базы использовалась для ввода данных система Microsoft Access 97. Каждой карте-вопроснику должна была соответствовать своя запись (строка) в базе данных. Оценка результатов исследования с помощью статистических методов, реализованных в специализированных прикладных программных пакетах (BIOSTAT и Statistica 6.0), осуществлялась на IBM-совместимом персональном компьютере.

Результаты и обсуждение. Распространенность АГ в исследуемых популяциях согласно критериям ВОЗ и МОАГ (1999 г.) — уровень систолического АД > 140 мм рт. ст. и / или уровень диастолического АД > 90 мм рт. ст. — составила в Нижегородской области — 42,89% ($p < 0,001$), в Кировской области — 41,09% ($p < 0,001$), в Чувашии — 32,97% ($p < 0,001$), в Татарстане — 32,27% ($p < 0,001$). Распространенность АГ очевидно отличается в разных регионах, наиболее высокое ее значение среди четырех оцениваемых выборок отмечается в Нижегородской области. Эти данные позволяют говорить о том, что каждый четвертый из десяти респондентов Нижегородской области имеет АГ.

Распространенность АГ в Кировской области сравнима с таковой в Нижегородской области и не имеет существенных различий. Распространенность АГ в Чувашии достоверно меньше, чем в Нижегородской области ($p < 0,001$), эта разница составляет порядка 10%. Распространенность АГ в Татарстане — самая низкая, достоверно ниже, чем в других регионах ($p < 0,001$), а разница с Нижегородской областью составляет 10,62%.

Распространенность АГ тесно коррелирует с полом опрошенных жителей исследуемых регионов. Распределение больных АГ по полу в репрезентативных выборках следующее: среди больных АГ мужчины составляют в Нижегородской области — 36,37% ($\pm 1,37$); в Кировской области — 39,07% ($\pm 1,66$); в Чувашии — 39,33% ($\pm 1,53$); в Татарстане — 40,59% ($\pm 1,72$), а женщины — 63,63% ($\pm 1,37$); 63,02% ($\pm 1,65$); 60,67% ($\pm 1,53$); 59,41% ($\pm 1,72$) соответственно.

Среди всех больных АГ преобладают женщины во всех представленных регионах, наибольшее их число — 63,63% отмечено в Нижегородской области. Высокая доля АГ среди женщин всех регионов обусловлена важнейшим фактором — продолжительностью жизни. Для более детальной оценки нами была проанализирована распространенность АГ в различных возрастных группах (см. таблицу).

Так, в Нижегородской области наибольшая распространенность АГ была выявлена у респон-

Распространенность АГ в различных возрастных группах, %

Регион	Возраст, лет								
	10—19	20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	70—79	80—89	90—99
Нижегородская область	1,29±0,32	3,79±0,54	6,61±0,71	22,74±1,19	21,13±1,16	21,53±1,17	18,55±1,10	3,95±0,55	0,40±0,18
Кировская область	0,81±0,31	2,79±0,56	5,00±0,74	19,07±1,34	19,19±1,34	25,93±1,49	21,40±1,40	5,23±0,76	0,58±0,26
Чувашия	1,47±0,38	3,24±0,56	9,73±0,93	20,49±1,28	21,04±1,28	23,70±1,33	16,52±1,16	3,15±0,55	0,20±0,14
Татарстан	0,73±0,30	3,79±0,67	5,75±0,81	19,44±1,38	17,73±1,34	25,92±1,53	22,62±1,46	3,55±0,65	0,49±0,65
p			p ₂ <0,01 p ₄ <0,001 p ₆ <0,01			p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	p ₃ <0,05 p ₄ <0,01 p ₆ <0,01	p ₄ <0,05	

Примечание: p₁ — достоверность различий между показателями Нижегородской и Кировской областей; p₂ — между Нижегородской областью и Чувашией; p₃ — между Нижегородской областью и Татарстаном; p₄ — между Кировской областью и Чувашией; p₅ — между Кировской областью и Татарстаном; p₆ — между Чувашией и Татарстаном.

дентов 40—49-летнего возраста — 22,74%, тогда как в других регионах она не превышала у них показателя 20,9%. Высокий уровень распространенности заболевания, без достоверно значимых различий, отмечен в возрастной группе 50—59 лет во всех анализируемых регионах. Максимальный уровень распространенности АГ приходится на возраст 60—69 лет и отмечается у жителей Кировской области и Татарстана — 25,93, и 25,92% соответственно. Самые высокие значения распространенности АГ среди респондентов 40—49 лет у жителей Нижегородской области на фоне наиболее высокой, по сравнению с другими регионами, общей распространенности АГ свидетельствуют еще и о более раннем начале заболевания АГ в данном регионе.

Проведенный анализ показывает, что наибольшее число больных АГ зарегистрировано в трудоспособном возрасте и составляет четвертую часть от общего числа больных АГ. Особенно показательны в этом смысле данные выборки Нижегородской области, где отмечается четкое «помолодение» данной патологии, являющейся грозным фактором риска в отношении сердечно-сосудистых осложнений, серьезно влияющих на экономический и социальный аспект в масштабах не только субъекта РФ, но и всей страны.

Заключение. Когортные исследования в отдельно взятых субъектах Российской Федерации показывают, насколько высока распространенность АГ, а также выявляют как общие тенден-

ции в распространенности АГ в разных половых и возрастных группах населения, так и региональные особенности, показывая наиболее уязвимые группы населения, в отношении которых работа по информированию, выявлению и лечению должна быть наиболее активной.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Оганов Р.Г.* Успехи и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в 20 веке. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998; 5; 3—9.
2. *Оганов Р.Г.* Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2; 4—9.
3. *Ахметзянова Э.Х.* Вопросы дифференциальной диагностики артериальных гипертензий в структуре классификаций и терминологии. Российский кардиологический журнал 2006; 2: 83—85.
4. *Маколкин В.И.* Микроциркуляция и поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. Кардиология 2006; 2:83—85.
5. *Фомин И.В.* Состояние проблемы артериальной гипертензии у людей трудоспособного возраста в Нижегородской области. РМЖ 2002; 10: 462—465.
6. *Шальнова С.А.* Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профессиональные заболевания и укрепление здоровья 2001; 2: 3—7.

Г.А. БЕРЕЗКИНА, Т.Е. ПОТЕМИНА

Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко;
Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ АЗОСПЕРМИИ

Сравнительное исследование причин развития азооспермии показало, что первое место в целом занимают инфекции, передаваемые преимущественно половым путем. Варикоцеле и крипторхизм также являются частым этиологическим фактором азооспермий. Выявлено более частое обращение пациентов с азооспермией, а также обнаружены более выраженные проявления патоспермии у обследованных из районов с неблагоприятной экологической обстановкой.

Comparative research of the reasons of azoospermism development has shown that in general it is rooted in the infections transmitted mainly in sexual way. Varicocele and cryptorchism are also frequently met etiological factors of azoospermism. In ecologically polluted areas more cases of azoospermism are found, and more demonstrative cases of patospermism are revealed.

Мужское бесплодие является одной из важнейших медико-социальных проблем современности. В настоящее время наблюдается тенденция к ухудшению показателей сперматогенеза, причем, как установили исследования, это касается в первую очередь жителей крупных промышленных стран [1]. Жизнь современного человека проходит в сложных взаимоотношениях среды обитания и общества, под действием техногенных и стрессогенных факторов. На данный момент убедительно доказано, что действие неблагоприятных экологических факторов ведет к серьезным расстройствам половой сферы у женщин [2, 3]. Зависимость нарушений мужской фертильности от негативного воздействия окружающей среды находится в стадии обсуждения.

Цель исследования — выявить причины развития азооспермии для оптимизации алгоритма коррекции расстройств мужской фертильности.

Материалы и методы. На базе Областного центра планирования семьи и репродукции и урологического отделения Клинической больницы им. Семашко выполнено сравнительное исследование причин развития азооспермии у 328 пациентов из Нижнего Новгорода и Нижегородской области. У всех больных собран подробный анамнез, проведено стандартное обследование: микроскопия эякулята, уровень половых и гона-

дотропных гормонов (тестостерон, фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, пролактин), выявление инфекции семявыносящего тракта, УЗИ предстательной железы и органов мошонки, УЗИ сосудов мошонки, исследование кариотипа.

В качестве группы сравнения использовали анамнестические данные и показатели лабораторных исследований 1448 пациентов с мужским бесплодием, но с наличием в семенной жидкости сперматозоидов.

Результаты и обсуждение. Из 328 пациентов с азооспермией 110 мужчин проживали в районах Нижнего Новгорода: в Автозаводском — 39 человек (11,89% от всех пациентов с азооспермией), в Ленинском — 11 (3,35%), в Московском — 12 (3,66%), в Сормовском — 7 (2,13%), в Канавинском — 11 (3,35%), в Нижегородском — 11 (3,35%), в Советском — 12 (3,66%), в Приокском — 7 (2,13%).

218 обследованных проживали в районах Нижегородской области — в Дзержинске — 29 пациентов (8,84%), в Арзамасе — 20 (6,1%), в Балахне — 18 (5,49%), на Бору, в Кстове и Кулебаках — по 12 пациентов (3,66%), в Палово и Выксе — по 9 (2,74%), в Ковернино — 8 (2,44%), в Шахунье — 7 (2,13%).

В группе сравнения большинство пациентов с мужским бесплодием без азооспермии прожи-

вало также в экологически неблагоприятных районах — Автозаводском районе г. Нижнего Новгорода и в городах Дзержинске и Арзамасе Нижегородской области. Так, из Автозаводского района Нижнего Новгорода обратилось 178 пациентов, что составило 12,3% от общего числа мужчин, побывавших на приеме в ОМЦ ПЛА-СиР по поводу отсутствия в семье детей, из Советского — 158 человек (18,96%), из Ленинского района — 96 (6,63%). Из районов Нижегородской области лидировали города: Дзержинск — 157 пациентов (10,85%), Арзамас — 84 (5,8%). Необходимо подчеркнуть, что в данной группе пациентов именно в этих районах отмечался наиболее высокий процент олигоспермии, тератозооспермии и астенозооспермии.

117 из 328 пациентов с азооспермией прошли цитогенетическое обследование. Нормальный кариотип был установлен у 104 мужчин, у 5 обследованных обнаружен синдром Клайнфельтера, у 4 — синдром 46 ХУУ, у 1—46 ХУ с перетяжкой на плече 17-й хромосомы, у 3 — 46 ХУ с инверсией 9-й хромосомы.

Среди причин нарушения фертильности в группе пациентов с азооспермией на первое место вышли инфекции, передаваемые преимущественно половым путем (ИПППП). Они диагностированы у 68 обследованных с азооспермией (20,73%). В группе сравнения ИПППП также лидировали и наблюдались у 17,41% пациентов. 63 мужчины (19,2%) с азооспермией имели в анамнезе детские инфекции, причем 52 из них (15,85%) перенесли эпидемический паротит. Гепатит С зарегистрирован у 10 пациентов (3,05%).

Уреопроstatит диагностирован у 8 пациентов (2,4%), эпидидимит — у 15 (4,57%), причем у 4 — двухсторонний. Орхит установлен у 12 обследованных (3,66%), у 5 из них — двухсторонний. В группе сравнения простатит, орхит и эпидидимит диагностированы в 3,32% случаев.

Варикоцеле выявлено у 36 пациентов с азооспермией (10,98%), причем у 24 (7,2%) — прооперированное. В группе обследованных мужчин с бесплодием без азооспермии варикоцеле было диагностировано в 5,46% случаев.

Крипторхизм при азооспермии определен у 12 пациентов (3,66%), в группе сравнения — у 1,31%. У 21 обследованного с азооспермией имелась в анамнезе операция по поводу грыже-сечения (у 5 из них — двухсторонняя), у 12 (3,66%) — травмы мочеполовых органов, у 7 (2,13%) — удаление яичка в связи с опухолевым процессом; 8 пациентов (2,4%) были проопери-

рованы по поводу водянки яичка, по одному (по 0,3%) — по поводу гипоспадии, перекрута яичка и аденомы гипофиза. Также у 1 пациента была трансплантация яичка, у 1 — черепно-мозговая травма.

Аплазия семявыносящего протока диагностирована у 7 обследованных (2,13%).

При сравнении профессионального статуса обследуемых с азооспермией и группы пациентов с бесплодием при наличии в эякуляте гамет отмечено, что в обоих случаях наиболее часто встречаются 3 профессии: водители, рабочие (слесари и сварщики) и инженерно-технические работники (ИТР). Среди пациентов с азооспермией рабочие составили 39,94%, водители — 16,16%, ИТР — 16,46%. В группе сравнения эти цифры были соответственно равны 14, 18 и 17%.

Таким образом, проведенное сравнительное исследование пациентов с азооспермией и пациентов с мужским бесплодием с присутствием в эякуляте сперматозоидов показало, что на первое место среди этиологических факторов в обоих случаях выходят ИПППП. Варикоцеле при азооспермии наблюдалось в 2 раза чаще, чем у обследованных без азооспермии, крипторхизм — в 2,8 раза чаще. Необходимо отметить, что выявлена определенная тенденция более частого обращения пациентов с проблемами репродукции, а также более выраженные проявления патоспермии у обследованных из районов с неблагоприятной экологической ситуацией, что подтверждает экологозависимость такой патологии, как мужское бесплодие.

Выводы. Подробный анализ этиологических факторов азооспермий позволяет, на наш взгляд, с одной стороны, оптимизировать алгоритм дальнейшего ведения подобных больных с более быстрым выбором вариантов коррекции, применения вспомогательных репродуктивных технологий. С другой стороны, очевидно, что приведенные факты дают возможность разработать меры по профилактике развития тяжелых расстройств сперматогенеза. Выявление групп риска (перенесенный эпидемический паротит, инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, крипторхизм, определенная профессиональная принадлежность, а также место проживания в зонах повышенного техногенного напряжения) может способствовать более раннему обращению в центры вспомогательных репродуктивных технологий и, следовательно, более быстрому решению проблемы и улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000; 1: 6–13.
2. Агаджанян Н.А., Радьш И.В., Краюшкин С.И. Хроноструктура репродуктивной функции. М: КРУК; 1998; 248 с.
3. Корсак В.С., Кирсанов А.А., Попенко Е.В., Игнатьева Т.В., Северова Е.А. Влияние экологии крайнего севера Тюменской области на репродуктивное здоровье женщин. Проблемы репродукции 2000; 2: 40–42.

© Д.В. Сизякин, 2006 г.

УДК 616.69–008.6

Поступила 5.12.2006 г.

Д.В. СИЗЯКИН

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЯКУЛЯТА У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АБДОМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Установлено, что нарушение притока к яичкам артериальной крови приводит к выраженному изменению параметров эякулята, характеризующих состояние сперматогенеза. Выявлена прямая зависимость выраженности изменений показателей эякулята от степени нарушения артериального кровотока, продолжительности этих изменений.

It is established, that violation of the arterial blood flow to testicles results in expressed deviation of ejaculate parameters, indicating the condition of spermatogenesis. It is proved that there is a direct dependence of ejaculate change parameters on the arterial blood flow violation degree and duration.

Анализ исследований за последние годы по изучению возможных причин формирования мужского бесплодия демонстрирует неоднородность во взглядах на эту проблему как среди отечественных, так и среди зарубежных ученых. Существование множества гипотез формирования инфертильности свидетельствует о том, что нет полных подробно объясняющих истинных механизмов, приводящих к бесплодию [1, 2].

Одним из значимых этиологических факторов мужского бесплодия является нарушение тестикулярной гемодинамики [3–5]. Циркуляторная гипоксия приводит к дегенеративным нарушениям сперматогенного эпителия и даже к развитию гипогонадизма [6]. Нарушение гемодинамики яичка достаточно часто влечет за собой атрофию органа — от 54 до 100% случаев [7]. При этом нарушение доставки крови к яичку приводит к перестройке его терминального сосудистого русла с резким снижением сосудисто-ткане-

вой проницаемости и деструкции сперматогенного эпителия [8].

Цель работы — оценить влияние нарушения артериальной гемодинамики в бассейне внутренней подвздошной артерии на состояние сперматогенеза.

Материалы и методы. Исследования эякулята у больных атеросклерозом абдоминального отдела аорты выполнены у 67 человек. По степени выраженности нарушений артериальной гемодинамики в системе внутренней подвздошной артерии пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 39 мужчин с 1-м и 2-м типами поражений сосудов, у которых при доплерографии артериальный кровоток в паховом канале имел капиллярный тип. Во вторую группу вошли 28 больных атеросклерозом абдоминального отдела аорты с 3–5-м типами гемодинамических нарушений. Возраст пациентов в группах был сопоставим и находился в пределах 29–39 лет. Все мужчины состояли в браке и име-

ли детей. Все дети были в возрасте старше 10 лет, следовательно, рождены задолго до проявлений заболевания.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования эякулята у больных атеросклерозом абдоминального отдела аорты и в бассейне внутренних подвздошных артерий выявили нарушения сперматогенеза, которые напрямую зависели от степени изменения кровоснабжения: чем

более выражены нарушения артериального притока, тем более выражены нарушения сперматогенеза у этих пациентов.

У мужчин первой группы отмечены значительные изменения со стороны всех параметров эякулята, особенно со стороны параметров, характеризующих сперматогенез. Из 39 обследованных больных только у 11 человек в анализах эякулята имелись сперматозоиды со слабой под-

Таблица 1

Показатели спермограммы пациентов с атеросклерозом абдоминальной аорты (M±σ)

Показатели	Первая группа (n=11)	Вторая группа (n=25)	p
Объем эякулята, мл	2,1±0,2	3,1±0,3	<0,05
Концентрация сперматозоидов, млн./мл	14,3±2,2	34,1±4,6	<0,001
Общее количество сперматозоидов, млн.	30,0±2,0	105,6±28,1	<0,001
Нормальная подвижность сперматозоидов, %	33,1±3,2	41,3±1,4	<0,001
Слабоподвижные, %	27,1±2,1	38,2±2,1	<0,001
Неподвижные, %	38,9±1,6	20,5±1,0	<0,001
Жизнеспособность, %	15,3±3,3	42,7±2,2	<0,001
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	13,1±3,7	34,3±1,4	<0,001
Сперматозоиды с патологией головки, %	68,3±1,4	47,7±1,7	<0,001
Сперматозоиды с патологией шейки, %	13,2±1,1	10,1±1,0	<0,01
Сперматозоиды с патологией хвоста, %	5,1±1,0	7,3±0,9	<0,05
Юные сперматозоиды, %	1,0±0,2	1,3±0,3	>0,05
Клетки сперматогенеза, %	0,2±0,1	1,0±0,1	<0,05

Таблица 2

Показатели спермограммы пациентов с атеросклерозом абдоминальной аорты в зависимости от длительности заболевания (M±σ)

Показатели	Первая группа (n=19)	Вторая группа (n=15)	p
Объем эякулята, мл	2,7±0,3	3,3±0,6	<0,05
Концентрация сперматозоидов, млн./мл	49,3±3,2	24,1±4,6	<0,01
Общее количество сперматозоидов, млн.	133,11±13,1	79,6±24,3	<0,01
Нормальная подвижность сперматозоидов, %	38,1±3,1	21,3±2,4	<0,01
Слабоподвижные, %	37,1±3,1	48,2±2,1	<0,01
Неподвижные, %	24,9±1,9	30,5±1,0	<0,05
Жизнеспособность, %	45,3±4,3	31,7±3,1	<0,05
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	41,1±3,8	27,3±1,2	<0,001
Сперматозоиды с патологией головки, %	48,3±3,4	57,7±1,7	<0,001
Сперматозоиды с патологией шейки, %	7,8±1,7	10,7±1,2	<0,01
Сперматозоиды с патологией хвоста, %	3,1±0,1	4,3±0,4	>0,05
Юные сперматозоиды, %	1,1±0,2	1,1±0,2	>0,05
Клетки сперматогенеза, %	0,2±0,1	0,9±0,1	>0,05

вижностью и нарушенной морфологией. У остальных 28 человек сперматозоиды в эякуляте не определялись. Во второй группе больных азооспермия выявлена у трех человек, с длительностью заболевания более пяти лет. Изучение характеристики эякулята остальных пациентов этой группы обнаружило резкое нарушение со стороны параметров, характеризующих состояние сперматогенеза, — увеличение количества патологических форм сперматозоидов за счет патологии головки и снижение концентрации сперматозоидов (табл. 1).

Кроме того, при изучении характеристик эякулятов у пациентов, имевших одинаковые гемодинамические нарушения в артериях пахового канала, установлено нарастание изменений показателей эякулята в зависимости от продолжительности заболевания (табл. 2). Больные были разделены на две группы по длительности гемодинамических нарушений в системе внутренних подвздошных артерий. Первую группу составили больные со сроком давности заболевания до года (19 человек), во вторую группу вошли больные с большим сроком давности заболевания (15 больных).

Не выявлено каких-либо значимых отличий в характере нарушений показателей эякулята у пациентов с односторонним нарушением гемодинамики в системе внутренних подвздошных артерий и у пациентов с поражением обеих артерий.

Заключение. Таким образом, нарушение притока к яичкам артериальной крови приводит к выраженному изменению параметров эякулята, характеризующих состояние сперматогенеза. Отмечается прямая зависимость между степенью нарушений артериального кровотока, продолжительностью этих нарушений и

выраженностью изменений показателей эякулята. Не зарегистрировано зависимости нарушений сперматогенеза от гемодинамических изменений в той или иной артерии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sweeney T.E., Rozum J.S., Desjardins C., Gore R.W.* Microvascular pressure distribution in the hamster testis. *Am J Physiol* 1992; 260: H1581.
2. *Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A., Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5510.
3. *Vukovic V., Haugland H.K., Nicklee T., Morrison A.J., Hedley D.W.* Hypoxia-inducible factor-1-alpha is an intrinsic marker for hypoxia in cervical cancer xenografts. *Cancer Res* 2001; 61: 7394.
4. *Turner T.T., Rhoades C.P.* Testicular vascular permeability: the movement of luteinizing hormone from the vascular to the interstitial compartment. *J Androl* 1995; 16: 417.
5. *Williamson R.C.N.* The continuing conundrum of testicular torsion. *Br J Surg* 1985; 72: 509.
6. *Baker L.A., Turner T.T.* Leydig cell function after experimental testicular torsion despite loss of spermatogenesis. *J Androl* 1995; 16: 12.
7. *Голощанов А.М., Свиридов В.Т., Коротченко В.Е.* Неотложная помощь детям с острым нарушением кровообращения яичка и его придатков. В кн.: Специализированная и неотложная помощь в педиатрии. Воронеж; 1982; с. 83—86.
8. *Инаури А.А., Курдованидзе В.Г., Тортоадзе Э.Э.* Об особенностях течения сперматогенеза в условиях нарушения кровообращения в семенниках. В кн.: IX Всесоюзный съезд анатомов, гистологов и эмбриологов: Тез. докл. Минск; 1981; с. 171.

П.Р. ЛАЦПЛЕС

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ НАРКОМАНИИ

Представлены результаты двух опросов, проведенных среди школьников и студентов НижГМА и наркозависимых лиц. Выявлены социальные факторы predispositions к употреблению психоактивных веществ, при ведущем значении факторов микросоциума.

The results of the two opinion pulls among the schoolchildren and students of the Nizhny Novgorod State Medical Academy and the drug-dependent humans are presented. The social factors of a predisposition to the psychoactive substance use at a leading significance of the microsocium factors are revealed.

Общеизвестным является факт широкого распространения наркомании в современном российском обществе. В связи с тем, что наркомания влечет за собой серьезные медицинские, социальные и юридические последствия, а также то, что наркомания наиболее широко распространена в подростковой и молодежной среде, возрастает актуальность данной проблемы в современном российском обществе в целом и на территории Нижегородской области в частности.

Социальные факторы predispositions к употреблению психоактивных веществ вообще и наркотических в частности можно условно разделить на две большие группы: макросоциальные и микросоциальные. К макросоциальным факторам традиционно относят уровень экономического развития общества, факторы урбанизации, доступность наркотических веществ для потенциальных потребителей, моду на употребление наркотических веществ, отношение к наркопотреблению и наркопотребителям общества в целом и отдельных социальных групп. К факторам микросоциума — влияние семьи и ближайшего окружения потенциального наркопотребителя, так как данные группы являются референтными для индивида.

На базе кафедры психиатрии и медицинской психологии НижГМА было проведено исследование школьников старших классов и студентов младших курсов НижГМА. Целью исследования являлось изучение отношения молодежной среды к проблеме наркотизации. В исследовании

приняли участие 254 человека; средний возраст респондентов составил $17,24 \pm 0,19$ года (с доверительной вероятностью 0,95).

В ходе анализа полученных результатов было выяснено, что подавляющее большинство опрошенных (87,5%) считают наркоманию серьезной социальной проблемой и почти у четверти респондентов в ближайшем окружении присутствуют наркозависимые. В то же время 47,64% опрошенных полагают, что существует деление на «легкие» и «тяжелые» наркотики и 6,3% допускают эпизодическое употребление «легких» наркотических веществ, считая, что это не может привести к развитию наркомании. 57,48% опрошенных высказывают нетерпимое, а 8,66% — индифферентное отношение к наркозависимым. 40,95% респондентов не в полной мере представляют социальные и микросоциальные последствия наркотизации, рассматривая ее как относительно приемлемую форму социального функционирования, и 29,3% опрошенных высказываются за легализацию «легких» наркотиков. Интересным фактом является то, что в ближайшем окружении лиц, выступающих за легализацию наркотических препаратов, реже встречаются наркозависимые. В качестве мотива легализации наиболее часто высказывается мнение о том, что в данном случае снизится распространенность заболеваний, связанных с употреблением наркотических препаратов (66,67%) и будет установлен более полный контроль за оборотом наркотических ве-

ществ (58,67%). В ходе исследования было также установлено, что 37,11% респондентов проявляют признаки аддиктивного поведения (употребление алкоголя чаще 2–3 раз в месяц, эпизодическое употребление токсикоманических и наркотических веществ).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в молодежной среде существует своеобразная «наркотическая настороженность», в определенной мере препятствующая распространению наркомании в данной социальной группе. В то же время отмечается дефицит объективной информации по данной проблеме, в связи с чем многие респонденты выступают за легализацию «легких» наркотиков, допускают эпизодическое употребление наркотических веществ и принимают наркоманию как относительно приемлемую форму социального функционирования. Настораживает тот факт, что более трети опрошенных можно отнести к «группе риска» по употреблению психоактивных веществ.

В качестве факторов, влияющих на распространенность зависимости от наркотических препаратов, указываются доступность наркотиков, связанная с удаленностью конкретного населенного пункта от крупных городов, а также факт преваляирования городского населения над сельским (урбанизация). Для исследования влияния данных факторов на распространение наркомании были обработаны методом корреляционного анализа усредненные данные о распространенности наркомании по районам Нижегородской области, данные о численности городского и сельского населения в районах Нижегородской области, а также данные об удаленности районных центров от крупных городов Нижегородской области (Нижний Новгород, Дзержинск, Арзамас). На основании результатов исследования можно сделать вывод о том, что имеется прямая корреляционная зависимость низкой интенсивности между показателями соотношения городского и сельского населения, а также прямая и обратная корреляционная связь низкой интенсивности между показателями удаленности районов от крупных промышленных центров и распространенностью наркомании в районах Нижегородской области, т.е. нельзя достоверно говорить о том, что преваляирование городского населения над сельским (урбанизация) и удаленность районов от крупных промышленных центров являются факторами, влекущими за собой изменение показателей распространенности наркомании.

К микросоциальным факторам, способствующим развитию наркомании, относят семейные

и факторы ближайшего окружения, и их предиспонирующему влиянию посвящено множество современных исследований. На базе кафедры НижГМА было проведено исследование 63 наркозависимых лиц, проходивших стационарное лечение в клиниках Н. Новгорода. После обработки результатов данного исследования оказалось, что превалялирующими стратегиями воспитания детей в родительских семьях наркозависимых являются гиперопека (39,68%), полное подчинение старшим, наказания и запреты (25,40%). Основной стратегией социального развития детей являлось соблюдение требований старших и расчет на их помощь и покровительство (66,67%). 47,62% опрошенных относятся к родителям и старшим по возрасту уважительно, но не подчиненно; 34,92% — пренебрежительно или формально; 14,29% — целиком следуют указаниям родителей и старших по возрасту; 3,17% — к родителям относятся индифферентно.

Также имеют значение взаимоотношения в собственной семье наркозависимых. Подавляющее число респондентов (66,67%) холосты или не были замужем; 17,46% женаты или находятся замужем; 6,35% респондентов женаты (замужем), но живут раздельно; 3,17% — состоят в гражданском браке. По поводу взаимоотношений в собственной семье подавляющее большинство опрошенных, находящихся в браке (в том числе гражданском), указали на доминирование самого респондента (64,71%); 23,53% — на доминирование супруга; 11,76% — заявили о паритетных взаимоотношениях в собственной семье. По поводу отношений в собственной семье 35,3% наркозависимых заявили о доброжелательных взаимоотношениях, 11,76% — о конфликтных взаимоотношениях со всеми членами семьи; подавляющее большинство (52,94%) указали на конфликтные взаимоотношения с отдельными членами семьи.

Таким образом, можно говорить о том, что в семьях наркозависимых чаще встречаются деструктивные стратегии воспитания и социального развития детей, что в дальнейшем ведет к их микросоциальной дезадаптации и может являться в будущем предиктором аддиктивного поведения.

В качестве фактора, предрасполагающего к началу употребления наркотических веществ, можно назвать также доход родительской и собственной семьи наркозависимого. В ходе исследования было установлено, что в подавляющем числе семей родителей наркозависимых среднедушевой доход составляет более 5000 руб. (57,14%); о среднедушевом доходе от 1000 до 1500

руб. заявили 3,18% респондентов. Средний среднедушевой доход в семьях родителей наркозависимых составил $4440,48 \pm 183,72$ руб. Подавляющее большинство опрошенных (69,84%) указали на доход собственной семьи более 4000 и 5000 руб. на человека в месяц. Средний доход составил $4261,90 \pm 209,99$ руб. на человека в месяц.

К социальным факторам predisпозиции к употреблению наркотических веществ относят также уровень образования и социально-профессиональный статус. Среди опрошенных 38,10% имеют среднее общее образование; 46,03% — среднее специальное; 15,87% — высшее. Профессиональный состав респондентов представлен следующим образом: заняты в сфере транспорта — 12,68%; промышленности — 9,52%; бизнеса и финансов — 6,35%; культуры — 3,18%; торговли — 4,76%; в сфере бытового обслуживания — 3,18%; студентами государственных вузов являлись 3,18%; студентами коммерческих вузов — 3,18%; не работают и не учатся 53,97% опрошенных. В соответствии с вышеприведенными данными

можно сделать вывод о том, что, несмотря на достаточно высокий образовательный уровень респондентов (61,90% имеют высшее и среднее специальное образование), подавляющее большинство из них не реализуют своего профессионального потенциала, т.е. либо не работают вообще, либо выполняют достаточно низкоквалифицированную работу. Данный факт можно рассматривать как признак социально-профессиональной дезадаптации, способной являться как причиной, так и следствием наркозависимости.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно заключить, что социальные факторы оказывают влияние на начало употребления наркотических веществ и дальнейшее формирование наркомании при ведущем значении факторов микросоциума. Данный вывод необходимо иметь в виду при создании программ первичной профилактики наркомании с учетом ситуации низкой информированности молодежной среды о последствиях употребления наркотических веществ.

МЕДИЦИНСКИЕ САЙТЫ В ИНТЕРНЕТЕ

MEDICAL SITES IN INTERNET

© С. Ч. Майкопарова, 2006 г.
УДК 618.19—006—07—08
Поступила 19.12.2006 г.

С. Ч. МАЙКОПАРОВА

Адыгейский Республиканский клинический онкодиспансер, Майкоп

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ИНТЕРНЕТЕ

.....
Систематизированы существующие в настоящее время данные по диагностике и лечению рака молочной железы, имеющиеся в Интернете. Указаны адреса сайтов, содержащих информацию о последних достижениях в данной области.
.....

.....
The now existing data on diagnostics and treatment of mamma cancer, available in Internet are systematized. Addresses of the sites containing the information on the last achievements in this area are given.
.....

В настоящее время накоплен большой научный и статистический материал по различным вопросам, касающимся причин возникновения, заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей. Заболеваемость населения России раком молочной железы за последние 15 лет увеличилась более чем в 2 раза и имеет тенденцию к дальнейшему росту. Наиболее часто болеют женщины старше 40 лет. Но в настоящее время рак молочной железы заметно «помолодел»: нередки случаи заболевания 30-летних и даже 20-летних женщин. В связи с этим очевидно, что в последние годы интерес к этой проблеме значительно возрос, а новые методы диагностики и лечения приобретают все большую актуальность. Именно поэтому Интернет как наиболее современный источник информации имеет большое значение как для онкологов, так и для врачей других специальностей.

Начнем с основного онкологического сайта <http://www.rosoncweb.ru/>. На его страницах можно найти информацию о проведении обще-

российских и международных конференций, посвященных проблемам общей онкологии, и в частности рака молочной железы, последние достижения диагностики и лечения в этой области. Статьи находятся в формате PDF.

Прежде чем рассмотреть вопросы диагностики и лечения необходимо упомянуть об эпидемиологии и клинике рака молочной железы. Достаточно полно эта информация представлена на сайте <http://www.breast-cancer.ru/cancer/index.html>.

На сайте <http://www.doktor.ru/onkolog/faq/mammadiagnostic/index> большое внимание уделяется факторам, повышающим риск развития заболевания, и влиянию образа жизни на вероятность развития рака молочной железы. Очень подробно и хорошо иллюстрирована на этом же сайте информация о методике самообследования молочных желез, которая является важным звеном в профилактике и первичной диагностике рака молочной железы. Большой интерес представляет сайт <http://www.resltd.ru/>

rus/literature/semiglazov.htm, где освещаются современные представления о «естественной истории» роста рака молочной железы.

Вопросы онкологии обсуждаются и в ряде журналов широкого профиля. К таким изданиям относится «Русский медицинский журнал» (<http://www.rmj.ru/main.htm>), позиционирующий себя как независимое издание для практикующих врачей. Ряд номеров журнала посвящен проблемам диагностики и современным методам лечения рака молочной железы.

Журнал «Фарматека» (<http://www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=459&mid=1085056555&magid=39&full=1>) освещает последние достижения медицинской науки в области наиболее значимых клинических исследований лекарственных средств, в частности применяемые при раке молочной железы. Почти все номера журнала являются тематическими и посвящены отдельным областям клинической медицины (кардиологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, онкологии и т.д.).

На сайте «Consilium Medicum» (<http://www.consilium-medicum.com/>) расположена подборка журналов, ориентированных на практического врача. Одним из приложений является журнал «Современная онкология» <http://www.consilium-medicum.com/media/onkology/index.shtml>. На страницах этого журнала можно узнать о последних новостях в диагностике и методах лечения рака молочной железы, разработанных и широко внедряемых не только в России, но и в мире.

«Вопросы онкологии» — старейший научно-практический журнал, посвященный проблемам онкологии, основанный в 1955 г. Издание является одним из самых авторитетных не только в России и странах СНГ, но и в мире. Практически с момента основания и до настоящего времени материалы индексируются ведущими библиографическими системами — Medline, Excerpta Medica, Current Contents, Index Medicus, Science Citation Index и др. В он-лайн-версии (<http://www.voprosy-oncologii.ru/2004/index.html>) доступны содержание номеров и аннотации на русском и английском языках. Некоторые статьи (лекции, статистика, история онкологии, обзоры) представлены в полном виде и посвящены проблемам рака молочной железы, в частности лекарственному лечению.

Достижения в области биохимии и молекулярной биологии последних лет позволили исследователям и клиницистам использовать некоторые биологически значимые показатели,

которые могут помочь в прогнозе раннего рака молочной железы и в выборе адъювантной терапии при местно-распространенном процессе. К ним относятся клеточные или тканевые маркеры, определяемые непосредственно в опухолевой ткани, в отличие от классических опухолевых маркеров, выявляемых в сыворотке крови и являющихся важным подспорьем диагностики некоторых типов опухолей, мониторинга за эффективностью лечения и раннего выявления рецидивов заболевания. Информацию об этом можно получить на сайте http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litdobr_v5.htm#.

Ранняя диагностика рака молочной железы в современной медицине является одной из актуальных проблем. Специалисты отмечают, что «клинически раннее» выявление опухоли с биологической точки зрения считается «поздним». Скрининг с целью раннего выявления рака молочной железы, проводимый по общепринятой методике через 12—24 мес между турами, не может гарантированно обнаружить опухоли с бурным ростом, которые составляют 1/4 всех раков. Поэтому целесообразно стандартный скрининг (с интервалами 12—24 мес) дополнить другими неинвазивными методами обследования. Появившийся в последнее время метод микроволновой радиотермометрии (http://cancer.resltd.ru/literature/cancer_y.htm) основан на измерении интенсивности собственного электромагнитного излучения внутренних тканей пациента в диапазоне сверхвысоких частот, которая пропорциональна температуре тканей. Изменение температуры (температурная аномалия) может быть, в частности, вызвано усиленным метаболизмом раковых клеток, на чем и основана ранняя диагностика рака молочной железы. Информация об этом методе также указана по адресу http://www.unionclinic.ru/rtm_add.php.

На сайте http://www.medical.philips.com/ru/news/content/file_1116.html можно найти информацию о принципиально новом методе диагностики — оптической визуализации. Это развивающаяся технология формирования изображения, предполагающая потенциально новый подход в области профилактики и лечения рака молочной железы.

Среди отечественных разработок особо следует отметить такой метод, как цветовую трехмерную термометрию молочной железы, разработанную академиком РАМТН Л.М. Ключиком. Суть метода заключается в построении объемного распределения температуры в молочной железе, на основании которого можно выявить злокаче-

ственные опухоли на самых ранних стадиях развития (http://www.medvedev.ru/termo_t.php).

Основным методом лечения рака молочной железы является комплексное лечение. Данный подход предполагает использование оперативного вмешательства (чаще всего это удаление всей молочной железы, или мастэктомия), применение химиотерапии, гормонотерапии и лучевой терапии. При ранних стадиях рака возможна только операция. По адресу <http://www.jowd.ru/archive/2000-02/03.shtml> можно найти статью об этапах совершенствования и современных принципах хирургического лечения. Чтобы улучшить качество жизни пациентов после операции, зачастую необходимо восстановление первоначально внешнего облика. В связи с чем операции по реконструкции молочной железы после мастэктомии приобретают все большую актуальность (http://oncology.eurodoctor.ru/breast_cancer/mammary_reconstruction/).

При больших опухолях и/или наличии метастазов в регионарных лимфоузлах (в основном в подмышечной впадине) одной операцией не обойтись. Необходимо проведение лучевой и химиотерапии. Выбор метода лечения определяется многими факторами — строением опухоли, темпом ее роста, возрастом больной, функцией яичников и др. В последнее время отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующих излучений в лечении больных раком молочных желез. Это обусловлено широким распространением более щадящих оперативных вмешательств в виде радикальных резекций при ранних стадиях опухолевого роста, а также разработкой широкого спектра методик облучения вплоть до радикальных программ (<http://www.netoncology.ru/view.php?id=1012>).

В лечении рака молочной железы широкое применение нашла химиотерапия, преимущества которой заключаются в местном и общем воздействии на опухолевые клетки. В зависимости от тактического назначения принято различать неоадьювантную, адьювантную, паллиативную и симптоматическую химиотерапию рака молочной железы. Лекарственный метод лечения как наиболее перспективный широко освещен в Ин-

тернете. К вышеперечисленным сайтам хотелось бы добавить адреса сайтов, на страницах которых можно более подробно ознакомиться с новостями в этой области: <http://www.medicusamicus.com/index.php?umonth=2&action=159-2-37-41h>; <http://www.nedug.ru/lib/lit/oncol/03jan2/27/onco.htm>; http://www.mosmedclinic.ru/conf_library/2004/16/908).

Рак молочной железы относится к гормонозависимым опухолям и, соответственно, гормонотерапия является одним из важнейших методов лечения этого заболевания. Принцип гормонотерапии рака молочной железы направлен на подавление выработки эстрогенов, которым придается одно из решающих значений в возникновении, росте и метастазировании рака молочной железы. Наличие рецепторов эстрогенов и/или прогестерона в опухоли является важнейшим фактором предсказания чувствительности опухоли к гормональной терапии, в то время как отсутствие их свидетельствует о более высокой чувствительности опухоли к химиотерапии (<http://medi.ru/doc/092002.htm>; http://terramedica.spb.ru/2_2001/semiglazov.htm; <http://www.aorta.ru/mammologie/350002.shtml>; <http://www.pror.ru/articles/30.doc>).

В последние годы благодаря достижениям в области молекулярной онкологии удалось расшифровать некоторые механизмы канцерогенеза и определить признаки злокачественного фенотипа: самодостаточность в отношении ростовых сигналов, нечувствительность к рост-ингибиторным сигналам, уклонение от запрограммированной клеточной смерти (апоптоза), неограниченность репликативного потенциала, ангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование. Появление этих данных явилось стимулом для поиска принципиально новых методов терапии, точечным, прицельным образом воздействующих на ключевые звенья патогенетической цепи неопластического процесса и получивших в связи с этим общее название «таргетная терапия» (от англ. target — цель, мишень). Большую информацию по данному виду терапии можно получить на сайте <http://www.m-l.com.ua/issues.php?aid=713>.

© Б.А. Королев, 2007 г.
УДК 616.12—089(092)
Поступила 9.11.2006 г.

Б.А. КОРОЛЕВ

Государственная медицинская академия, Нижний Новгород

**КАРДИОХИРУРГИЯ В Н. НОВГОРОДЕ
В 1930—1940 гг.
(БАБУШКИНСКАЯ БОЛЬНИЦА)**

Пятидесятые годы XX столетия — это период, когда на базе Городской клинической больницы №5 начинает активно развиваться кардиохирургия в Н. Новгороде.

В 1952 г. мною была выполнена первая операция при сдавливающем перикардите, 4 января 1955 г. — первая митральная пальцевая комиссуротомия при митральном стенозе, а 6 ноября того же года — первая операция при врожденном пороке сердца — открытом артериальном протоке. Моими первыми помощниками были молодые энергичные врачи. Это хирурги С.С. Добротин, В.В. Каров, И.К. Охотин, врач-рентгенолог И.Б. Дынник, анестезиолог Т.Ф. Шварц и другие. Однако самые первые операции на сердце в Н. Новгороде были сделаны значительно раньше. Об этом были лишь единичные сообщения и касались они различных ранений сердца.

Так, еще в 1925 г. профессор В.М. Святухин на научном обществе нижегородских врачей продемонстрировал больного, которому он сделал операцию — извлечение осколка снаряда из легкого и околосердечной сумки. Больной получил ранение в 1920 г., после чего его стали беспокоить приступы стенокардии. Приступы были настолько тяжелыми и частыми, что он не мог работать. На операции обнаружено, что осколок прошел через всю толщу легкого к средней доле сзади наперед, застряв у сердечной вырезки. Большая часть осколка внедрилась в легкое, меньшая была спаяна с перикардом, входя в его толщу. Выяв-

лены большие сращения между легким и перикардом, между легким и грудной клеткой. После операции состояние и самочувствие больного были хорошими.

Самые большие практические и научные исследования проводились в первой советской городской больнице Сталинского района нашего города (она же Бабушкинская больница) начиная с 30-х годов XX столетия.

Эта больница была открыта в 1886 г. и стала первой больницей в заречной части города. Д.Н. Бабушкин — местный купец, пивовар, предоставил в собственность городу свое крепостное место с постройками и пожертвовал деньги на строительство и содержание больницы. Заметный вклад в работе больницы оставил Нифонт Иванович Долгополов, который работал там с 1897 г. хирургом и старшим врачом. Помимо работы в больнице он принимал активное участие в становлении медицинского дела в Н. Новгороде, боролся за улучшение санитарного состояния города, вместе с А.М. Горьким занимался благотворительной деятельностью для детей. В квартире Долгополова собирались передовые люди того времени — М. Горький, В. Короленко, С. Мицкевич, В. Золотницкий и другие. Там можно было встретить революционно настроенную молодежь, находящуюся под надзором полиции. В период 1904—1905 гг. во время баррикадных боев в Канавино врачи именно этой больницы оказывали помощь раненым и в дальнейшем помога-

ли скрываться от преследования охраны. Сам Н. Долгополов за революционную деятельность был арестован и в 1906 г. выслан в Астрахань без права работать. Только после Великой Октябрьской революции он был приглашен работать на хирургическую кафедру Астраханского медицинского института. Умер Н.И. Долгополов в 1922 г., его тело было захоронено в Москве на Ново-Девичьем кладбище. В Нижнем Новгороде его именем стала называться улица, а саму больницу стали называть не Бабушкинской, а Долгополовской. Затем она стала больницей №1, а далее — больницей №6. В этом году больнице исполнилось бы 120 лет.

Почему я так подробно пишу об этой больнице? Вспоминая ее, следует сказать, что именно она дала первый толчок тому, что я стал заниматься хирургией сердца. Больница располагалась недалеко от Канавинского рынка, где часто бывали драки, ссоры, которые зачастую заканчивались травмами, увечьями, в том числе и ранениями сердца. Травмированные или сами бежали в больницу или их доставляли даже в те дни, когда больница и не дежурила по экстренной хирургии. Я познакомился с этой больницей в студенческие годы, когда будучи студентом III курса в ней проводил все свободное время. Давал наркозы, помогал в операциях, а потом стал самостоятельно оперировать. Здесь я и увидел первых больных с ранениями сердца. Моим учителем хирургии в этой больнице был Виктор Маркович Дурмашкин — замечательный хирург, отличный диагност, великолепный анатом и необыкновенный человек. Он в больнице заведовал хирургическим отделением, каждую субботу дежурил, а параллельно работал на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии. Виктор Маркович жил рядом с больницей, поэтому его вызывали на помощь в любое время суток.

Именно Виктор Маркович Дурмашкин да хирург Сергей Иванович Кузнецов, он же главный врач больницы, стали оперировать больных с ранениями сердца и изучать эту проблему. Я как студент, а затем как практический врач этой больницы на протяжении многих лет видел этих больных, участвовал в операциях и даже однажды в отсутствие В.М. Дурмашкина впервые зашил рану сердца. Кроме этого, на кафедре оперативной хирургии я помогал Виктору Марковичу в экспериментальной работе. Под наркозом собакам делали ранение сердца. Оперируя их, изучали доступ, ушивание раны, а, главное, показания к переливанию крови при

ранении сердца. Через несколько дней после операции этих собачек благополучно отпускали на улицу.

Постепенно количество больных с ранениями сердца в больнице стало достаточным, чтобы подвести итоги этой работы.

С.И. Кузнецов стал работать над кандидатской диссертацией, которую защитил в 1940 г. С 1930 по 1939 гг. в больнице наблюдалось 19 больных. Кроме того, он включил в разработку 7 случаев ранения сердца из других больниц города. Из 26 исследуемых больных 24 были с ранением сердца и двое — с ранением перикарда.

По количеству случаев материал был вторым в стране, уступал лишь Обуховской больнице в городе Ленинграде.

Работа, проведенная С.И. Кузнецовым, была интересна и позволила уже в те годы сделать определенные выводы для практической хирургии. Во-первых, он отметил, что ранение сердца не является столь редкой патологией, как об этом думали раньше. Этот вывод он подкрепил, проведя сравнительный анализ поступающих больных с ранениями различных внутренних органов за два года. Как правило, ранения сердца были у молодых людей. Возраст наблюдаемых больных колебался от 12 до 45 лет, однако большинство (19 человек) было от 16 до 27 лет. Больные с ранениями сердца относились к разряду тяжелых. Они испытывали беспокойство, чувство страха, боли в сердце, у большинства было нарушено сознание.

С.И. Кузнецов считал, что диагностика ранения сердца не так трудна, но требует внимательного осмотра больного. Как правило, на осмотр нужно не более того времени, в течение которого идет подготовка к операции. Он подчеркивал, что при осмотре должно учитываться типичное местоположение раны в области сердца, особенно с обильным кровотечением из нее, обязательны определение изменений границ перкуторного звука сердца, выслушивание глухих тонов сердца в случае их присутствия, установление наличия частого, малого пульса и других сопутствующих симптомов.

Все эти простые исследования часто недооцениваются врачом, он теряет, когда видит больного с ранением грудной клетки в области сердца, да еще с выраженным кровотечением. Но если даже из раны нет кровотечения, но состояние тяжелое, сопровождается спутанностью сознания или его отсутствием, следует всегда помнить о возможности развития тампонады сердца. Последняя при ранениях сердца встречается

часто. По данным автора, она диагностирована у 19 из 26 больных.

Среди наблюдаемых С.И. Кузнецовым больных было два случая, когда диагноз ранения сердца не был даже заподозрен. Считаю целесообразным привести истории этих больных.

Больной 16 лет доставлен в больницу с множественными ножевыми ранениями грудной клетки и головы в бессознательном состоянии через час после ранения. Был резко обескровлен, зрачки сужены, пульс — нитевидный. На голове кожная рана 4 см. На наружной стороне левого плеча, на спине — поверхностные раны. В левой подмышечной области между 6-м и 7-м ребрами — глубокая рана до 2 см в длину, проникающая в грудную полость. В этой ране была ушита плевра и последующие слои. Перелито 300 мл крови. Улучшения не было и через 14 ч больной умер.

Вскрытие показало: смерть наступила от колото-режущего повреждения сердца и резкого обескровливания всего организма. Рана проникала в грудную полость, идя от нижнего кожного повреждения между 6-м и 7-м ребрами, и по средней подмышечной линии через верхнюю часть нижней доли левого легкого выходила на середину верхней доли левого легкого, нарушала полость мышечной стенки левого желудочка ниже левого ушка, проходила через межжелудочковую перегородку в правый желудочек, нарушая полость его мышцы. Перикард в этом участке не поврежден. Видно кровоизлияние под эпикард 4,3x1,5 см, идущее от венозной борозды книзу на 0,5 см. Направление раневого канала проникающего повреждения — снизу вверх и направо по фронтальной линии. Длина канала — 10 см. Все повреждения нанесены колото-режущим оружием длиной не меньше 9—10 см.

Повреждение, проникающее в грудную клетку с нарушением мышцы сердца, абсолютно смертельно. Этот случай поучителен тем, что отдаление наружной раны от «опасной зоны» сердца отвлекло хирурга от мысли о ранении сердца, в истории болезни даже не указано обследование сердца: границы, тоны. Интересно, что у больного не было тампонады, не было и симптомов, так как перикард не был ранен. Диагностика ранения сердца была бы трудной, даже если бы оно было заподозрено. Именно тяжелая травма сердца и привела к смерти.

И еще один случай.

Больной — мужчина 45 лет, плотник по специальности, шел со своим сыном 7 лет и нес на левом плече тяжелый мешок. Внезапно почувствовал боль в сердце. Боль стала такой сильной, что он остановился и лег на землю. В этом положении и застал его врач

скорой помощи. Доставленный в больницу, мужчина лежал на правом боку, при любом движении появлялась сильная боль в сердце. Кожа была бледной с резкой синюшностью. Пульс — едва уловим. Через 30 мин состояние ухудшилось, пульс исчез. При нарастающей сердечной недостаточности больной умер. Диагноз оставался неясным. При вскрытии на передней поверхности сердца поперечно к передней коронарной артерии обнаружена обычная швейная иголка длиной 7 см. Больной умер от тампонады сердца кровью, излившейся из разорванной иголкой небольшой веточки коронарной артерии. Диагноз ранения сердца поставить было трудно, так как внешних признаков проникновения иголки не было. Иголлка могла проникнуть из одежды от давления тяжелого груза. На вскрытии ход иголки был обнаружен, он был изнутри наружу.

Эти случаи очень поучительны для практического врача.

Накопленный опыт операций у больных с ранением сердца позволил Сергею Ивановичу выработать определенную тактику и рекомендовать практические советы при проведении операции.

Он, во-первых, рекомендовал обработку операционного поля у таких больных проводить тщательно. «Пренебрежение этим — большая ошибка», — писал он. Автор использовал тщательное очищение кожи эфиром, затем обеззараживание спиртом и далее обработку йодом.

Обнажение сердца, по его мнению, выгоднее производить лоскутным способом. Он предупреждал, что хирург всегда сталкивается с большим количеством крови, которая заливают операционное поле и создает трудность прежде всего в нахождении раны. Он советует указательным пальцем левой руки нащупать рану, постараться закрыть ее пальцем, уменьшить или остановить кровотечение, а правой рукой накладывать швы. При наложении швов на рану сердца не захватывать мышцу далеко от края раны, швы завязывать осторожно, нежно, не торопясь, чтобы швы не прорезались. Чтобы швы не развязались, не следует нитки срезать коротко.

Все движения с сердцем должны быть нежными, мягкими, так как вытягивание сердца из раны, резкие движения могут привести к остановке сердца.

Особые рекомендации касались иглы, которой зашивали рану сердца. По своей форме она должна быть круглая, крутая, толстая. Подобная иголлка хранилась в приемном покое в указанном

постоянном месте. Обязательным считалось переливание крови на операционном столе, но после ушивания раны.

Больные, перенесшие подобные операции, в дальнейшем оставались трудоспособны, но в больницу они должны доставляться как можно раньше, не позже часа после ранения.

Из 26 больных, представленных в диссертации, без операции умерло 12, во время операции — 6 человек, у 8 после операции было выздоровление.

В диссертации приведены все случаи наблюдаемых больных, детально разобраны все ошибки, допущенные врачами при ведении этих больных.

Диссертация в те годы представляла особый интерес, имела большое практическое значение. Она явилась первым научным исследованием в нашем городе по вопросам ранения сердца и эстафетной палочкой для освоения более сложных операций на сердце в нашей клинике.

25–27 октября 2006 г. в Н. Новгороде состоялся VII Всероссийский съезд инфекционистов.

В нем приняли участие ведущие российские ученые – более 100 специалистов-гепатологов и инфекционистов из различных научных центров. Было заслушано более 80 докладов по вопросам современной диагностики и перспективным методам лечения инфекционных заболеваний, в том числе таких социально значимых инфекций, как гепатиты В и С, а также о противовирусном лечении сезонного гриппа.

За время работы съезда участники познакомились с последними достижениями своих коллег в области диагностики и терапии многих инфекционных заболеваний. В конце каждого пленарного заседания проходили интересные дискуссии. Диапазон тем был очень широк, однако большое количество докладов было посвящено различным аспектам проблемы вирусных гепатитов и сезонного гриппа, поскольку эти вопросы являются на сегодняшний день одними из наиболее значимых из-за постоянно растущего числа заболевших ими и возможных тяжелых осложнений, снижающих качество жизни больных.

Желающие имели возможность взять интервью у выступавших и задать напрямую интересующие вопросы. В фойе на проводимой во время съезда выставке «Новое в диагностике и профилактике инфекционных болезней» гости и делегаты съезда могли познакомиться с инновационной продукцией фармацевтических компаний.

Помимо пленарных заседаний и совещаний программа съезда включала ряд научных симпозиумов, организованных крупными компаниями-производителями медицинских препаратов для диагностики и лечения инфекционной патологии. Большое внимание участников съезда привлек симпозиум, организованный представительством швейцарской фармацевтической компании «Ф. Хоффманн–Ля Рош Лтд.».

Темой симпозиума стало обсуждение новых технологий в диагностике и лечении инфекционных заболеваний, возможностей по выявлению и лечению сезонного гриппа и вирусных гепатитов, международных рекомендаций в этой области, а также опыт применения препаратов компании в терапии гепатитов В и С.

Торжественное открытие провели председатели симпозиума М.И. Михайлов, д.м.н., директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН (Москва) и Ю.В. Лобзин, д.м.н., член-корреспондент РАМН, зам. нач. Военно-медицинской академии, зав. кафедрой инфекционных болезней (Санкт-Петербург).

С докладом на одну из актуальных тем «Грипп: противовирусная терапия и профилактика» выступил Ю.В. Лобзин. В докладе рассматривались такие вопросы, как особенности вирусов гриппа (их постоянные мутации и появления новых характеристик), диагностика, профилактика и самые последние методы лечения этого заболевания. Особое внимание было уделено новому лекарственному препарату – тамифлю, как препарату с универсальным противовирусным

механизмом действия, который в отличие от других действует как против вируса гриппа А, так и гриппа В. Этот препарат имеет подтвержденную во всем мире клиническую эффективность: около 40 млн. пациентов прошли успешный курс лечения с его помощью.

О последних методах лечения и о том, какие современные средства используются при борьбе с гепатитом В, рассказала в своем докладе «Хронический гепатит В. Тактика лечения — вопросы и ответы» Н.П. Блохина, д.м.н., профессор, руководитель Консультативно-диагностического гепатологического центра при КИБ №1 (Москва).

Тема «Противовирусная терапия гепатита С у пациентов с коинфекцией ВИЧ» была затронута С.Л. Максимовым, к.м.н., доцентом кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМ СУ (Москва). В докладе были рассмотрены такие важные вопросы, как пути заражения гепатитом, профилактика этого заболевания, современные методы лечения.

«Современные подходы к терапии ВИЧ-инфекции: решение проблемы резистентности» — это тема выступления А.В. Кравченко, д.м.н., ведущего научного сотрудника Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (Москва).

«Цитомегаловирусная инфекция — диагностика и лечение» стала темой доклада В.И. Шахгильдяна, к.м.н., старшего научного сотрудника Федерального научно-методологического центра по профилактике и борьбе со СПИДом (Москва).

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В «Нижегородском медицинском журнале» №5, 2006 г. 3-й абзац сверху во второй колонке на с. 97 следует читать следующим образом:

Если попытаться схематически отобразить степень сродства различных рецепторов к трем основным натрийуретическим пептидам, то это будет выглядеть следующим образом: НПР_A связывается преимущественно с ПНП, в меньшей степени — с МНП и еще в меньшей степени — с СНП, в то время как НПР_B связывается в большей степени с СНП и в меньшей степени с ПНП и МНП. НПР_C обладает меньшей «дискриминацией» в отношении НП и связывается в большей степени с ПНП и в меньшей степени с СНП и МНП [28, 29].