

Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Июль-август 2010 **4** (64)

Учредители:

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Научно-исследовательский Институт медицинских проблем Севера СО РАМН

Главный редактор

д.м.н., профессор И.П. Артюхов

Зам. главного редактора:

д.м.н., профессор М.М. Петрова
д.м.н., профессор Л.М. Куртасова

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели в области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В.М. Крутовский, П.И. Можаров, Р.К. Пикок, П.Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

С июля 2007 года журнал «Сибирское медицинское обозрение» включен в «Перечень изданий ВАК на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук».

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-12037 от 11 марта 2002 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел. (391) 220-11-73, факс (391) 223-78-35
E-mail: rector@krsk.info, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043;
Почта России: годовой — 82941, полугодовой — 60677.

Допечатная подготовка ООО «Издательский дом «Новый Енисей»

Тел.(391) 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Тел/факс (391) 235-04-89

Подписано в печать 02.07.10 г. Формат 60+84/8, п.л. 9,5.

Печать офсетная. Заказ № 1919. Тираж 1000 экз.

Фотография на 1-ой стр. обложки А.В. Мищенко.

Редакционная коллегия:

В.В. Алямовский д.м.н., профессор
Ю.С. Винник д.м.н., профессор
М.Ю. Галактионова д.м.н., доцент
А.И. Грицан д.м.н., профессор
Н.А. Горбач д.м.н., профессор
И.В. Демко д.м.н., доцент
Н.А. Ильенкова д.м.н., профессор
В.И. Кудашов д.ф.н., профессор
В.Т. Манчук член-корр. РАМН
Н.Н. Медведева д.м.н., доцент
Л.А. Михайлова д.б.н., профессор
О.М. Новиков д.м.н., профессор
С.В. Прокопенко д.м.н., профессор
В.И. Прохоренков д.м.н., профессор
А.Б. Салмина д.м.н., профессор
П.А. Самотесов д.м.н., профессор
В.А. Шульман д.м.н., профессор
А.В. Шульмин к.м.н., доцент
В.Б. Цхай д.м.н., профессор

Редакционный совет

Воевода М. И. (Новосибирск) – член-корр. РАМН
Калиниченко А.В. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) – акад. РАМН
Каспаров Э.В. (Красноярск) – д.м.н., профессор
Куимов А.Д. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Левицкий Е.Ф. (Томск) – д.м.н., профессор
Маринкин И.О. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Модестов А.А. (Москва) – д.м.н., профессор
Марков В.А. (Томск) – д.м.н., профессор
Новиков А.И. (Омск) – д.м.н., профессор
Оганов Р.Г. (Москва) – акад. РАМН
Подзолков В.П. (Москва) – акад. РАМН
Подкорытов А.В. (Красноярск) – д.м.н.
Пузин С.Н. (Москва) – акад. РАМН
Пузырев В.П. (Томск) – акад. РАМН
Разумов А.Н. (Москва) – акад. РАМН
Федоров Р.Д. (Москва) – акад. РАМН
Шпрах В.В. (Иркутск) – д.м.н., профессор

Siberian medical review

СОДЕРЖАНИЕ

От главного редактора	3
Николаева И.Н., Баннова Е.С. Шамова-Островская С.Г. История Новосибирского государственного медицинского университета	4
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ	
Попова А. А., Березикова Е. Н., Маянская С. Д., Яковлева Н. Ф. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования.	7
Рухткина Л.А., Рухткин Д.С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы.	11
Воротников И.Б., Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Грицай Л.Н., Чернявский Д.Б. Механизмы развития анемического синдрома при онкологических заболеваниях в детском возрасте.	16
Добржак Б.С., Бравве И.Ю., Бородач А.В., Шестаков В.В., Алексеев Б.В., Кузнецов А.В., Кузнецов Ю.В. Морфофункциональные особенности внепечёночных желчных путей.	21
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Березикова Е.Н., Попова А.А., Теляков А.Т., Шилов С.Н., Маянская С.Д., Яковлева Н.Ф., Лукша Е.Б., Гребенкина И.А., Захарова Т.И., Егорова Л.С., Казьмина В.Ю. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.	26
Ефремов А.В., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Пустоветова М.Г., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. Влияние фактора некроза опухоли – альфа и полиморфных вариантов его гена на развитие и характер течения хронической сердечной недостаточности.	29
Кривошеев А.Б., Кондратова М.А., Даниленко Д.Б., Попов К.В., Кривошеева Т.А., Гмыза О.А. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.	31
Дёмин А.А., Шулятьева О.Ю. Сравнительная оценка эффективности и безопасность телмисартана и эналаприла при артериальной гипертензии с метаболическими нарушениями.	36
Новоселов В.П., Савченко С.В., Бородин С.А., Кузнецов Е.В., Степаков Д.А. Морфология миокарда при острой и хронической интоксикации опиатами и этанолом.	39
Третьяков С.В., Шагина Л.А. Функциональное состояние сердца в старческом возрасте.	43
Захарова Л.Н., Балтабаева А.К., Пименова Ю.А., Агеева Т.А., Евстропов А.Н. Экспериментальная стафилококковая инфекция: микробиологические и иммуноморфологические аспекты.	46
Волков А.В., Рынгач Г.М. Морфология венозного и лимфатического русла пищевода при портальной гипертензии (экспериментальное и патологоанатомическое исследование).	49
Агеев В.А., Сенькова А.В., Ханина М.А., Агеева Т.А. Патоморфологические изменения в печени мышей при проведении полихимиотерапии и их коррекция экстрактом <i>Aegorodium podagraria</i> L.	52
Клепикова С.Ю., Карабинцева Н.О., Лебедева Т.А. Разработка состава и технологии лекарственной формы с дитретиофенилом.	55
Маринкин И.О., Илизарова Н.А., Кулешов В.М., Непомнящих Г.И. Клинико-патоморфологические аспекты привычного невынашивания беременности.	57
Якимова А.В., Надеев А.П., Шкурупий В.А., Черганцева Л.А. Исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока и структурной организации плаценты у беременных женщин, больных локальными формами туберкулеза легких.	61
КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ	
Евтухова Е.Н. Разработка вольтамперометрической методики количественного определения альдостерона в модельном растворе.	64
АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	
Севостьянов Д.А. Система «человек»: обратная связь и инверсия.	68
Аристов Е.С., Займан А.М., Елясин П.А., Машак А.Н., Голубева И.А., Хорошевская Я.А., Шкловчик О.В. Население юга Западной Сибири в эпоху неолита – энеолита и бронзы – адаптация к экстремальным факторам внешней среды.	71
ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ	
Дробышев В.А., Гувакова И.В., Кузнецова Л.А. Применение транскраниальной электростимуляции и игрового биоуправления в коррекции вегетативных изменений у атлетов циклических видов спорта.	73
Поспелова Т.И., Грицай Л.Н., Нечунаева И.Н., Лямкина А.С., Обгольц Ю.Н. Качество жизни больных лимфомой Ходжкина.	77
ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ	
Максимова Е. Г., Бондарь И. А. Декомпенсация сахарного диабета I типа и частота поздних сосудистых осложнений.	81
Медведева О.В., Осипенко М.Ф., Жук Е.А. Синдром неорганической диспепсии у больных сахарным диабетом типа 2.	85
Попова Н.В., Куделя Л.М., Бондарь И.А. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у больных с гипотиреозом.	89
Кузов А. Д., Ложкина Н. Г., Боброва К.А., Балабушевич Т. А., Петрова Т.В., Филиппова О.А., Метелкина Н.В., Хомякова Л.И. Вторичная профилактика и реабилитация женщин, перенесших инфаркт миокарда.	92
Зиндобрая Ю.Е., Позднякова О.Н. К вопросу о нарушении фертильности у пациентов с урогенитальным трихомониазом.	96
Швелцзе Е.В., Карева Н.П., Пасман Н.М., Трунченко Н.В. Эффективность технологий восстановительной медицины в комплексном лечении воспалительных заболеваний женской половой сферы.	98
Шилова Е.П., Поддубная Л.В. Эффективность применения пневмоперитонеума в лечении деструктивных форм туберкулеза легких у подростков.	102
Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Елкина Т.Н., Гулевская Н.Г., Шаблій М.Г. Профилактика психосоматической патологии у подростков.	105
МЕНЕДЖМЕНТ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ	
Калиниченко А.В., Васильев И.В., Кайгородов А.А., Аверьянова Т.А., Мальцев А.В. Подходы к созданию медицинской информационно-технологической инфраструктуры для обслуживания многопрофильных медицинских учреждений.	109
Джупарова И.А., Борисова О.А., Абрашклина Е.А., Горбатюк Т.В., Галагуш Л.А., Лукьянова В.М., Голубева И.А., Кузнецова В.В. О формировании конкурентной стратегии аптечной организации.	113

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Пожалуй, нет в стране другого такого медицинского вуза, более близкого красноярцам, чем новосибирский. Новосибирский государственный медицинский университет – наш сосед не только по географическому признаку, но и по общей истории.

Да, новосибирцы старше нас всего лишь на несколько лет, но их вклад в становление здравоохранения Красноярского края, в создание здесь медицинских научных школ, трудно переоценить.

Потому что именно выпускники Новосибирского государственного медицинского института составляли кадровое ядро практического здравоохранения в Восточной Сибири до войны, и в первые ее годы.

А с созданием в нашем регионе своего медицинского вуза, чаще всего молодые преподаватели КГМИ отправлялись для обучения как раз в Томск или в Новосибирск.

И эта преемственность передавалась из поколения в поколение. Десятки кандидатских и докторских диссертаций были защищены красноярскими специалистами в стенах Новосибирского медицинского университета. В то же время много новосибирцев повышали свою квалификацию у нас.

А когда, например, несколько лет назад возникла необходимость подготовки менеджеров-экономистов в КрасГМУ, то именно Новосибирский государственный медицинский университет стал той базой, где нам были представлены все необходимые для этого условия.

Вот почему 75-летний юбилей наших ближайших соседей мы воспринимаем как свой собственный праздник – настолько тесно переплетены не только наши вузовские интересы, но и человеческие судьбы.

И мы с удовольствием предоставляем нашим коллегам возможность обнародовать свои научные достижения в журнале «Сибирское медицинское обозрение» – одном из ведущих научных журналов Сибири.

Мы абсолютно убеждены в том, что и впредь нас будут объединять общие научные интересы и служение Отечеству.



Иван АРТЮХОВ,
главный редактор журнала «Сибирское медицинское обозрение»,
ректор Красноярского государственного медицинского университета
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
доктор медицинских наук,
профессор.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, representing the name Ivan Artukhov.

© НИКОЛАЕВА И.И., БАННОВА Е.С., ШАМОВСКАЯ-ОСТРОВСКАЯ С.Г.

УДК 61:378(091)

ИСТОРИЯ НОВОСИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

И.И. Николаева, Е.С. Баннова, С.Г. Шамовская-Островская

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра социально-исторических наук, зав. — к.и.н., доц. И.И. Николаева.

Резюме. Данная статья посвящена истории Новосибирского государственного медицинского университета, созданного в 1935 г. Материалами исследования послужили архивные документы НГМУ, труды по истории вуза, воспоминания сотрудников, материалы научных конференций, публикации из периодической печати. Короткий довоенный период, трудные годы Великой Отечественной войны, периоды «оттепели» и «застоя», перестройка, современное реформирование общества — все эти этапы вместе со страной достойно прошел коллектив НГМУ, которому в 2010 г. исполняется 75 лет.

Ключевые слова: история, медицинский институт, университет, сибирская научная школа, научная школа, новые факультеты.

Медицинское образование в Сибири берет начало с конца XIX в., когда в 1888 г. в Томске было открыто первое за Уралом высшее учебное заведение, Томский университет с единственным факультетом — медицинским [5]. Многие его выпускники стали впоследствии известными учёными, активно участвовавшими в создании медицинских факультетов и институтов в других городах Сибири, в том числе и в Новосибирске. До 1917 г. Томский университет в течение нескольких лет оставался основной базой подготовки врачей на востоке страны. Однако для переподготовки и повышения квалификации врачебных кадров в 1927 г. при нем был создан государственный институт для усовершенствования врачей (ГИДУВ), в 1931 г. переведенный из Томска в г. Новосибирск, центр Западно-Сибирского края [4]. Этот факт сыграл большую роль в становлении и развитии нового медицинского вуза в Сибири — Новосибирского государственного медицинского института (НГМИ), который был создан на базе ГИДУВа в 1935 г. Занятия начались на единственном лечебном факультете из числа переведенных 127 студентов 3-го курса медицинских институтов Томска, Омска и Иркутска, выпуск которых состоялся в 1938 г.

Сотрудники НГМИ и ГИДУВа до 1951 г. работали как единый коллектив, но выполняли свои обязанности в двух различных направлениях — подготовке врачей, с одной стороны, специализации и усовершенствовании практических врачей, с другой. Такое деловое сотрудничество поддерживалось и обеспечивалось общей базой и руководством со стороны единого директора, а многие профессора ГИДУВа по совместительству заведовали соответствующими кафедрами медицинского института. Первым директором НГМИ был руководитель Новосибирского ГИДУВа И.Х. Лифшиц, уже имевший опыт

работы в органах здравоохранения Восточной Сибири. В годы становления вуза из ведущих научных и лечебных учреждений страны были приглашены на работу в НГМИ крупные клиницисты и специалисты здравоохранения. Среди них такие известные профессора, как В.М. Мыш (основатель сибирской школы хирургов), А.А. Боголепов (представитель сибирской школы венерологов), А.Л. Мясников (терапевт с мировым именем), А.А. Колен (основатель сибирской школы офтальмологов), А.И. Горизонтов (организатор акушерско-гинекологической службы в Новосибирской области), П.В. Бутягин (основоположник экспериментальной и клинической бактериологии в Сибири), В.А. Пулькис (основатель санитарно-гигиенического направления медицины в Сибири), А.В. Триумфов (представитель научной школы невропатологов), В.М. Константинов (известный ученый в области патологической анатомии), Я.И. Бейгель (представитель сибирской терапевтической школы), С.Л. Шнейдер (представитель сибирской школы ортопедии и травматологии) и ряд других [1]. Созданные ими кафедры и научные школы стали основой научно-преподавательского коллектива НГМИ.

Вторым директором после И.Х. Лифшица, который был репрессирован в 1937 г., в течение десяти лет был доцент кафедры социальной гигиены Г.Т. Шиков, специалист в области организации здравоохранения. Он возглавлял институт в самые трудные годы его развития — предвоенное время, годы Великой Отечественной войны и период восстановления народного хозяйства. Деятельность НГМИ, как и всех вузов в годы войны, была многогранна: подготовка врачей, организация работы госпиталей, разработка научных рекомендаций по эффективному лечению раненых и внедрение открытий в практику здравоохранения, сбор средств в фонд обороны. Но главная задача вуза заключалась в подготовке врачей для фронта и тыла. Произойшла перестройка учебного процесса, — на первое место вышла оборонная тематика: военный травматизм, борьба с эпидемиями, создание новых лекарственных средств.

Николаева Ирина Ивановна — к.и.н., доцент, зав. кафедрой социально-исторических наук НГМУ; e-mail: niishoca@mail.ru.

Баннова Елена Серафимовна — старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения НГМУ; e-mail: lenasb@ngs.ru.

Шамовская-Островская Светлана Геннадьевна — заведующая музеем НГМУ; e-mail: sham4@yandex.ru

Срок обучения сократился до 3-х лет, в результате чего в первый год войны НГМИ осуществил сразу два ускоренных выпуска. Около 80 % выпускников были призваны в армию или добровольцами ушли на фронт. Те, кто остался в тылу, участвовал в работе эвакогоспиталей, которых только в г. Новосибирске было организовано свыше 35. Многие преподаватели и сотрудники института, выпускники военных лет, ушедшие на фронт, после войны вернулись в вуз и связали свою жизнь с преподавательской деятельностью. К сожалению, судьба многих выпускников НГМИ сложилась трагически. Часть из них погибла на фронтах Великой Отечественной войны, многие пропали без вести, о ком-то нет сведений до сих пор. Сегодня доподлинно установлены имена лишь 30 погибших выпускников НГМИ.

Очередной этап развития института начался с конца 40-х годов, когда вся страна приступила к восстановлению народного хозяйства. В первое послевоенное десятилетие началось признание заслуг научных школ института, созданных его основоположниками. Научные школы, основанные уже ставшими академиками АМН СССР В.М. Мышом, А.Л. Мясниковым, а также членами-корреспондентами АМН СССР А.В. Триумфовым и В.А. Пулькисом, были продолжены их учениками.

В 1951 г. ГИДУВ был переведен в г. Сталинск (ныне г. Новокузнецк). С этого времени НГМИ стал развиваться самостоятельно. Этот период связан с именем заслуженного деятеля науки, заведующего кафедрой факультетской терапии, профессора Г.Д. Залесского, который возглавлял институт с 1947 по 1964 гг. За 17 лет он сумел объединить 12 кафедр для фундаментальных научных исследований. Школа Г.Д. Залесского положила начало оригинальному клиническому направлению, которое развили в своих работах его ученики, будущие академики АМН СССР В.П. Казначеев, В.П. Лозовой, член-корреспондент РАМН Л.А. Трунова и другие. Научный коллектив института в послевоенные десятилетия представлял собой сплоченную группу ученых, имевших единый, целостный подход в науке. При Г.Д. Залесском сформировалась идея объединения фундаментальных исследований в области теоретических и клинических вопросов, что в свое время отстаивал академик А.Л. Мясников. Так, известные профессора А.А. Колен (офтальмология), Д.Т. Куимов (нервные болезни), С.А. Проскуряков (оториноларингология), А.Н. Аравийский (кожно-венерические болезни) и другие объединились на основе целостной патогенетической базы хронических и острых заболеваний, где в основу всего были положены функции соединительной ткани [2].

Вторая половина 60-х годов открыла новый этап развития НГМИ. Началось строительство общежитий, нового учебно-лабораторного корпуса на улице Клинической, впоследствии переименованной в улицу имени Г.Д. Залесского. В 1964 г. при НГМИ была создана Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ), началось внедрение технических средств и программированного контроля знаний, активизировалась деятельность студенческих научных

обществ. Укреплялись связи вуза с Сибирским отделением Академии наук СССР, ВАСХНИЛом, различными Научно-исследовательскими институтами. Этот период связан с именем ректора, которым в 1964 г. стал выпускник НГМИ, заведующий кафедрой факультетской терапии, профессор В.П. Казначеев. За пять лет, в течение которых он возглавлял вуз, было организовано 20 новых кафедр, открыты новые факультеты — педиатрический (1965), усовершенствования врачей и факультет повышения квалификации преподавателей (1968). При непосредственном участии В.П. Казначеева в Новосибирске был создан Институт клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ). В начале 70-х годов В.П. Казначеев выступил одним из инициаторов создания в Новосибирске Сибирского филиала Академии медицинских наук, подготовка и организация которого началась на базе НГМИ. В 1971 г. он первым возглавил этот филиал (в последствии — Сибирское отделение), уйдя с поста ректора института. В том же году В.П. Казначеев был избран действительным членом АМН СССР.

С 1971 г. ректором НГМИ на протяжении 9 лет был также выпускник вуза, профессор Ю.И. Бородин. Его научные интересы были связаны с исследованиями вопросов экспериментальной лимфологии. При нем было создано около 10 новых кафедр, открыт третий факультет — стоматологический. Именно в это время вуз из подчинения Министерства здравоохранения РСФСР был переведен в Министерство здравоохранения СССР. Это было признанием НГМИ как высшего учебного заведения союзного значения.

В 1980 г., став академиком, Ю.И. Бородин возглавил Сибирское отделение АМН СССР, а ректором НГМИ был назначен профессор И.Г. Урсов, специалист в области фтизиатрии и эпидемиологии, руководивший НГМИ 16 лет. В это время продолжали закладываться новые научные школы. Так, профессор Ю.П. Никитин стал основателем оригинальной научной школы терапевтов в Сибири. В области пульмонологии свое направление стала развивать профессор Л.Д. Сидорова. Профессор Г.С. Якобсон (с 1990 г. главный ученый секретарь СО РАМН) свои научные исследования посвятил изучению механизмов нейроэндокринных регуляций. Сегодня они академики РАМН, известные люди в городе, стране и за рубежом. Большой след в развитии хирургической школы вуза оставил известный специалист в области полостной хирургии профессор Б.А. Вицын. Перспективное направление профилактической медицины начал развивать основатель аллергопульмонологической службы в Новосибирске, профессор С.М. Гавалов. Профессор П.Г. Сысолятин основал научное направление в области трансплантологии в челюстно-лицевой хирургии, дважды став лауреатом Государственной премии СССР за разработку метода реконструктивной хирургии лица. За заслуги в подготовке квалифицированных специалистов, развитии здравоохранения и медицинской науки в 1985 г. к своему пятидесятилетию НГМИ был удостоен высокой правительственной награды — ордена Трудового Красного Знамени.

В годы перестройки в вузе произошло укрупнение ряда клинических кафедр, были пересмотрены и углублены взаимоотношения с органами управления здравоохранения. В 1996 г. в НГМИ впервые состоялись выборы ректора на альтернативной основе, на которых победил заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор А.В. Ефремов. Наряду с новыми кафедрами, были открыты новые факультеты: высшего сестринского образования, фармацевтический, экологический, социальной работы, экономики и управления в здравоохранении, клинической психологии. В 1999 г., после очередной аттестации, НГМИ приобрел статус «академии», подтвердивший высокий научный потенциал вуза. Свой вклад в развитие академии внесли заслуженные деятели науки РФ, профессора: член Европейской Ассоциации гематологов М.И. Лосева (госпитальная терапия), действительный член Нью-Йоркской Академии наук, вице-президент Независимой ассоциации психиатров Ц.П. Короленко (психиатрия и наркология), член Президиума правления Всероссийского общества неврологов А.П. Иерусалимский (неврология и нейрохирургия) и др. Действительными членами РАМН были избраны профессора В.А. Шкурупий (патологическая анатомия), В.А. Козлов (иммунология), членами – корреспондентами стали - А.В. Шабалин (терапия), А.В. Ефремов (патологическая физиология), А.М. Караськов (хирургия), М.И. Воевода (терапия) [3].

С 2005 г. в НГМА начала действовать система менеджмента качества подготовки специалистов, что позволило сертифицировать основные факультеты вуза по международному стандарту ISO 9000-2001. На протяжении пяти лет академия входила в 10 ведущих российских медицинских вузов, а по итогам 2004 – 2005 г. стала лауреатом конкурса «100 лучших вузов России». Главным событием 2005 г. стало изменение статуса вуза. Перешагнув свой 70-летний рубеж, он стал Новосибирским государственным медицинским университетом. В период с 2006 по 2008 гг. активно продолжалась научная жизнь университета, проводились различные мероприятия: научно-практические конференции, семинары и мастер-классы для специалистов здравоохранения, «круглые столы».

В 2008 г. ректором вуза был избран заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, д.м.н., профессор Игорь Олегович Маринкин. Проведенные им кадровые и структурные изменения привели к созданию в вузе новых департаментов по различным направлениям деятельности, заметной активизации студенческой жизни, существенному улучшению материально-технической базы университета. Подготовка квалифицированных кадров осуществляется по девяти специальностям. В организации учебного процесса особый упор делается на клиническую подготовку, более высокие требования предъявляются к кандидатам при поступлении в интернатуру, ординатуру и аспирантуру. В последние годы для профессиональной ориентации студентов в университете активно проводятся олимпиады по терапии, анестезиологии, стоматологии, а олимпиада по хирургии в 2010 г. прошла на региональном уровне. Особой

гордостью вуза является научно-педагогический коллектив. Сегодня в НГМУ работают 5 академиков РАМН, 2 члена-корреспондента РАМН, 9 преподавателей имеют почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», 6 - «Заслуженный работник высшей школы РФ», 29 - «Заслуженный врач РФ», 2 - «Заслуженный работник физической культуры», 1 Лауреат государственной премии. За годы существования вуза подготовлено свыше 30 тыс. врачей, прошли переподготовку десятки тысячи специалистов практического здравоохранения. На сегодняшний день 80 % специалистов, работающих в сфере здравоохранения и фармации Новосибирской области, являются выпускниками НГМИ-НГМА-НГМУ.

Приближаясь к 75-летию юбилею, университет строит новые планы, оглядываясь назад, так как прошлое важно не само по себе, а как пролог в будущее. История Новосибирского государственного медицинского университета продолжается.

THE HISTORY OF NOVOSIBIRSK STATE MEDICAL UNIVERSITY

I. Nikolaeva, E. Bannova, S. Shamovskaya-Ostrovskaya
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper is dedicated to the history of Novosibirsk State Medical University. It was established in 1935. We examined archival documents of the University, publications on the University history, memoirs of employees, proceedings of scientific conferences, articles in periodicals. The short period before the Great Patriotic War, difficult years of Great Patriotic War, periods of "thaw" and "stagnation", "perestroika", modern reforms in the Russian society – all these stages the university team went through worthy. In 2010 Novosibirsk State Medical University has the 75 anniversary.

Key words: history, Medical Institute, University, Siberian Scientific School, scientific school, new departments.

Литература

1. Ефремов А.В., Новиков В.Д., Евстропов А.Н. Ученые Новосибирского медицинского института в XX веке. – Новосибирск: НГМА, 2001. – С. 6-38.
2. НГМА на рубеже веков. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМА, 2005. – С. 10-36.
3. Новосибирская государственная медицинская академия. – Новосибирск: Приобские ведомости, 2005. – С. 68-73.
4. Ольшанский Г.С. Новосибирский период деятельности института усовершенствования врачей (1931-1951 годы). – Новокузнецк, 2007. – С. 3-6.
5. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В. и др. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878-2003): Биографический словарь. – Томск, 2004. – Т. 1. – С. 5-7.

Научные обзоры



© ПОПОВА А. А., БЕРЕЗИКОВА Е. Н., МАЯНСКАЯ С. Д., ЯКОВЛЕВА Н. Ф.

УДК 616-018.74-092

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ ФОРМИРОВАНИЯ

А. А. Попова, Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская, Н. Ф. Яковлева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра поликлинической терапии и ОВП (семейной медицины), зав. — к.м.н., доц. А.А. Попова.

Резюме. Научный обзор посвящен современной эндотелиологии. Описаны роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса; механизмы формирования дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, оксид азота, артериальная гипертония.

Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов. В настоящее время стало очевидным, что эндотелий сосудов — это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток; формирования внеклеточного матрикса; защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций; регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [8, 9].

Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологических активных соединений. Среди них наибольшее значение имеет оксид азота (NO), оказывающий различного рода биорегуляторные влияния на структуру и функции сосудов, а также клеток крови [8, 9]. Вместе с тем NO обладает рядом свойств, имеющих важное значение для физиологии и патофизиологии сердечно — сосудистой системы, что объясняет большой интерес к этой молекуле с точки зрения развития дисфункции эндотелия — ведущего патогенетического фактора многих заболеваний сердца и сосудов [1, 5, 10].

По современным представлениям, эндотелий — это уникальное «эндокринное дерево», — выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма. Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологически активных веществ: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие, среди которых — гепарин и гепариноподобная субстанция, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и др. [1, 2, 9]. К вазодилататорам

эндотелиального происхождения относятся оксид азота, простагландин и, так называемый, гиперполяризующий фактор эндотелия (endothelium — derived relaxing factor — EDRF). Эти вещества являются также потенциальными ингибиторами функции тромбоцитов и пролиферации сосудистых ГМК [1, 2, 9, 11]. NO — восстановленная форма монооксида азота с периодом полураспада от 2 до 30 с, которая образуется из L — аргинина под действием трех изоформ фермента NO-синтазы (NOS): двух конститутивных — эндотелиальной (eNOS) (NOS - 1) и нейрональной (nNOS) (NOS - 3) и одной индуцибельной (iNOS) (NOS - 2). Они осуществляют соединение молекулярного кислорода с атомом азота в терминальной гуанидиновой группе L-аргинина. При этом, помимо NO, одновременно образуются соответствующие количества L-цитролина, который затем вновь рециклируется, пополняя внутриклеточные запасы L-аргинина. Все три изоформы NOS имеют сходную структуру и осуществляют свое действие при наличии множества кофакторов, в том числе флавинов, NADPH, тетрагидробиоптерина [8, 9, 16]. NOS — 1 в эндотелии и NOS — 3 в нейронах продуцируют NO в очень малых количествах (10-12 моль/л), используя при этом кальций и кальмодулин-зависимый путь. Именно этот NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальций и кальмодулин-независимому NOS-2 пути происходит под влиянием туморнекротизирующего фактора альфа (TNF α). Это приводит к тому, что NO продуцируется в 1000 раз больше (10-9 моль/л), нарушая, тем самым, без того хрупкий сосудистый баланс и существенно усугубляя дисфункцию эндотелия. NO является самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети [8, 9]. Помимо механизма, опосредованного активацией растворимой цГМФ, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1 и ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний. NO оказывает прямое

Попова Анна Александровна — к.м.н., доцент, зав. каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail: ann24@ngs.ru.

Березикова Екатерина Николаевна — к.м.н., доцент каф. поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины); e-mail: berezikova@ngs.ru.

Маянская Светлана Дмитриевна — г.м.н., проф., зав. каф. кардиологии и ангиологии, Казанская медицинская академия.

отрицательное инотропное действие на сократимость миокарда, регулирует реакцию кардиомиоцитов на адрен- и холинергические стимулы [26]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [17]; обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс. Наконец, NO тормозит агрегацию тромбоцитов синергично с простаглицлином, но в отличие от простаглицлина ингибирует адгезию тромбоцитов. Также имеются данные о реципрокной регуляции стенок артериол адрен- и нитроергическими вазодилаторными нервами, нарушение которой предположительно может играть роль в развитии гипертензии.

Простаглицлин синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками. Он вызывает вазодилатацию за счет увеличения циклической АМФ (цАМФ) в гладкомышечном слое. EDRF представляет собой биохимически идентичную брадикинину субстанцию, которая способна гиперполяризовать ГМК сосудов через АТФ-зависимые калиевые каналы [24]. Нельзя исключить и межклеточный контакт как потенциальный механизм гиперполяризации. При гиперполяризации происходит снижение чувствительности к вазоконстрикторным факторам и повышение вазодилатации через индукцию синтеза NO и простаглицлина.

К основным эндотелиальным вазоконстрикторам, прежде всего, относятся эндотелин-1, серотонин и продукты циклоксигеназного пути превращения - простаглицлин H₂ (ПГН₂) и тромбоксан А₂. Стимуляция продукции эндотелина вызывается различными физико - химическими (например, гипоксией) и механическими факторами (например, гипертензией), а также действием различных агонистов, таких как тромбин, интерлейкин-1 (ИЛ-1), аргинин, вазопрессин, ангиотензин II и другие медиаторы [27]. Эндотелин-1 активирует экспрессию эндотелин А-рецепторов (ЕТА-рецепторов) ГМК сосудов и эндотелин В-рецепторов (ЕТВ-рецепторов). ЕТА-рецепторы связываются с фосфолипазой С, что ведет к формированию посредников с последующим внутриклеточным освобождением кальция и активацией протеинкиназы С. Кроме того, эти эндотелиальные рецепторы связаны через G1-протеин с кальциевыми каналами, посредством которых происходит усиление контрактильной функции ГМК сосудов [20]. Результаты исследований показали, что комбинация ЕТА и ЕТВ рецепторных антагонистов на основе конкуренции, может полностью ингибировать эндотелин-зависимую вазоконстрикцию. С другой стороны, малые количества эндотелина-1 вызывают повышение концентрации NO, простаглицлина и EDHF в крови, тем самым, способствуя активации вазодилатирующих функций эндотелия.

Поскольку эндотелин-1 является самым сильным из известных ныне эндогенных вазоконстрикторов, была постулирована ведущая роль пептида в патогенезе различ-

ных форм гипертензий. Значительные различия данных, получаемых как в клинике, так и в эксперименте, позволили сделать вывод, что эндотелин-1 скорее служит преобладающим фактором патологии и что изменения его уровня на разных стадиях заболевания или при различных его формах (экспериментальные модели) может не соответствовать характеру патологического процесса [3, 22].

Гепарин - представитель третьей подгруппы веществ, вырабатываемых эндотелием, является естественным прямым антикоагулянтом и состоит из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. Он активирует антитромбин III, который, в свою очередь, ингибирует тканевые активаторы плазминогена.

Кроме того, эндотелий сосудов продуцирует различные факторы роста, которые могут оказывать как пролиферирующее, так и антипролиферирующее действие на ГМК. Так, клетки эндотелия синтезируют трансформирующий фактор роста b, который, являясь самым сильным стимулом для экспрессии гена интерстициального коллагена, при определенных условиях способен ингибировать сосудистую пролиферацию по механизму обратной связи. Другой промотор роста - тромбоцит-продуцируемый - также частично является продуктом эндотелиоцитов. Доказано, что в условиях гипертензии или деструкции эндотелия, например, баллонным катетером, он активно начинает стимулировать продукцию эндотелина-1, усиливая приток фибробластов в зону повреждения. В этом как раз и проявляется эндотелин-зависимая регуляция роста сосудов и стабилизация сосудистой структуры [22].

Таким образом, дисфункцию эндотелия сосудов можно рассматривать как дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов.

Традиционно считают, что эндотелиальная дисфункция непосредственно связана с нарушением равновесия медиаторов, обеспечивающих регуляцию сосудистого тонуса: эндогенными факторами сосудистой релаксации (NO, натрийуретический пептид типа С) и констрикции (эндотелин-1, простаглицлин F_{2α}) [13]. В качестве основных причин, приводящих к формированию ЭД, рассматривают АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемию, генетические дефекты и ишемическо - реперфузионные повреждения эндотелия. Механизмы, лежащие в основе ЭД при гипертензии, могут различаться в зависимости от наличия гиперхолестеринемии. Действительно, у больных с гиперхолестеринемией было обнаружено нарушение активации метаболического пути L-аргинина [21].

В плазме крови уровень L-аргинина оказался сниженным при многих болезнях сердечно-сосудистой системы [9]. Показано, что пероральное и парентеральное введение аргинина в организм больных с этими заболеваниями

восстанавливает сниженный у них уровень аргинина, NO и функции эндотелия, давая соответствующий терапевтический эффект [8, 9]. Это позволяет считать, что дефицит NO и дисфункция сосудистого эндотелия у таких больных могут быть обусловлены в той или иной степени недостатком аргинина в качестве субстрата для eNOS. О зависимости уровня NO и функции эндотелиальных клеток от количества поступающего в них или синтезируемого ими L-аргинина свидетельствует и некоторые косвенные его эффекты, приводящие к такому же результату. Так, аргинин увеличивает секрецию инсулина [9] и высвобождает гистамин из мастных клеток [9], которые повышают синтез NO, вызывая эндотелий – зависимую вазодилатацию; оказывает благоприятное влияние на pH – зависимые сигнальные механизмы в эндотелиальных клетках, включая кальций-кальмодулин, модулирующие активность eNOS [9], способствует неэнзиматическому восстановлению нитрита и образованию NO [9].

Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, и в частности при АГ, может быть результатом торможения eNOS. Последнее сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия [8, 9].

Торможение экспрессии и активности eNOS, сопровождающееся ДЭ, может вызвать ряд факторов: гипоксия [4], тумор-некротизирующий фактор, интерлейкин 1 \downarrow , липопротеиды низкой плотности (ЛПН), реактивные формы кислорода, снижение уровня кофакторов eNOS, эндогенные ингибиторы eNOS и др. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS – гена у больных эссенциальной гипертензией японцев [9], а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелий – зависимой дилатации у подростков с первичной АГ задолго до начальных проявлений болезни [9].

Существует предположение, что дисфункция эндотелия, особенно при гипертензии, может быть, связана с нарушением сигнального пути фосфатидилинозитол/Ca $^{2+}$. Так как кальциевые ионофоры стимулируют синтез NO путем увеличения входа кальция в эндотелиальные клетки независимо от активации мембранных рецепторов, можно думать о наличии при АГ дефекта в структуре или функциях этих рецепторов, а также в сигнальных механизмах, активируемых этими рецепторами [9].

Существуют многочисленные подтверждения того, что ЭД играет важную роль в развитии осложнений АГ. Так, показано, что ЭД может способствовать развитию атеросклероза путем повышения агрегационных способностей моноцитов и тромбоцитов, модуляции гиперкоагуляции и нарушения окисления ЛНП. Окисленные ЛНП увеличивают тонус сосудов, их сократимость за счет подавления действия эндотелий – зависимых вазодилататоров и повышения экспрессии эндотелина; стимулируют пролифера-

цию и миграцию гладкомышечных клеток, пролиферацию и инфильтрацию моноцитов в субэндотелии (с последующим превращением их в макрофаги); увеличивают выработку эндотелиальными клетками адгезивных молекул (ICAM – 1, VCAM – 1), хемотаксивного белка – 1 (MCP – 1); стимулируют агрегацию и прилипание к клеткам эндотелия лейкоцитов и тромбоцитов, образование последними тромбоцитарного фактора роста; повышают коагуляционную активность эндотелия, индуцируя выделение им тканевого фактора (TF) и подавляя фибринолиз; повышают образование реактивных форм кислорода, увеличивают апоптоз и др [9, 23].

Полагают, что в повреждении эндотелия и формировании ЭД принимают непосредственное участие растворимый E-селектин и тромбомодулин. Придается важное значение P-селектину, липопротеиду A, ингибитору плазменного активатора фибринолиза в нарушении функции эндотелия при АГ [19]. В свою очередь R. De Caterina et al. [14] полагают, что молекулы межклеточного взаимодействия, контролирующие степень сосудистой проницаемости, могут быть биохимическими маркерами ЭД. В последствии G. Y. Lip et al. [19] обнаружили, что у больных с АГ плазменные уровни P-селектина, липопротеида-A, ингибитора плазменного активатора фибринолиза, фактора Виллебранда и фибриногена были достоверно выше, чем у здоровых лиц.

К настоящему времени имеются многочисленные подтверждения того, что ЭД может быть связана с первичным генетическим дефектом. J. A. Panza [21]полагает, что нарушение NO – синтетазной активности эндотелия сосудов ассоциируется с определенным дефектом генома эндотелиоцитов. Кроме того, стало известно, что нарушение L-аргинин-зависимой продукции NO может быть зарегистрировано у нормотензивных лиц, что рассматривается как первичный генетический дефект, лежащий в основе формирования ЭД. Некоторые авторы считают, что дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию ЭД. Таким образом, природа первичного фактора, способствующего возникновению ЭД, до конца не ясна.

Вместе с тем, накопленные к настоящему времени сведения несколько изменили эти представления. Современная эндотелиология отводит ведущее место в патогенезе ЭД оксиду азота. Точнее, нарушению той функции, которую NO выполняет в здоровом эндотелии [15].

NO синтезируется в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L – цитруллин и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гаунилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление сосудистой

гладкой мышцы и вазодилатация. NO — это лабильная, короткоживущая молекула с временем жизни несколько секунд. Однако эта молекула может стабилизироваться, что позволяет ей выполнять не только аутокринные, но и паракринные функции. Стабилизация NO происходит посредством включения его в динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиоловыми лигандами или в S — нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активные депо NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повышении уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [6, 7]. В настоящее время применяется только непрямой способ оценки продукции NO в организме. В биологических системах NO представляет собой очень нестабильное соединение. В клеточных культурах NO быстро превращается в ион нитрита (NO₂-), но в присутствии гемового Fe²⁺ и некоторых других переходных металлов NO₂- превращается в более стабильный ион нитрата (NO₃-). В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты.

Несмотря на то, что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO, ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может иметь и другие объяснения. Так, показано, что ловушки супероксиданиона частично нормализуют эндотелий-зависимое расслабление [12]. Поскольку супероксиданион инактивирует NO, можно полагать, что ослабление NO-зависимых сосудистых реакций связано, кроме прочих факторов, с усиленным окислением NO во время его синтеза или перемещения к гладкой мышце. NO в более высоких концентрациях, какие создаются при введении экзогенных нитрогазодилататоров, высвобождающих NO, захватывает супероксиданион и тем самым преодолевает его ингибирующее действие. Другой причиной сниженного ответа сосуда на эндогенный NO может быть избыточный синтез эндотелий-зависимых вазоконстрикторов [18, 25]. Наконец, реакция гладкой мышцы на эндотелий-зависимые вазодилататоры или вазоконстрикторы может измениться на уровне гуанилатциклазы, цГМФ-зависимых протеинкиназ, ионных каналов или рецепторов.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложном патогенезе ДЭ. В ее развитии наиболее вероятно принимают участие возраст, курение, ЛНП, дефицит L-аргинина и NO; растворимый E-селектин и тромбомодулин, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия, воспаление, PAC, оксидативный стресс.

Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой, и их влияние на развитие ДЭ трудно разделить. Клиническое значение ДЭ связано с ее ролью в развитии и / или прогрессировании многих заболеваний, особенно АГ, что следует учитывать при выявлении патологии органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и др. в различных возрастных группах и при выработке плана лечения и реабилитации пациентов.

MECHANISM OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT

A. A. Popova, E. N. Berezikova, S. D. Mayanskaya,
N. F. Yakovleva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The literature review on modern endotheliology is presented. The role of endothelial cells in regulation of vessel tonus and mechanism of dysfunction development are discussed.

Key words: review, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, hypertension.

Литература

1. Бабак О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевт. журн. — 2004. — № 1. — С. 14 — 21.
2. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Украинский ревматол. журн. — 2003. - № 4. — С. 3 — 11.
3. Гомазков О. А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информатика. Анализ. — М.: Материк. Альфа, 2000. — 143 с.
4. Кароли Н. А., Ребров А. П. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клинич. медицина. — 2005. — № 9. — С. 10-15.
5. Лямина Н. П., Сенчихин В. Н., Долотовская П. В. и соавт. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией II стадии // Рос. кардиол. журн. — 2001. — № 6 (32). — С. 34-37.
6. Манухина Е. Б., Лямина Н. П., Долотовская П. В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // Кардиология. — 2002. — № 11. — С. 73-84.
7. Манухина Е. Б., Смирин Б. В., Малышев И. Ю. и др. Депонирование оксида азота в сердечно — сосудистой системе. Серия биологическая // Известия РАН. — 2002. — № 3. — С. 43-45.
8. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестн. РАМН. — 2001. - № 2. — С. 46-48.
9. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — №12. — С. 62-67.
10. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2000. — № 2. С. 148-163.
11. Покровский В. И., Виноградов Н. А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Терапевт. архив. — 2005. — №1. — С. 82-87.

12. Abrahamsson T., Brandt U., Marklund S. L. et al. Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium – dependent arterial relaxation // *Circular. Res.* – 1992. – Vol. 70. – P. 264-271.
13. Burnett J. C. Jr. Coronary endothelial function in health and disease // *Drugs.* – 1997. – Vol. 53, № 1. – P. 20-29.
14. De Caterina R., Basta G., Lazzarini G. et al. Soluble vascular cell adhesion molecule – 1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17, №11. – P. 2646-2654.
15. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // *Review Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43, №3. – P. 572-579.
16. Gerova M. Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas // *Physiol. Res.* – 2000. – Vol. 49. – P. 27-35.
17. Jeremy J. Y., Rowe D., Emsley A. M. et al. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 580-594.
18. Lind L., Granstam S.-O., Millgard J. Endothelium – dependent vasodilatation in hypertension: a review // *Blood Pressure.* – 2000. – Vol. 9. – P. 4-15.
19. Lip G. Y., Blann A. D., Zarifis J. et al. Soluble adhesion molecule P – selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? // *A preliminary report. J. Hypertension.* – 1995. – Vol. 13, №12. – P. 1674-1678.
20. Orgaard O. S., Cantera L., Ander M., Edvinsson L. Endothelin – A and – B receptors in human coronary arteries and veins // *Regulatory Peptides.* – 1996. – Vol. 63, №5. – P. 149-156.
21. Panza J. A., Casino P. R., Kilcoyne C. M. et al. Role of endothelium – derived nitric oxide in the abnormal endothelium – dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 1468-1474.
22. Pintosetsma S. J., Paul M. A role for endothelin in the pathogenesis of hypertension: Fact or fiction? // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54, № 67. – P. 115-121.
23. Touyz R. M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P. 98-105.
24. Wang X., Douglas S., Loudon C. et al. Expression of endothelin – 1, endothelin – 3, endothelin – converting enzyme – 1, and endothelin – A and endothelin – B receptor mRNA after angioplasty – induced neointimal formation in the rat // *Circulat. Res.* – 1996. – Vol. 78. – P. 322-328.
25. Wattanapitayakul S. K., Weinstein D. M., Holycross B. J., Bauer J. A. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders // *FASEB J.* – 2000. – Vol. 14, №2. – P. 271-278.
26. Welch G., Loscalzo J. Nitric oxide and cardiovascular system // *J. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 9. – P. 361-371.
27. Zhang L. P., Wang S. Z., Zhao X. X. et al. Association between endothelial nitric oxide synthase gene (G894T) polymorphism and essential hypertension in uygur population // *Zhonghua Xin. Xue Guan. Bing. Za Zhi.* – 2006. – Vol. 34. – P. 403-406.

© РУЯТКИНА Л.А., РУЯТКИН Д.С.

УДК 616-008:616441:616.1-02

ИНТЕГРАЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК: МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.А. Руюткина, Д.С. Руюткин

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра внутренних болезней с ПВБ педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. Е.А. Васькина.

Резюме. В представленном обзоре анализируются клинические и патогенетические взаимосвязи компонентов метаболического синдрома и дисфункции щитовидной железы, особенно выраженные у женщин в постменопаузе. Рассматриваются механизмы влияния тиреоидных гормонов на сердечно-сосудистую систему. Нередкое сочетание метаболического синдрома и нарушений тиреоидного статуса через одностороннее влияние на липидный обмен, чувствительность к инсулину, коагуляционный статус ассоциируется со значительным сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, тиреоидные гормоны, сердечно-сосудистый риск, гипотиреоз, гипертиреоз.

Современная клиническая практика нередко сталкивается с комбинацией сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эндокринной патологии, в структуре которой лидирует патология щитовидной железы (ЩЖ). В то же время значимое отягощающее влияние на сердечно-сосудистый прогноз оказывает метаболический синдром (МС), привлекая пристальное внимание к патогенетическим особенностям

кластера. Кардинальной характеристикой МС, развернутая клиническая картина которого характеризуется сочетанием АГ, абдоминального ожирения с дислипидемией (ДЛП) и нарушениями толерантности к глюкозе (НТГ), является инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ) [1,2]. ИР ассоциируется со значительным риском атеросклеротического сердечно-сосудисто-

го поражения [20,60]. Позднее появился целый ряд других составляющих МС: гиперурикемия, микроальбуминурия, повышение протромботических и антифибринолитических факторов, дисфункция эндотелия, гипергомоцистеинемия, повышение С-реактивного белка [1,26] и др.

Среди новых претендентов на роль компонента МС – тиреотропный гормон (ТТГ), маркер функционального состояния тиреоидной оси [10]. Все основные компоненты МС тесно связаны с функциональным состоянием щитовидной железы (ЩЖ). Кроме активного влияния на энергетический баланс, липидный и углеводный обмен [12,48], массу тела [47], тиреоидные гормоны во многом определяют состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальное давление (АД) [27], коагуляцию крови [37,54] уже в условиях эутиреоза [48].

В современной тиреидологии преобладают стертые моносимптомные, нередко субклинические тиреоидные дисфункции, особенно в старших возрастных группах. Диагноз гипо- и гипертиреоза, основанный на клинической симптоматике, труден и ненадежен. Основой их диагностики служит изменение показателей ТТГ: при гипотиреозе – повышение, при гипертиреозе – снижение [19,56].

Дискутируется вклад уровней ТТГ в кумулятивный риск смертности. В Cardiovascular Health Study не обнаружено взаимосвязей субклинических дисфункций ЩЖ с сердечно-сосудистой смертностью у лиц пожилого возраста [15]. Однако исследование HUNT выявило связи долгосрочного риска смерти от ИБС с референсными уровнями ТТГ у женщин [8]. Эти данные согласуются с тесной зависимостью тощаковой ГИ, отражающей наличие инсулинрезистентности у лиц без сахарного диабета, с повышенным сердечно-сосудистым риском у женщин [39].

При субклиническом гипотиреозе (СГ) у лиц старше 70 лет выявлен повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности без ассоциаций с ИБС, инсультом, сердечно-сосудистой или общей смертностью [46]. В контексте сердечно-сосудистого прогноза интересно влияние уровней ТТГ при субклинической гипотиреозе у женщин среднего возраста на удлинение интервала QTc [9]. В Rotterdam Study у лиц старше 55 лет выявлена зависимость удлинения интервала QTc до 10 ms у мужчин с высокими уровнями сТ4 с риском внезапной сердечной смерти [57].

Частота гипотиреоза увеличивается с возрастом, достигая 12% и выше у женщин. В кардиологической клинике частота СГ выше, что обусловлено его тесными связями с сердечно-сосудистым ремоделированием [49,59], липидными нарушениями [55], возможно, в тесной связи с инсулинрезистентности, эндотелиальной дисфункцией и повышенными уровнями С-реактивного протеина [19], а

также более высоким индексом массы тела, диастолической гипертензией [42].

Параллельно высокой частоте дебютов гипотиреоза у женщин в постменопаузе прогрессирует эстрогенный дефицит, лежащий в основе формирования постменопаузального МС. Относительный риск ИБС в постменопаузе почти в 2,7 раз выше, чем у женщин того же возраста с сохраненной функцией яичников. Механизмы десинхронизации синтеза эстрогенов при гипотиреозе и в перименопаузе близки, что может ускорять дебют сердечно-сосудистой патологии у фертильных женщин и усугублять её проявление при сочетании гипотиреоза и достижении перименопаузального возраста. Кроме того, гипотиреоз ускоряет наступление менопаузы на 1,5-2 года по сравнению с общей популяцией [5].

Показано участие тиреоидных гормонов в формировании ИР [29]. Гиперпродукция тиреоидных гормонов, сопровождающаяся симпатикотонией, ассоциируется с ИР [2], в эутиреозе секреция инсулина нормализуется [17]. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии МС подтверждена снижением ИР у 75% женщин при компенсации гипотиреоза [2]. Даже в эутиреозе выявлены отрицательные взаимосвязи сТ4 с индексом НОМА-IR и атерогенной липидограммой [48]. Эти данные подтверждают роль уровня ТТГ как одного из компонентов МС [10].

Нарушения в системе гемокоагуляции и фибринолиза при МС очевидны и проявляются в виде повышения уровня фибриногена и снижения фибринолитической активности вследствие увеличения содержания ингибитора активатора плазминогена-1 [1]. Роль дисфункций ЩЖ в системе коагуляционно-фибринолитического баланса обсуждается. При гипотиреозе выявлена повышенная активность фактора VII. Существует концепция гиперкоагуляции при СГ в объяснении повышенного риска инфаркта миокарда. [37]. Ассоциации гипотиреоза с риском кровотечений, а гипертиреоза – тромбозов не столь прямолинейны и могут быть связаны с сопутствующей патологией [54].

МС рассматривается как состояние хронического вялотекущего иммунного воспаления. Повышение уровня высокоселективного С-реактивного белка (вСРБ) выше 3 мг/л является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний и служит критерием контроля уровней холестерина крови в программе NCEP. Shantra GP et al. (2009) выявили, что пациенты с МС и повышенными уровнями вСРБ имеют достоверный риск наличия субклинического гипотиреоза [52].

Другой маркер воспаления, гипергомоцистеинемия, также рассматривается как независимый фактор риска ИБС. Выраженный гипотиреоз способствует повышению концентрации гомоцистеина, при медикаментозном эутиреозе его уровни значительно снижаются [51]. У больных СГ показатели гомоцистеина, находясь в пределах референсных значений, превышали уровни здоровых пациентов. Однако в рамках исследования NHANES у лиц старше 40 лет уровни вСРБ и гомоцистеина при СГ не отличались от таковых при эутиреозе [23].

Рузаткина Людмила Александровна – г.м.н., проф. кафедры внутренних болезней педиатрического факультета с курсом ПВБ, с курсом клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ НГМУ, г. Новосибирск; e-mail: larut@list.ru.

Рузаткин Дмитрий Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета с курсом ПВБ, с курсом клинической и неотложной эндокринологии ФПК и ППВ НГМУ, г. Новосибирск; e-mail: dr79@mail.ru.

Изменения липидного спектра крови противоположны при гипер- и гипотиреозе. Частота вновь выявленного гипотиреоза в липидных клиниках в два раза выше, чем в общей популяции. У женщин среднего возраста в сравнении с мужчинами повышение ТТГ сопровождается большим увеличением атерогенных липидов [19,42]. Даже минимальные изменения уровней Т3 и Т4 при субклиническом гипотиреозе изменяют липидный метаболизм [19,42]. Заместительная терапия левотироксином при СГ позволяет снизить риск сердечно-сосудистой смертности на 9–13% [34].

ДЛП при гипотиреозе объясняют снижением скорости синтеза и особенно распада липидов вследствие сниженной активности липопротеидлипазы, ухудшения транспорта и выведения атерогенных липидов из организма с желчью. Выявлено снижение белка переносчик эфиров холестерина (СЕТР) у пациентов с гипотиреозом. Считают, что СЕТР является ключевым белком антиатеросклеротической системы, недостаточность которой обуславливает повышенный риск развития ИБС [44]. СГ, по данным Rotterdam Study, является сильным индикатором риска атеросклероза аорты и инфаркта миокарда у пожилых женщин [21].

Сообщено о снижении уровней сТ4 у больных ИБС в отличие от здоровых [35] и их достоверной взаимосвязи с каротидным атеросклерозом у эутиреоидных мужчин независимо от других факторов риска [14]. Важно помнить, что для устранения вторичной гиперхолестеринемии требуется период около полугода [19]. В то же время эту способность тиромиметиков успешно использовали в терапии пациентов с ДЛП, недостаточно корригируемой статинами [31].

Необходимость более агрессивной липидкорригирующей терапии при сочетании МС и гипотиреоза диссоциирует с повышением риска рабдомиолиза при назначении статинов у пациентов с сопутствующей гипофункцией ЩЖ. Риск связан с достоверным повышением уровня креатинкиназы у больных с манифестным гипотиреозом. Лечение левотироксином приводит к нормализации активности фермента [22]. При гипотиреозе также возрастают уровни печеночных трансаминаз, что необходимо учитывать при назначении статинов.

Тиреоидные гормоны оказывают прямое влияние на сократительную функцию миокарда, а также через взаимодействие с симпатической нервной системой изменяют периферическую циркуляцию. «Кардиоспецифичным» гормоном является Т3, способствуя гипертрофии левого желудочка, спазму коронарных сосудов, пролонгируя ишемию путем повышения потребления кислорода [28]. Уже при СГ уменьшается конечно-диастолический объем левого желудочка и ударный объем сердца, возрастает сосудистое сопротивление — с полной нормализацией гемодинамических показателей на заместительной терапии [43].

Среди предполагаемых причин нарушения вазодилатирующей функции при гипотиреозе снижение концентрации предсердного Na-уретического пептида [3,53], раннего маркера хронической сердечной недостаточности

еще в доклинической стадии. У больных с гипотиреозом повышается толщина интима-медиа сонных артерий; при достижении медикаментозного эутиреоза в течение года её толщина уменьшалась до значений, характерных для здоровых лиц [38].

Гипертиреоз способствует увеличению частоты аритмий [25]; у лиц старше 60 лет снижение ТТГ увеличивает риск развития фибрилляции предсердий в последующие 10 лет в 3 раза [50]. Вопрос о снижении этого риска на фоне лечения тиреостатиками открыт. В то же время низкие уровни сТ3 профилактируют появление фибрилляций предсердий после кардиохирургических вмешательств.

Взаимоотношения сТ3 и ТТГ интересны и неоднозначны. У женщин 18-68 лет в эутиреозе увеличение абдоминальной клетчатки ассоциирует с повышением ТТГ и сТ3, независимо от чувствительности к инсулину, метаболических параметров и уровней АД. Повышение сТ3 может быть адаптивным феноменом термогенеза, а контроль секреции ТТГ тиреоидными гормонами, вероятно, нарушен при ожирении [18]. В то же время выявлены достоверные корреляционные связи ТТГ с индексом массы тела, окружностью талии, показателями ИР и ГИ, но не с уровнями сТ3 и сТ4 [12]. При ультразвуковом анализе параметров центрального ожирения у эутиреоидных лиц обоего пола обнаружены прямые корреляционные связи ТТГ с подкожным жиротложением при аналогичных отношениях Т3 [7]. На основании выявления у девочек 14-18 лет повышенных уровней ТТГ и сТ3 при ожирении и их снижении при неврогенной анорексии обоснована гипотеза лептиновой взаимосвязи между массой тела и ТТГ [45].

Помимо явных и субклинических дисфункций ЩЖ встречается большое их разнообразие вследствие тяжелых нетиреоидных заболеваний [6]. Описаны варианты синдрома низкого содержания гормонов ЩЖ - "low T3", "low T3/lowT4", диагностируемые по уровням свободных фракций гормонов. Корреляционные отношения периферических гормонов ЩЖ и ТТГ при этом часто нарушены. Подобная модель измененного состояния тиреоидной системы является результатом экстратиреоидного периферического метаболизма.

Показаны обратные корреляционные связи низких уровней сТ3 с наличием ИБС [16]. Доказано, что "low T3" синдром служит сильным предиктором смерти у кардиологических пациентов [24]. В этом контексте интересна удачная плацебо-контролируемая попытка инфузионной терапии коротким курсом трийодтиронина пациентов с дилатационной кардиомиопатией, улучшению нейрогормонального профиля и сократительной способности левого желудочка [43].

ТТГ является маркером состояния не только тиреоидной оси [58], но также индикатором системы гипоталамус-гипофиз [4]. Однако даже в эутиреозе значения ТТГ имеют разный смысл. Обосновано деление референсных пределов ТТГ на так называемые "high normal" и "low normal" [33]. Более высокие значения коррелируют с гиперлипотеи-

немией, а более низкие - с гипертонусом симпатической нервной системой. С последним обстоятельством согласуются данные Канадского регистра предсердных фибрилляций о низких уровнях ТТГ у пациентов с ургентными предсердными нарушениями ритма сердца [30].

Параллели тиреоидного статуса и углеводного обмена неоднозначны. Гипертиреоз может быть причиной НТГ [5] и сахарного диабета (СД) [40]. Гипертиреоз значительно ухудшает состояние углеводного обмена при СД типа 2 вплоть до развития гипергликемического гиперосмолярного состояния [36]. У больных СД выявлена высокая частота гипотиреоза с преобладанием субклинических форм [41]. При этом тяжелый гипотиреоз может индуцировать развитие гипогликемий у лиц с различной толерантностью к глюкозе [1]. Правомочна гипотеза о частом сочетании гипотиреоза с СД типа 2 с позиций патогенеза МС. Так, при этих эндокринных заболеваниях аналогичны изменения липидного обмена. Выше отражена роль СГ в развитии ДЛП [19,42]. Это согласуется с мнением о влиянии ранних стадий гипофункции ЩЖ на развитие атеросклероза у больных сахарным диабетом [5]. Показано снижение транслокации к клеточной мембране транспортеров глюкозы GLUT-4 при СГ [32], что является механизмом ИР.

Полагают, что состояние углеводного гомеостаза и чувствительность к инсулину результируют из взаимоотношений ТТГ и пролактина через серотонинэргическую и допаминэргическую системы головного мозга [11]. Это согласуется с гипотезой о гипоталамической природе МС [13]. Это особенно интересно в свете данных о последовательности нарушений секреции гормонов гипофиза – вслед за наиболее “ранимой” секрецией соматотропина нарушается образование гонадотропинов и ТТГ, позже – секреция кортикотропина и пролактина.

Итак, тесные взаимосвязи уровней гормонов тиреоидной оси и компонентов МС обосновывают необходимость их изучения в условиях кластера ИР. С позиций современной множественной сопутствующей патологии и зависимости между тиреоидным статусом и половыми гормонами этот аспект проблемы важно анализировать отдельно у мужчин и женщин. При этом вклад функционального состояния щитовидной железы в сердечно-сосудистую патологию и её прогноз, особенно у пациентов с метаболическим синдромом, уже очевиден, что необходимо учитывать в клинической практике.

INTEGRAL CARDIOVASCULAR RISK: METABOLIC SYNDROME AND THYROID DYSFUNCTION

L.A. Ruyatkin, D.S. Ruyatkin
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The literature review considers clinical and pathogenesis relations of metabolic syndrome and thyroid dysfunction, which are especially expressed in women in postmenopause period. The mechanisms of thyroid hormones

influence to cardiovascular system are discussed. Combination of metabolic syndrome and disturbance of thyroid status influence fat metabolism, insulin sensitivity and coagulation status. This condition is also associated with cardiovascular risk.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, thyroid hormones, cardio-vascular risk, hypothyreosis, hyperthyreosis.

Литература

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2009. – 496 с.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. медиц. журн. – 2001. – Т.9, №2. – С.56-60.
3. Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома // Терапевт. архив. – 2009. – №4. – С.69-72.
4. Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Гипотиреоз и артериальная гипертензия // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – №2. – С.125-132.
5. Лейкокс Д.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии / пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
6. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т.47, №6. – С.61-64.
7. Alevizaki M., Saltiki K., Voidonikola P. et al. Free thyroxine is an independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol.161, №3. – P.459-465.
8. Åsvold B. O., Bjørø T., Nilsen T. I. L. et al. Thyrotropin Levels and Risk of Fatal Coronary Heart Disease // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol.168. – P. 855-860.
9. Bakiner O., Ertorer M. E., Haydardedeoglu F. E. et al. // Med. Princ. Pract. – 2008. – Vol.17, №5. – P. 390-394.
10. Bakker S. J., ter Maaten J. C., Popp-Shijgers C. et al. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subject // J. Endocrinol. – 2000. – Vol.86, №3. – P.1206-1211.
11. Bastemir M., Akin F., Emral R. et al. Impact of insulin sensitivity in relationship with prolactin and thyroid stimulating hormone // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2007. – Vol.115, №4. – P.257-260.
12. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function // Swiss. Med. Wkly. – 2007. – Vol.137, №29-30. – P.431-434.
13. Bjorntorp P. A., Rosmond R., Holm G. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus // Diabet. Med. – 1999. – Vol.16, №5. – P.373-383.
14. Bruckert E., Giral P., Chadarevian R. et al. Low free-thyroxine levels are a risk factor for subclinical atherosclerosis

- in euthyroid hyperlipidemic patients // *J.Cardiovasc.Risk*. – 1999. – Vol.6, №5. – P.327-331.
15. Cappola A. R., Fried L. P., Arnold A. M. et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol.295, №9. – P.1033-1041.
16. Coceani M., Iervasi G., Pingitore A. et al. Thyroid hormone and coronary artery disease // *Clin.Cardiol*. – 2009. – Vol.32, №7. – P.380-385.
17. Custro N., Scafidi V., Costanza G. et al. Insulin resistance in patients with Graves' disease and reduced glucose tolerance. The normalization of fasting insulin secretion in parallel with the restoration of thyroid function // *Minerva Med*. – 1990. – Vol.81, №7-8. – P.523-527.
18. De Pergola G., Ciampolillo A., Paolotti S. et al. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women // *Clin.Endocrinol (Oxf)*. – 2007. – Vol.67, №2. – P.265-269.
19. Duntas L. H., Wartofsky L. Cardiovascular risk and subclinical hypothyroidism: focus on lipids and new emerging risk factors. What is the evidence? // *Thyroid*. – 2007. – Vol.17, №11. – P.1075-1084.
20. Ginsberg H.N., Huang L.S. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis // *J.Cardiovasc.Risk*. – 2000. – Vol.7, №5. – P.325-331.
21. Hak A. E., Pols H. A., Visser T. J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // *J. Ann. Intern. Med*. – 2000. – Vol.132. – P.270-278.
22. Hekimsoy Z., Oktem I. K. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism // *Endocr. Res*. – 2005. – Vol.31, №3. – P.171-175.
23. Hueston W. J., King D. E., Geesey M. E. Serum biomarkers for cardiovascular inflammation in subclinical hypothyroidism // *Clin. Endocrinol.(Oxf)*. – 2005. – Vol.63, №5. – P.582-587.
24. Iervasi G., Pingitore A., Landi P. et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death // *Circulation*. – 2003. – Vol.107, №5. – P.708-713.
25. Kanaly G. J., Nieswandt J., Mohr-Kanaly S. Cardiac risks of hyperthyroidism in the elderly // *Thyroid*. – 1998. – Vol.8, №12. – P.1165-1169.
26. Kannel W. B. The Framingham Study: ITS 50-year legacy and future promise // *J. Atheroscler.Tromb*. – 2000. – Vol.6, №2. – P.60-66.
27. Kartnik S., Pal G. K., Nanda N. et al. Sympathovagal imbalance in thyroid dysfunctions in females: correlation with thyroid profile, heart rate and blood pressure // *Indian J. Physiol. Pnarmacol*. – 2009. – Vol.53, №3. – P.243-252.
28. Klein I., Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol.344, №4. – P.501-509.
29. Kosovskii M. I., Katkova S. P., Mirachmedov M. M. et al. Insulin resistance in experimental hypo- and hyperthyroidism // *Probl. Endokrinol.(Mosk)*. – 1989. – Vol.35, №3. – P.50-54.
30. Krahn A. D., Klein G. J., Kerr C. R. et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators // *Archiv. Intern. Med*. – 1996. – Vol.156, №19. – P.2221-2224.
31. Ladenson P. W., Kristensen J. D., Ridgway E. C. et al. Use of the Thyroid Hormone Analogue Eprotirome in Statin-Treated Dyslipidemia // *NEJM*. – 2010. – Vol.362, №10. – P.906-916.
32. Maratou E, Hadjidakis D. J., Kollias A. et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism // *Eur. J. Endocrinol*. – 2009. – Vol.160, №5. – P.785-790.
33. McNabb F. M. Thyroid Hormones, their activation, degradation and effects on metabolism // *J. Nutrition*. – 1995. – Vol.125, №6. – P.1773-1776.
34. Meier C., Staub J. J., Roth C. B. et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2001. – Vol.86, №10. – P.4860-4866.
35. Miura S., Iitaka M., Suzuki S. et al. Decrease in serum levels of Thyroid Hormones in patients with coronary heart disease // *Endocr. J*. – 1996. – Vol.43, №6. – P.657-663.
36. Moon S. W., Hahm J. R., Lee G. W. et al. A case of hyperglycemic hyperosmolar state at hyperthyroidism // *J. Korean. Med. Sci*. – 2006. – Vol.21. – P.765-767.
37. Muller B., Tsakiris D. A., Roth C. B. et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease // *Eur. J. Clin. Invest*. – 2001. – Vol.31, №2. – P.131-137.
38. Nagasaki Toshiki, Inaba Masaaki, Henmi Yasuko et al. Decrease in carotid intima-media thickness in hypothyroid patients after normalization of thyroid function // *Clin. Endocrinol*. – 2003. – Vol.59, №5. – P.607-612.
39. Oterdoom L. H., de Vries A. P., Gansevoort R. T. et al. Fasting insulin is a stronger cardiovascular risk factor in women than in men // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol.203, №2. – P.640-646.
40. Paul D. T., Mollah F. H., Alam M. K. et al. Glycemic status in hyperthyroid subjects // *Mymensingh. Med. J*. – 2004. – Vol.13, №1. – P.71-75.
41. Perros P., McCrimmon R. J., Shaw G. et al. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients // *Diabetic medicine*. – 1995. – Vol.12, №7. – P.622-627.
42. Pesić M., Antić S., Kocić R. et al. Cardiovascular risk factors in patients with subclinical hypothyroidism // *Vojnosanit. Pregl*. – 2007. – Vol.64, №11. – P.749-752.
43. Pingitore A., Galli E., Barison A. et al. Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2008. – Vol.93, №4. – P.1351-1358.
44. Pöss J., Böhm M., Laufs U. HDL and CETP in atherogenesis // *Dtsch. Med. Wochenschr*. – 2010. – Vol.135, №5. – P.188-192.

45. Reinehr T., Isa A., de Sousa G. et al. Thyroid hormones and their relation to weight status // *Horm. Res.* – 2008. – Vol.70, №1. – P.51-57.
46. Rodondi N., Newman A. B., Vittinghoff E. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol.165, №21. – P.2460-2466.
47. Rosenbaum M., Hirsch J., Murphy E. et al. Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol.71, №6. – P.1421-1432.
48. Roos A., Bakker S. J., Links T. P. et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol.92, №2. – P.491-496.
49. Rossi M., Galetta F., Franzoni F. et al. Cardiovascular remodelling in patients with sub-clinical hypothyroidism // *Minerva Cardioangiol.* – 2006. – Vol.54, №6. – P.807-810.
50. Sawing C. T., Geller A., Wolf P. A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol.331. – P.1249-1252.
51. Sengul Erkan, Cetinarslan Berrin, Tarkun Ilhan et al. Homocysteine concentrations in subclinical hypothyroidism // *Endocr. Res.* – 2004. – Vol.30, №3. – P.351-359.
52. Shantha G. P., Kumar A. A., Jeyachandran V. et al. Association between primary hypothyroidism and metabolic syndrome and the role of C reactive protein: a cross-sectional study from South India // *Thyroid. Res.* – 2009. – Vol. 2. – P.2.
53. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism // *Georg. Med. News.* – 2005. – №12. – P.57-60.
54. Squizzato A., Romualdi E., Buller H. R. et al. Thyroid dysfunction and effects on coagulation and fibrinolysis: a systematic review // *Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – Vol.92. – P.2415-2420.
55. Staub J. J. Minimal thyroid failure: effects on lipid metabolism and peripheral target tissues // *Europ. J. Endocrinol.* – 1998. – Vol.138. – P.137-138.
56. Surks M. I., Ocampo E. Subclinical thyroid disease // *Amer. J. Med.* – 1996. – Vol.100, № 2. – P.217-223.
57. van Noord C., van der Deure W. M., Sturkenboom M. C. et al. High free thyroxine levels are associated with QTc prolongation in males // *J. Endocrinol.* – 2008. – Vol.198, №1. – P.253-260.
58. Weibel L., Brandenberger G., Goichot B. et al. The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers // *Neuroscience Letters.* – 1995. – Vol.187. – P.83-86.
59. Wiersinga W. M. Subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Prevalence and clinical relevance // *Netherlands J. Med.* – 1995. – Vol. 46, №4. – P.197-204.
60. Zimmet P., Boyko E.J., Collier G. R. et al. Etiology of metabolic syndrom: potential role of insulin resistant // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol.892. – P.25-44.

© ВОРОТНИКОВ И.Б., ПОСПЕЛОВА Т.И., ЛЯМКИНА А.С., ГРИЦАЙ Л.Н., ЧЕРНЯВСКИЙ Д.Б.

УДК 616.155.194:616-006.04:616.1-02

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

И.Б. Воротников, Т.И. Поспелова, А.С. Лямкина, Л.Н. Грицай, Д.Б. Чернявский

Областной детский онкогематологический центр, Новосибирская обл., гл. врач – Заслуж. врач РФ В.Д. Злобина;
Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н. проф. И.О. Маринкин;
кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, зав. – д.м.н. проф. Т.И. Поспелова.

Резюме. Анемия является частым осложнением злокачественных новообразований (ЗН). В обзоре рассмотрены вопросы патогенеза анемии у больных со ЗН, в том числе обсуждается роль рекомбинантного человеческого эритропоэтина, как основного метода лечения анемии на фоне противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, анемия, эритропоэтин, гемотрансфузии.

Современные эффективные программы полихимиотерапии значительно улучшили прогноз при злокачественных новообразованиях (ЗН) у детей. Вместе с тем, во многих клинических исследованиях было показано, что у большинства пациентов со ЗН наблюдается снижение уровня

гемоглобина как вследствие основного заболевания, так и в результате проводимой противоопухолевой терапии [25]. В ряде исследований, включавших данные о 25093 пациентах, показано, что около 80% больных детского возраста онкогематологических клиник Европы имели анемию различной степени тяжести, особенно в более выраженных стадиях прогрессивного роста опухолевых клеток [27]. Принято считать, что причинами анемии у детей с онкологическими заболеваниями являются: повреждение нормального гемопоэза в костном мозге злокачественными опухолевыми клетками, желудочно-кишечные кровотечения, аутоиммун-

Воротников Иван Борисович – к.м.н., соискатель кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

Поспелова Татьяна Ивановна – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

Лямкина Анна Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: vib@aport.ru.

ный гемолиз, недостаточность железа, фолиевой кислоты и витамина В12, поражение почек и печени злокачественным новообразованием и миелосупрессивные эффекты проводимой полихимиотерапии и лучевой терапии (явления панцитопении в периферической крови). В то же время, у 50 - 70 % пациентов, по данным различных авторов, не выявляется ни одной из вышеперечисленных причин, хотя отмечаются сниженные уровни гемоглобина [2, 5, 25, 26].

Хроническая анемия у детей со злокачественными новообразованиями является частью так называемого гематологического стресс-синдрома (ГСС), который проявляется в виде гематологических реакций на повреждение тканей, вызванное инфекцией, воспалением, травмой или опухолевым процессом. Гематологические реакции ГСС включают анемию, лейкоцитоз и тромбоцитоз на фоне соответствующих гемопоэтических факторов роста, цитокинов, а также метаболических изменений, касающихся железа, трансферрина, фолатов, холестерина и факторов свертывания. ГСС включает также важные изменения системы макрофагов-моноцитов. Анемия у детей с инфекционными, воспалительными и неопластическими заболеваниями обычно нормохромная и нормоцитарная, умеренной степени тяжести с уровнями гемоглобина от 90 до 110 г/л. По степени выраженности выделяют легкую, умеренную, выраженную и тяжелую анемию. В табл. 1 показаны критерии анемии, принятые в настоящее время Всемирной организацией здравоохранения (WHO), Европейской организацией исследования и лечения рака (EORTC) и Национального института рака США (NCI).

Классификация анемии по степени выраженности

Система	Степень выраженности анемии				
	0 норма	1 легкая	2 умеренная	3 выраженная	4 тяжелая
WHO, Hb, г/дл	≥11	10,9-9,5	9,4-8	7,9-6,5	<6,5
EORTC, Hb, г/дл	>12	12-10	10-8,0	8,0-6,5	<6,5
NCI, Hb, г/дл	≥12,0	10,0-12,0	8,0-10,0	6,5-7,9	<6,5

Анемия злокачественных новообразований (АЗН) «Cancer-related anemia» относится к эритропоэтиндефицитным анемиям [8]. Эта группа анемий относится к гипопролиферативным, гипорегенераторным анемиям с низкими числами ретикулоцитов (ретикулоцитопения), не соответствующим степени анемии. Характерным патофизиологическим механизмом развития анемического синдрома у детей с онкогематологическими заболеваниями является интенсивное взаимодействие иммунной системы с популяцией опухолевых клеток, как чужеродного антигена, что приводит к укорочению периода жизни эритроцитов и супрессии ранних эритроидных предшественников, уменьшению реутилизации железа клетками костного мозга и неадекватной продукции эритропоэтина (ЭПО). Анемия,

развивающаяся при неопластических процессах, из-за повышенной секреции фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкина-1β (ИЛ-1β), вызвана действием интерферонов (ИФ), которые напрямую вызывают угнетение высвобождения железа из макрофагов и уменьшение включения железа в эритроциты, увеличение продукции ферритина, нарушение связывания трансферрина с сывороточным трансферриновым рецептором (с-ТФР) [8]. Так, строма костного мозга под действием факторов некроза опухолей продуцирует интерферон-β, а Т-лимфоциты под действием ИЛ-1β – интерферон-γ. ФНО может стимулировать высвобождение ИЛ-1β из макрофагов, которые, в свою очередь, могут стимулировать освобождение ИФ-γ из Т-лимфоцитов. Цитокины, влияя на обмен железа, негативно воздействуют на выработку эритропоэтина (ЭПО) – ключевого гормона для эритропоэза, а также подавляют процесс дифференцировки клеток-предшественников эритроидного ряда через снижение концентрации информационной (мессенджер) РНК и супрессию чувствительности эритропоэтин-чувствительных клеток к гормону. Кроме того, активированные мононуклеарные фагоциты при новообразованиях освобождают не только провоспалительные цитокины, но и реактивные перекисные соединения, которые также подавляют экспрессию гена эритропоэтина в почечной и печеночной ткани. Сами гиперактивированные моноциты-макрофаги и цитокины (ИФ-γ, ФНО, ИЛ-1β), действуя синергетически [20], повышают экспрессию друг друга и способны приводить к апоптозу эритроцитов, дисэритропоэзу и анемии, обусловленной снижением образования эритроидных

Таблица 1

клеток и уменьшением периода их жизни в циркуляции со 120 дней (в норме) до 90-60 дней, преждевременной их секвестрации и деструкции, путем разрушения мембраны [3], а также путем активации внеэритроцитарного гемолиза, эритрофагоцитоза, приводя потенциально к возникновению анемии (рис.1). Цитокины косвенно ответственны за отсутствие эффекта эритропоэтина на костный мозг, а проводимое эффективное терапевтическое лечение рекомбинантным эритропоэтином у

детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями может быть частично объяснено преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники. Приблизительно у 50% детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями и практически у всех детей с тяжелыми повреждениями почек на фоне злокачественных солидных опухолей реакция эритроидных предшественников на ЭПО нарушена, то есть отсутствует нормальный механизм обратной связи, при котором повышение уровня ЭПО соответствует падению уровня гемоглобина. Доказательства того, что у пациентов с анемией злокачественных новообразований (АЗН) продукция эндогенного ЭПО неадекватна, впервые получены в ряде исследований [7, 8, 11, 28].

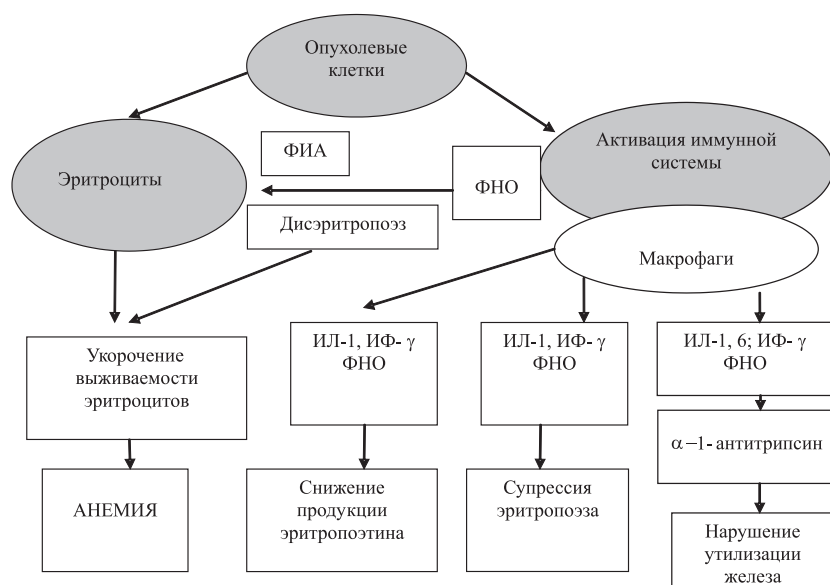


Рис. 1. Патогенетические механизмы, связанные с развитием АЗН у детей.

Обнаружен фактор, индуцирующий развитие анемии (ФИА) [21], вырабатываемый клетками опухолевой ткани. ФИА обнаруживается не только в плазме, но также в цитозоле и ядерной фракции неопластических клеток. Фактор является специфичным для анемии злокачественных новообразований в далеко зашедших стадиях опухолевого роста и не связан с патофизиологией хронических воспалительных заболеваний. Данный фактор, ингибируя метаболизм в эритроцитах (поступление глюкозы, активность пируваткиназы и снижая концентрацию АТФ), уменьшает осмотическую резистентность клеток, приводя к клеточному гемолизу.

В последние годы большое внимание уделяют действию ИЛ-6 и, в частности, вызываемому им повышению продукции гепсидина в печени. Гепсидин значительно снижает абсорбцию железа энтероцитами тонкой кишки, а также тормозит выход накопленного железа из макрофагов [14]. Кроме того, связываясь с мембранным белком ферропортином – основным экспортером железа из клетки, вызывает его интернализацию и последующую деградацию в цитоплазме клетки.

Отличительными чертами анемии при онкологических и онкогематологических заболеваниях у детей, как и других АХЗ являются: низкие уровни сывороточного железа, снижение ОЖСС, низкое насыщение трансферрина на фоне присутствия адекватных запасов ферритина в сыворотке крови и по исследованию костного мозга. Так, цитокины (ФНО, ИЛ-1 β), активируя экспрессию цепей ферритина, действуя, по-видимому, на уровне транскрипции и трансляции, способны нарушать метаболизм железа и приводить к гипоферремии путем индукции синтеза ферритина и депонирования железа в макрофагах и гепатоцитах. В результате ферритин остается в этих клетках значительно насыщенным включенным железом, быстро захватывающим последнее и относительно медленно освобождая его

[33]. Ферритин может действовать в качестве «ловушки» для железа, которое иначе могло бы быть доступно для эритропоэза. ИЛ-1 β и ФНО вызывают супрессию кишечной ассимиляции железа, уменьшение перехода железа из макрофагов в плазму и повышенный синтез ферритина. Вместе с ФНО, ИЛ-1 β стимулируют костномозговые стромальные клетки и Т-лимфоциты к выработке ИФ- β и ИФ- γ соответственно, оба интерферона приводят к супрессии ранних эритроидных предшественников.

В современной литературе обсуждается применение для диагностики дефицита железа и хронических воспалительных и онкологических процессов высокочувствительного и высокоспецифичного метода определения концентрации с-ТФР [8]. с-ТФР – трансмембранный гликопротеин, локализующийся на интенсивно деля-

щихся клетках и обеспечивающий поступление железа внутрь клетки. Степень его экспрессии связана с пролиферативным статусом клеток. Приблизительно 80% с-ТФР сосредоточены на незрелых клетках эритроидного ряда. Уровень с-ТФР существенно повышается при дефиците железа и остается в пределах референтных значений в условиях воспаления, таким образом, может предлагаться как перспективный критерий для дифференциальной диагностики дефицита железа при различных, в том числе воспалительных заболеваниях. Выявлено, что динамика содержания с-ТФР может косвенно отражать изменения пролиферативного потенциала костного мозга, что позволяет мониторировать процессы, происходящие в костном мозге при лечении больных с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от длительности проведения химиотерапевтического лечения [1, 15, 16]. К недостаткам метода определения концентрации с-ТФР пока еще относится отсутствие четкой международной стандартизации. В связи с этим референтные диапазоны значительно варьируют в соответствии со спецификацией производителя.

Конечным результатом снижения уровня гемоглобина является уменьшение кислородной емкости крови и, соответственно, тканевая гипоксия. В связи с развитием гипоксии, анемия существенно влияет на биологию опухоли, активируя рост опухоли и метастазирование [22]. Опухолевая клетка, находящаяся в состоянии кислородного голодания, включает механизмы приспособления. В частности, это продукция индуцируемого гипоксией фактора α (hypoxia-inducible factor α – HIF: HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α), являющегося в комплексе с β -субъединицей рецептора ядерного транслокатора (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator – ARNT) фактором транскрипции ряда генов, в частности, гена сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) [9]. Цито-

кин VEGF является основным промотором неоангиогенеза и способствует росту опухоли и ее метастазированию. В условиях нормального содержания кислорода в тканях белки HIF быстро разрушаются и активации ангиогенеза не происходит. Глубокая гипоксия также приводит к увеличению частоты изменений хромосом — спонтанных мутаций. Одним из следствий такого гипермутабельного состояния клетки являются поломки гена Tr53, индуцирующие апоптоз клеток с измененным геномом [18]. Нарушения работы этого гена могут значительно уменьшить чувствительность опухоли к цитостатическим препаратам и сделать ее агрессивной. При гипоксии компенсаторно увеличивается кровоснабжение опухоли, она начинает расти быстрее [2]. Коррекция анемии улучшает оксигенацию опухоли. Неадекватность в продукции ЭПО у детей с онкогематологическими заболеваниями может быть объяснена множественными патогенетическими механизмами. Три главных фактора могут нарушать продукцию ЭПО в этих условиях: 1) воспалительный компонент, присущий опухоли; 2) повреждение почек, обусловленное развитием или прогрессированием опухолевого роста; 3) химиопрепараты, используемые при проведении специфического полихимиотерапевтического лечения опухоли [23, 32, 37].

В современной литературе большинство авторов пишут о необходимости своевременной коррекции анемии, сопровождающей опухолевый процесс, так как ранняя коррекция анемии может повысить выживаемость больных, предупредить ухудшение качества жизни (КЖ), связанное с проведением химиотерапии, лучевого лечения и купировать проявления анемического синдрома [19]. Трансфузии эритроцитов дают немедленный эффект и долгое время являлись единственным способом лечения анемии у детей с онкогематологическими заболеваниями [4]. Однако, проведение гемотрансфузии связано с определенными рисками, такими как вероятность развития острых и хронических трансфузионных реакций, аллоиммунизации, реакции трансплантат против хозяина, инфицирования ВИЧ, вирусными гепатитами В и С, цитомегаловирусной инфекцией и др. Переливание эритроцитарной массы нередко сопровождается перегрузкой железом печени и миокарда [11, 34, 36]. Таким образом, преимущества трансфузий ограничены, а недостатки составляют довольно большой список факторов риска [10]. Поэтому большим успехом в коррекции или облегчении анемии у пациентов с различными новообразованиями явилась рациональная терапия препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (Рч-ЭПО), имеющая целый ряд преимуществ перед трансфузионной политикой [10].

Рч-ЭПО, предложенный в качестве терапии анемического синдрома, является безопасным и эффективным средством в коррекции анемии злокачественных новообразований и резко уменьшает потребность в гемотрансфузиях [17, 24, 29]. ЭПО не является фактором, влияющим на рост опухоли [30, 31, 35]. Рч-ЭПО может быть абсолютно бе-

зопасно использован при миелосупрессивной терапии или облучении без повреждения эритроидных и миелоидных предшественников [13, 20]. Терапия рч-ЭПО может влиять на основные патогенетические механизмы развития анемического синдрома у больных опухолями. При добавлении рч-ЭПО к среде *in vitro* может быть отменено эритроидное ингибирование, вызванное ИФ-бета или гамма. Эти результаты указывают, что терапевтический эффект рч-ЭПО, наблюдаемый у пациентов с АЗН, может быть частично обусловлен преодолением супрессорного эффекта этих цитокинов на эритроидные предшественники [3]. Терапия препаратами рч-ЭПО имеет значительные преимущества перед традиционными гемотрансфузиями: физиологичность воздействия, возможность амбулаторного лечения, отсутствие факторов риска терапии, значительное улучшение качества жизни пациента [6, 14].

Таким образом, в реальной клинической ситуации у детей с онкогематологическими заболеваниями назначение рч-ЭПО, как альтернативного, патогенетического метода лечения анемического синдрома, является основным рекомендованным методом лечения. Рч-ЭПО - безопасное и эффективное средство, позволяющее успешно «синхронизировать» лечение анемического синдрома с введением цитостатических препаратов в большинстве схем химиотерапии у детей. Широкое внедрение в отечественную практику рч-ЭПО позволяет значительно улучшить сопроводительную терапию злокачественных новообразований у детей.

MECHANISMS OF ANEMIA SYNDROME DEVELOPMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES IN CHILDREN

I.B. Vorotnikov, T.I. Pospelova, A.S. Lyamkina, L.N. Gricay, D.B. Chernyavskiy

Regional Children Oncohaematological Center, Novosibirsk region

Novosibirsk State Medical University, Russian Federation
Novosibirsk Clinical Hospital № 2, Russian Federation

Abstract. Anemia is a frequent complication of malignant neoplasms (MN). The paper presents pathogenesis of anemia in patients with MN. The role of recombinant human erythropoietin in anemia treatment in combination with anti-tumor therapy is discussed.

Key words: malignant neoplasm, anemia, erythropoietin, hemotransfusion.

Литература

1. Бокова Е.В., Ковригина Е.С., Румянцева Ю.В. и др. Растворимый трансферриновый рецептор в диагностике, дифференциальной диагностике и прогнозе некоторых заболеваний у детей // Рос. педиатр. журн. — 2006. — №6. — С. 9-12.

2. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Этиология и патогенез анемии при злокачественных новообразованиях // Вопр.

гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т.1, 3 (1). – С. 50-55.

3. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М., 2003. – 448с.

4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей. – СПб: Изд-во «Питер», 2000. – 320 с.

5. Barrett-Lee P.J., Ludwig H., Birgegard G. et al. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey // *Oncology*. – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 34-48.

6. Bastit L., Vandebroek A., Altintas S. et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, №10. – P.1611-1618.

7. Begnin Y., Yerna M., Loo M. et al. Erythropoiesis in multiply myeloma: defective red cell production due to inappropriate erythropoietin production // *Br. J. Haematol.* – 1992. – Vol.82. – P.648-653

8. Birgegard G., Gascon P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey // *Eur. J. Haematol.* – 2006. – Vol. 77. – P. 378-386.

9. Bunn H.F., Poyton R.O. Activation of the HIF pathway in cancer // *Curr Opin Gen Dev.* – 2001. – №11. – P. 293-299.

10. Couture F., Turner A.R., Melosky B. et al. Prior red blood cell transfusions in cancer patients increase the risk of subsequent transfusions with or without recombinant human erythropoietin management // *Oncologist*. – 2005. – № 10 (1). – P. 63-71.

11. Cox R., Musial T., Gyde O.H.B. Reduced erythropoietin levels as a cause of anaemia in patients with lung cancer // *Eur. J. Cancer. Oncol.* – 1986. – Vol.22. – P.511-514.

12. Crawford J. Erythropoietin: high profile, high scrutiny // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25, №9. – P. 1021-1023.

13. Crawford J., Robert F., Perry M.C. et al. Anemia Prevention in NSCLC Group. A randomized trial comparing immediate versus delayed treatment of anemia with once-weekly epoetin alfa in patients with non-small cell lung cancer scheduled to receive first-line chemotherapy // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 3 – P. 210-220.

14. Detivaud L., Nemeth E., Boudjema K. et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels, and hepatic function. // *Blood*. – 2005. – №106. – P. 746 – 748.

15. Feelders R.A., Vreugdenhil G., van Dijk J.P. et al. Decreased affinity and number of transferrin receptors on erythroblasts in the anemia of rheumatoid arthritis // *Am. J. Hematol.* – 1993. – №43. – P. 200-204.

16. Fillet G., Beguin Y., Baldelli L. Monitoring of

erythropoiesis by the serum transferrin receptor and erythropoietin // *Acta Clin. Belg.* – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 146-154.

17. Gascon P., Jones M., Justy J. Once-weekly 40000 IU epoetin alfa mixed tumor studies: Meta-analysis // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol.17. – P. 294.

18. Graeber T.G. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours // *Nature*. – 1996. – № 379. – P. 88-91.

19. Grogan M., Thomas G.M., Melamed J. et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix // *Cancer*. – 1999. – № 86. – P.1528-1536.

20. Henry D.H. Clinical application of recombinant erythropoietin in anemic cancer patients // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 1994. – № 8. – P. 961-974.

21. Howrussian M.R., Kasper C., Oberhoff C. et al. Pathophysiology of cancer-related anemia. – In: Erythropoietin in cancer supportive treatment // M. Ehmer. Marcel Dekker Inc., N.Y. – 1996 – P. 13-34.

22. Hurter B., Bush N.J. Cancer-related anemia: clinical review and management update // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2007. – Vol. 11, №3. – P. 349-59.

23. Kokhaei P., Abdalla A.O., Hansson L. et al. Expression of erythropoietin receptor and in vitro functional effects of epoetins in B-cell malignancies // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – Vol.13, № 12. – P. 3536-3544.

24. Littlewood T.J., Schenkel B., Liss M. Effect of patient exclusion criteria on the efficacy of erythropoiesis-stimulating agents in patients with cancer-related anemia // *Oncologist*. – 2005. – Vol.10, № 5. – P.357-360.

25. Ludwig H., Fritz E. Anemia in cancer patients // *Semin. Oncol.* – 1998. – №25. – P. 2-6.

26. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease // *Blood*. – 1992. – Vol. 80. – P. 1639-1647.

27. Michon J. Incidence of anemia in pediatric cancer patients in Europe: results of a large, international survey // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2002. – Vol. 39, № 4. – P. 448-450.

28. Miller C.B., Jones R.J., Piantadosi S. et al. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 1689-1692.

29. Moebus V., Lueck H., Thomssen C. et al. The impact of epoetin-alpha on anemia, red blood cell transfusions, and survival in breast cancer patients (pts) treated with dose-dense sequential chemotherapy: Mature results of an AGO phase III study (ETC trial) // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 18.

30. Moyo V., Lefebvre P., Duh M.S. et al. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis // *Ann. Hematol.* – 2008. – Vol.87, №7. – P.527-536.

31. Nowrussian MR. Regarding "randomized comparison of epoetin alfa and darbepoetin alfa in anemic patients with cancer

receiving chemotherapy" // *Oncologist*. – 2006. – Vol.11, №5. – P. 535-536.

32. Rafanelli D., Grossi A., Longo G. et al. Recombinant human erythropoietin for treatment of myelodysplastic syndromes // *Leukemia*. – 1992. – № 6. – P. 323-327.

33. Salvazini C., Casali B., Salvo D. et al. The role of interleukin 1, erythropoietin and red cell bound immunoglobulins in the anemia of rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 1991. – № 9. – P. 241-246.

34. Stockman J.A. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse // *Pediatr. Clin. North. Am*. – 1986. – № 33. – P. 111-128.

35. Vanstraelen G., Baron F., Willems E. et al. Recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen: low donor chimerism predicts for poor response // *Exp. Hematol*. – 2006. – Vol. 34, №7. – P.841-850.

36. Weiss G., Goodnough L. T. Anemia of Chronic Disease // *NEJM*. – 2005. – Vol.352. – P.1011-1023.

37. Wolff M., Jelkmann W. Effects of chemotherapeutic and immunosuppressive drugs on the production of erythropoietin in human hepatoma cultures // *Ann. Hematol*. – 1993. – № 66 – P.27-31.

© ДОБРЯКОВ Б.С., БРАВВЕ И.Ю., БОРОДАЧ А.В., ШЕСТАКОВ В.В., АЛЕКСЕЕВ Б.В., КУЗНЕЦОВ А.В., КУЗНЕЦОВ Ю.В.
УДК 616.361-091.8

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Б.С. Добряков, И.Ю. Бравве, А.В. Бородач, В.В. Шестаков, Б.В. Алексеев, А.В. Кузнецов, Ю.В. Кузнецов
Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра хирургических болезней, зав. – д.м.н., проф. И.Ю. Бравве.

Резюме. Дан обзор современных представлений о нормальной и патологической анатомии и физиологии внепечёночных желчных путей и большом сосочке двенадцатиперстной кишки. Акцент сделан на клиническом значении изменений в физиологии желчевыводящей системы до и после хирургических операций.

Ключевые слова: анатомия желчевыводящих путей, физиология желчевыводящих путей, сфинктер Oddi, хирургия желчевыводящих путей.

Внепечёночные желчные протоки (ВЖП) представляют собой систему, связывающую между собой паренхиму печени и двенадцатиперстную кишку (ДПК), функцией которой является формирование окончательного состава желчи. Эпителий общего желчного протока (ОЖП) человека изучен недостаточно, поскольку уже в течение нескольких часов после смерти наступает его разрушение желчью [44; 45]. В стенке ОЖП выделяют слизистую, фиброзную и адвентициальную оболочки [37]. Наиболее подробное описание гистологического строения ОЖП дал V. Burden, 1925 [17]. Проток покрыт цилиндрическим эпителием. Сразу под эпителием расположена строма протока, состоящая из пучков эластических волокон. Наружный слой ОЖП представлен рыхлой соединительной тканью, содержащей кровеносные и лимфатические сосуды. На поверхности слизистой ОЖП имеются крипты. Нормальные крипты ОЖП лишены складок, на их дне открываются протоки желёз [17]. Поверхность ВЖП покрыта нерастворимой

слизью. Слизь продуцируют холангиоциты и перибиллярные железы. Таким образом, эпителиальный покров непосредственно не контактирует с желчью. Появление желёз в виде инвагинатов обнаружено в пренатальном периоде; ацинарное строение появляется после 2-го месяца жизни. Продукт желёз - сиало- и сульфомуцины. Отдельные железы трансформируются в эктопированные панкреатические ацинусы, чем объясняется наличие в нормальной желчи незначительной концентрации панкреатических ферментов [55]. Описана гетеротопия фундальных желёз желудка в слизистую оболочку ОЖП с формированием хронической язвы [2]. Число слизистых желёз ВЖП невелико, за исключением шейки желчного пузыря и большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК). Для пожилых людей характерна возрастная пролиферация слизистых желёз БСДК [30]. В слизистой БСДК, кроме клеток «билиарного» типа, имеются бокаловидные клетки и клетки энтерохромаффинной системы. Холангиоциты составляют 3-5% всей клеточной популяции печени, а доля продуцируемой ими жидкости составляет 40% всего объёма желчи. Стимуляция холереза осуществляется секретинном путём активации Na⁺-зависимого транспортного белка, который захватывает из протоковой желчи конъюгированные желчные кислоты, переносит их в цитоплазму холангиоцитов и далее возвращает в портальную систему («малый круг рециркуляции») [10].

Добряков Борис Семёнович – д.м.н. проф. кафедры хирургических болезней педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: aborodach@gmail.com.

Бравве Иосиф Юрьевич – д.м.н., проф. зав. кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: aborodach@gmail.com.

Бородач Андрей Вячеславович – д.м.н. проф. кафедры хирургических болезней педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; e-mail: aborodach@sibmail.ru.

Билиарный эпителий формирует окончательный состав желчи путём секреции и абсорбции различных веществ, прежде всего воды, глюкозы и бикарбонатов. Объём протоковой резорбции у человека неизвестен. У кролика физиологический транспорт воды через стенку ОЖП составляет около 0,03 мл/час [18]. Эпителий желчных протоков вырабатывает IgA, один из факторов предупреждения бактериохоллии, его количество при ЖКБ снижается [36, 38, 53]. В энтероцитах обнаружены рецепторы желчных кислот – «фарнезоид-Х-рецепторы», регулирующие синтез большинства транспортных белков и ферментов, участвующих в обмене холестерина и желчных кислот [32]. Следовательно, именно протоковая составляющая желчи, после холецистэктомии, должна быть ответственна за величину гидростатического давления в ВЖП и объём желчи, поступающий в ДПК [34]. Холангиоциты выделяют регуляторные пептиды, участвуя в тканевой интеграции гепатобилиарной системы [49].

Собственная пластинка слизистой ОЖП представлена коллагеновыми волокнами и скудными гладкомышечными волокнами, которые придают внутренней поверхности протока характерный ячеистый вид [57]. По R.Henning et al., 1988 [24], коллагеновые волокна фиброзно-мышечного слоя ОЖП образуют сетчатую структуру. При перерастении ОЖП, при механической желтухе, структура протока необратимо разрушается. Пороговое значение диаметра ОЖП, по достижении которого восстановление тонуса невозможно, достоверно неизвестно. По эмпирическим данным, это значение - 15 мм [24]. В то же время, в литературе есть сообщения о нормализации диаметра ОЖП при значительном расширении протока [43]. У пожилых людей уменьшается число капилляров ОЖП [4, 40]. Было установлено *in vitro*, что сила сокращения фрагмента стенки ОЖП составляет не более 3% от силы сокращения стенки ЖП, что соответствует в 30 раз меньшей концентрации гладкомышечных волокон в стенке ОЖП по сравнению с желчным пузырьём [60]. Активная перистальтика ОЖП обнаружена у грызунов [24]. При ультразвуковом исследовании здоровых людей было установлено, что в межпищеварительном периоде диаметр ОЖП уменьшается, а после приёма пищи возрастает, что подтверждает наличие активного изменения тонуса [33]. Рентгенологические данные о существовании в месте слияния общего печёночного и пузырного протоков сфинктера Mirizzi [46] не подтверждены гистологически и давно устарели [24].

ВЖП окружены перибилиарным сосудистым сплетением, происходящим из ветвей собственной печёночной артерии. Венозный отток осуществляется непосредственно в синусоиды, что играет роль «быстрого круга билиарно-печёночной рециркуляции» липофильных веществ (желчные кислоты, холестерин, фосфолипиды, гидрофобные медикаменты), резорбируемые холангиоцитами и транспортируемые повторно в гепатоциты при

их избыточной концентрации в протоковой желчи [10]. Во внепечёночных желчных протоках обнаружено два симпатических нервных сплетения и два парасимпатических холинэргических нервных сплетения [59].

Участок стенки ДПК в месте впадения в нее ОЖП и главного протока поджелудочной железы (ГППЖ) вместе с мышечным и железистым аппаратами носит название большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК). Его размеры и форма подвержены значительным функциональным колебаниям даже у одного и того же индивидуума [50]. Вскоре после внедрения в практику фиброгастроуденоскопии (ФГДС), была предложена эндоскопическая классификация формы БСДК, поскольку было обнаружено, что успех канюляции зависит от формы этого образования. Были выделены полусферическая, коническая и плоская формы БСДК [29]. В литературе описаны анатомические варианты так называемого «сверхвысокого» впадения ОЖП, когда БСДК располагается в луковице ДПК или антральном отделе желудка, а желчь оттекает непосредственно в желудок или возникает массивный дуоденогастральный рефлюкс. Более чем у 70% таких лиц обнаружено сочетание язвенной болезни желудка, ДПК и холецистохоледохолитиаза, либо сочетание рака желудка и холецистохоледохолитиаза [9, 25, 26]. Особенностью строения БСДК являются аргирофильные волокна, вследствие этого БСДК имеет значительную склонность к посттравматическому отёку. Кровеносные сосуды подслизистого слоя имеют кавернозное строение и тоже усиливают набухание БСДК при травме или воспалительном процессе [30]. Просвет БСДК заполнен складками слизистой, вершины которых направлены вдоль потока желчи. Эти образования впервые были описаны А. Vesalius, 1543 (цит. по [15]). Высота клапанов – 2-6 мм, ширина – 2-3 мм [1, 31]. Клапаны препятствуют дуодено-билиарному рефлюксу. Очевидно, что, после выполнения папиллосфинктеротомии (ПСТ), они не могут функционировать, а после холедоходуоденостомии (ХДС) их функция не имеет значения.

Если эпителий БСДК не имеет отличий от других областей желчевыводящей системы, то его подлежащие слои устроены уникальным образом. В подслизистом слое расположены многочисленные трубчато-ацинарные железы. БСДК – место максимальной концентрации слизистых желёз во ВЖП. В литературе не существует единой точки зрения на нормальное гистологическое строение БСДК. Данное обстоятельство служит принципиальным препятствием для гистологической диагностики большинства неопухолевых поражений этого органа. Преобладает мнение, что для БСДК характерна смешанная железисто-мышечно-сосудистая структура, напоминающая строение предстательной железы [14, 51]. Оппоненты указанных авторов [30], после тщательных исследований, пришли к прямо противоположной концепции «строгой тканевой архитектоники БСДК», когда железы и мышечный аппа-

рат в норме не смешиваются. Следовательно, появление в мышечной оболочке БСДК слизистых желёз является патологическим состоянием и характерно для возрастной инволюции.

Дискуссия морфологов 50-70-х годов прошлого века осталась незавершённой и требует продолжения [58]. По-видимому, с появлением в 80-х годах «безопасной» эндоскопической папилосфинктеротомии, вопрос о морфологическом субстрате неопухолевого папилостеноза представляется клиницистам несущественным. В то же время, сложные представления о патологических изменениях БСДК, система показаний и противопоказаний к ПСТ, сменились разрушением замыкательного аппарата желчных и панкреатических путей в качестве хирургического доступа к желчным путям для выполнения литоэкстракции, вне зависимости от наличия патологии и сохранности функции этого важного органа. В настоящее время для обозначения нарушенной пропускной способности БСДК, особенно, связанной с болевым синдромом после холецистэктомии, принято обозначение «дисфункция сфинктера Одди» [21, 28, 35].

«Дуоденальное окно» (ДО), описанное впервые Н. von Luschka, 1869, и детально изученное М. Papamiltiades & R. Rettori, 1957 [48], представляет собой мышечную диафрагму, образованную из наружного продольного и внутреннего циркулярного слоёв ДПК, пропускающих ОЖП. Расстояние между наружной и внутренней щелями зависит от величины угла имплантации протока. Размеры ДО у взрослого человека – 5-7 мм [30, 54]. Косое и спиральное направление мышечных волокон, происходящих из мышечной оболочки ДПК, позволяет потоку при перистальтике кишечника смещаться относительно ДПК во всех трёх координатах. Эту подвижность нужно учитывать и использовать при выполнении катетеризации протоков и эндоскопической папилосфинктеротомии. При выполнении трансдуоденальной папилосфинктеропластики (ТДПС), как и при выполнении ЭПСТ, БСДК должен быть максимально выпячен в просвет кишки, чтобы расправить указанные коммуникативные волокна. Это приём, разработанный D. Del Valle [23], позволяет избежать перфорации задней стенки ДПК. Так называемая антеградная папилосфинктеротомия, при которой тракция БСДК осуществляется в противоположном направлении не пережила испытания клинической практикой [20]. При ЭПСТ (поскольку она бесшовна), повреждение любого края дуоденального окна приводит к забрюшинной перфорации ДПК. Дуоденальное окно – слабое место стенки ДПК, дефекты в котором являются шейками парафатериальных дивертикулов [12]. Распространённость парафатериальных дивертикулов (ПФД) прогрессирует с возрастом, представляя собой серьёзную проблему для эндоскопического лечения холедохолитиаза [3, 42, 56].

В настоящее время преобладает концепция автономного, то есть, не являющегося производным мышечной

оболочки ДПК, сфинктера Одди (СО). Одним из главных доказательств его самостоятельности является развитие его из недифференцированной мезенхимы, независимо от дуоденальной мускулатуры [11, 41, 52]. Согласно классическим представлениям, СО – замыкающая мышца более или менее сложного строения, то есть сфинктер [16; 47]. Имеются публикации, пропагандирующие компромиссную точку зрения на функциональную анатомию сфинктера [27]. Конкурирующая теория анатомии и физиологии СО гласит, что это мышечное образование является активно действующим мышечным насосом, а мышечная оболочка ДПК переходит на интрамуральный отдел ОЖП, создавая ложное впечатление собственного сфинктера. При этом наружный мышечный слой кишки, образованный продольными волокнами, направляется вверх, окружая стенку интрапанкреатического отдела ОЖП, а волокна внутреннего, циркулярного слоя – интрадуоденальный отдел протока [51]. «Это единый мышечный аппарат, – пишет Н. Schreiber, – не имеющий ничего общего с описанным Одди и другими старыми авторами сфинктером..., активно перекачивающий желчь в двенадцатиперстную кишку, так же, как сердце перекачивает кровь» [51]. К подобному же мнению пришли в своей работе Б.С. Брискин с соавт. 2003 [6].

На протяжении всей новейшей истории изучения функции СО, в том числе, исследования влияния различных медикаментозных препаратов на функцию СО, основным источником информации служили экспериментальные исследования на грызунах. Однако, по данным Р. Calabuig [19], имеется принципиальное различие функций СО у грызунов и высших млекопитающих. У первых, ОЖП перистальтирует, и СО активно транспортирует желчь в ДПК. У высших млекопитающих ОЖП способен только к изменению тонуса стенки; СО функционирует только как гидродинамическое сопротивление. Установлено, что длина сфинктерных зон БСДК у человека варьирует от 2 до 30 мм [13,39], в связи с чем, классификации ПСТ, основанные на длине разреза БСДК [5, 22], имеют только историческое значение.

Длительная пауза в изучении морфологии замыкательного аппарата терминального отдела ОЖП, возникшая после внедрения ЭПСТ, закончилась на рубеже веков. Опубликованы интересные работы Ю.М. Шутова, 1998, [8], С. Avisse, 2000 [12]; Б.С. Брискина с соавт., 2003 [6], А.А. Сотникова, 2003 [7], посвящённые названной проблеме и разрабатывающие отдельные её аспекты. Более новых публикаций, посвящённых микроморфологии внепечёночных желчных протоков в доступной литературе обнаружить не удалось.

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PECULIARITIES OF EXTRANEHATIC BILE DUCTS

B.S. Dobryakov, I.Iu. Bravve, A.V. Borodach,
V.V. Shestakov, B.V. Alexeev, A.V. Kuznetsov, Iu.V. Kuznetsov
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The review presents the history and modern studies of normal and pathological anatomy and physiology of extrahepatic bile ducts and major duodenum papilla. Clinical changes in physiology of biliary flow before and after surgical treatment are in focus of the paper.

Key words: anatomy of biliary tract, physiology of biliary flow, sphincter of Oddi, biliary tract surgery.

Литература

1. Берёзов В.Д., Шимкевич Л.А. Внутренний рельеф большого дуоденального соска при холецистите и панкреатите // Архив патологии. — 1983. — № 10. — С. 52-55.
2. Аруин Л.И., Ильченко А.А., Чукунова Б.З. Гетеротопия слизистой оболочки фундального отдела желудка в аденоматозный полип общего желчного протока с формированием в нём язвенного дефекта // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерология. — 2004. — №5. — С. 128-132.
3. Григорян Р.С., Старков Ю.Г. Эндоскопическая папилосфинктеротомия при папиллярных дивертикулах // Хирургия. — 2001. — №7. — С.52-55.
4. Кялян Г.П., Азнаурян А.В. Возрастные особенности мышечного слоя общего желчного протока человека // Морфология. — 1995. — Т.108, №1. — С.1 0-12.
5. Напалков П.Н., Артемьева Н.Н. О единой терминологии пластических операций на большом дуоденальном соске // Вестн. хирургии им. Грекова. — 1981. — №3. — С.32-37.
6. Брискин Б.С., Титова Г.П., Эктов П.В. и др. Новый взгляд на структуру запирающего механизма терминального отдела общего желчного протока // Анналы хирургической гепатологии. — 2003. — Т.8, №1. — С.63-71.
7. Сотников А.А. Клиническая анатомия протоков поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 2003. — 40 с.
8. Шутов Ю.М. Топографоанатомическое обоснование хирургической тактики при стриктуре большого дуоденального соска или терминального отдела общего желчного протока: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1998. — 36 с.
9. Sugiyama Y., Kobori H., Hakamada K. et al. Altered bile composition in the gallbladder and common bile duct of patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction // World. J. Surg. — 2000. — Vol.24, № 1. — P.17-20.
10. Alvaro D. Biliary epithelium: a new chapter in cell biology // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol.31. — P.78-83.
11. Elbrond H., Ostergaard L., Hunicke B. et al. A model for simultaneous study of pressure and electrical events in the rabbit's sphincter of Oddi and duodenum // Scand. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol.23, №1. — P.1211-1216.
12. Avisse C. Ampulla of Vater. Anatomic, embryologic, and surgical aspects // Surg. Clin. North. Am. — 2000. — Vol.80, №1. — P.201-212.
13. Richelme H., Bourgeon A., Ferrari C. et al. Bases anatomiques de la sphinctérotomie oddienne // Anat. Clin. — 1978. — T.1, №2. — P.177-184.
14. Böckl O., Zimmermann G. Kombinierte radiomanometrische und histologische Untersuchungen bei Ergriffen an der Papilla Vateri // Zeitschrift für Gastroenterologie. — 1976. — Vol.14, №6. — S.638-644.
15. Boyden E.A. The pars intestinalis of the common bile duct, as viewed by the older anatomists // Anat. Rec. — 1936. — Vol.66, №2. — P.217-232.
16. Boyden E.A. The comparative anatomy of the sphincter of Oddi in mammals, with special reference to the choledochoduodenal junction in man // The Biliary System: Oxford, 1965. — P.15-40.
17. Burden V.G. Observations on the histologic and pathologic anatomy of the hepatic, cystic and common bile ducts // Annals of Surgery. — 1925. — Vol.82. — P.584-597.
18. Chenderovitch J. Secretory function of the rabbit common bile duct // American Journal of Physiology. — 1972. — Vol.223, №3. — P.695-706.
19. Calabuig R., Weems W.A., Moody F.G. Choledochoduodenal flow: effect of the sphincter of Oddi in opossums and cats // Gastroenterology. — 1990. — Vol.99, №6. — P.1641-1646.
20. Colp R., Doubilet J.I. Endocholidochal section of the sphincter of Oddi // Ach. Surg. — 1936. — Vol.33. — P.696-707.
21. Corazziari E. Sphincter of Oddi dysfunction // Digestive and Liver Disease. — 2003. — Vol.35, №3. — P.26-29.
22. Delmont J. Le sphincter d'Oddi: Anatomie traditionnelle et anatomie fonctionnelle // Gastroenterol. Clin. Biol. — 1979. — Vol.3, №2. — P.157-165.
23. Del Valle D. Papillosphinctérotomie. Indications et résultats // Révue Internationale d'Hépatologie. — 1965. — Vol.15, №5. — P.1017-1029.
24. Henning R., Steiner D., Lierse W. et al. Die Biokonstruktion der extrahepatische Gallenwege des Menschen // Aktuel. Chir. — 1988. — Vol. 23. — S.74-78.
25. Bernard P., Le Borgne J., Dupas B. et al. Double common bile duct with ectopic drainage into the stomach. Case report and review of the literature // Surg. Radiol. Anat. — 2001. — Vol.23, №4. — P.269-272.
26. Lee S.S., Kim M.H., Lee S.K. et al. Ectopic opening of the common bile duct in the duodenal bulb: clinical implications // Gastrointest. Endosc. — 2003. — Vol.57, №6. — P.679-682.
27. Germain M., Martin E., Gremillet C. Embryology of the sphincter of Oddi // The sphincter of Oddi: 3d Gastroenterological symposium. — Basel: Karger, 1977. — P.1-5.
28. Tham T., Carr-Locke D.L., Collins J.S.A. Endoscopic sphincterotomy in the young patient: is there cause for concern? // Gut. — 1997. — Vol.40. — P.697-700.

29. Nakajima M., Kizu M., Akasaka Y. et al. Five years experience of endoscopic sphincterotomy in Japan: a collective study // *Endoscopy*. – 1979. – Vol.11, №2. – P.138-141.
30. Födisch H.J. Feingewebliche Studien für Orthologie und Pathologie der Papilla Vateri. – Stuttgart: G. Thieme, 1972. – 55 s.
31. Paulsen F.P., Bobka T., Tsokos M. et al. Functional anatomy of the papilla Vateri // *Surg. Endosc.* – 2002. – Vol.16, №2. – P.296-301.
32. Westin S., Heyman R.A., Martin R. FXR, a therapeutic target for bile acid and lipid disorders // *Mini. Rev. Med. Chem.* – 2005. – Vol.5, №8. – P.719-727.
33. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. et al. Gallensaure-unabhängige Wirkung von Hymecromon auf die Gallesekretion und die Motilität der Gallenwege // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2005. – Vol.130, №34-35. – S.1938-1943.
34. Glaser S., Alvaro D., Ueno Y. et al. Gastrin reverses established cholangiocyte proliferation and enhanced secretin-stimulated ductal secretion of BDL rats // *Liver Int.* – 2003. – Vol.23, №2. – P.78-88.
35. Geenen J.E. New diagnostic and treatment modalities involving endoscopic retrograde cholangiopancreatography and esophagogastroduodenoscopy // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1982. – Vol. 77. – P.93-106.
36. Groen A.K. Lipid transport into bile and role in bile formation // *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* – 2005. – Vol.5, №2. – P.131-135.
37. Hendrickson W.F. A study of the musculature of the entire extrahepatic biliary system, including that of the duodenal portion of the common bile duct and of the sphincter // *Bull. Johns Hopkins. Hosp.* – 1898. – Vol.9. – P.221-232.
38. Ohta T., Nagakawa T., Takeda T. et al. Histological evaluation of the intrahepatic biliary tree in intrahepatic choledochal stones // *Hepatology*. – 1993. – Vol.17, №4. – P.531-537.
39. Jones S.A. Sphincteroplasty not sphincterotomy in management of biliary tract disease // *Surg. Clinics N. Amer.* – 1973 – Vol.53, №5. – P.1123-1137.
40. Juvara I., Vereanu I., Huch A. Étude du relief endocholédocienne // *Journal de Chirurgie*. – 1973. – Vol.106, №6. – P.599-607.
41. Tanaka M., Takahata S., Konomi H. Long-term consequence of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – Vol.48. – P.465-469.
42. Uchiyama K., Onishi H., Tani M. et al. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol.238, №1. – P.97-102.
43. Aggarwal S., Kumar A., Roy S. et al. Massive dilatation of the common bile duct resembling a choledochal cyst // *Trop. Gastroenterol.* – 2001. – Vol.22, №4. – P.219-220.
44. Matsuda Y. A comparative electron microscope study on the fine structure of the muscular coat in the common bile duct // *Fukuoka Igaku Zasshi*. – 1991. – Vol.82, №6. – P.362-369.
45. Matsuno Y. Über die Muskulatur des Ductus choledochus // *Virchows' Arch. path. Anat.* – 1923. – №247. – S.208-215.
46. Mirizzi P.L. Syndrome del conducto hepatico // *J. Int. Chir.* – 1948. – Vol.8. – P.731-733.
47. Oddi R. Sulla tonicità dello sphintere del coledoco // *Arch. Sci. Med.* – 1887. – Vol.12, №18. – P.333-339.
48. Papamiliades M., Rettori R. Architecture musculaire de la jonction cholédocho-pancréatico-duodénale // *Acta Anat.* – 1957. – Vol.30. – P.575-600.
49. Strazzabosco M., Fabris L., Spirli C. Pathophysiology of cholangiopathies // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol.39, №4. – P.90-102.
50. Meyer C., Jobard D., Thiry L. et al. Perforation papillaire rétroduodénale apres sphinctérotomie endoscopique. // *Journal de Chirurgie (Paris)*. – 1995. – T.132, №3. – P.118-122.
51. Schreiber H. Der Muskelapparat des duodenalen Choledochusendes (Papilla Vateri) beim Menschen // *Arch. f. klin. Chir.* – 1944. – Vol. 206. – S.211-232.
52. Schwegler R.A. The development of the pars intestinalis of the common bile duct in the human fetus, with special reference to the origin of the ampulla of Vater and the sphincter of Oddi // *Anat. Rec.* – 1937. – Vol.68. – P.193-211.
53. Alpini G., Glaser S., Baiocchi L. et al. Secretin activation of the apical Na⁺-dependent bile acid transporter is associated with cholehepatic shunting in rats // *Hepatology*. – 2005. – Vol.41, №5. – P.1037-1045.
54. Suarez V.C. The Santorini valves // *Mount Sinai J. Med. (N.Y.)*. – 1981. – Vol. 48, №2. – P.149-157.
55. Terada T., Nakanuma Y. Morphological examination of intrahepatic bile ducts in hepatolithiasis // *Virchow's Arch. Pathol.* – 1988. – Vol.413, №2. – S.167-176.
56. Skar V., Skar A.G., Osnes M. The duodenal bacterial flora in the region of Papilla of Vater in patients with and without duodenal diverticula // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol.24, №6. – P.649-656.
57. Hopwood D., Wood R., Milne G. The fine structure and histochemistry of human bile duct in obstruction and choledocholithiasis // *J. Pathol.* – 1988. – Vol.155, №1. – P.49-59.
58. Woods C.M., Mawe G.M., Toouli J. et al. The sphincter of Oddi: understanding its control and function // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2005. – Vol.17, №1. – P.31-40.
59. Tsurumi K., Onda M. Adrenergic and cholinergic innervation of the common bile duct in men and cats // *Gastroenterol. Jpn.* – 1983. – Vol.18, №5. – P.459-467.
60. Walsh T.H., Akoglu T. The muscle content and contractile capability of the common bile duct // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* – 1979. – Vol.61, №3. – P.206-209.

Оригинальные исследования



© БЕРЕЗИКОВА Е.Н., ПОПОВА А.А., ТЕПЛЯКОВ А.Т., ШИЛОВ С.Н., МАЯНСКАЯ С.Д., ЯКОВЛЕВА Н.Ф., ЛУКША Е.Б., ГРЕБЕНКИНА И.А., ЗАХАРОВА Т.И., ЕГОРОВА Л.С., КАЗЬМИНА В.Ю.

УДК 616.127-005.4:616.12-008.46-036.12-018.74-056.7

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Е.Н. Березикова, А.А. Попова, А.Т. Тепляков, С.Н. Шилов, С.Д. Маянская,
Н.Ф. Яковлева, Е.Б. Лукша, И.А. Гребенкина, Т.И. Захарова, Л.С. Егорова, В.Ю. Казьмина
Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.О. Маринкин;
кафедра поликлинической терапии и ОВП, зав. — к.м.н., доц. А.А. Попова;
НИИ кардиологии Томского научного центра СОРАМН, директор — акад. РАМН Р.С. Карпов;
Казанская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. К.Ш. Зыятдинов.

Резюме. С целью изучения влияния полиморфизма гена индуцибельной NO-синтазы (*iNOS*) (*CCTTT*)_n, *Glu298Asp* и диаллельного полиморфизма в четвертом интроне - VNTR intron 4 (*4a/4b* полиморфизм) гена эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) на состояние функции эндотелия и развитие ХСН у больных ИБС было обследовано 165 пациентов с ИБС, осложненной ХСН. Группу контроля составили 114 человек. Установлены ассоциативные взаимосвязи полиморфизма генов *iNOS* (*CCTTT*)_n и *eNOS* (*Glu298Asp*) с нарушением эндотелий зависимой вазодилатации и тяжестью течения ХСН.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм генов *iNOS*, *eNOS*.

Анализ данных литературы свидетельствует о важной роли эндотелиальной дисфункции у больных ИБС и, в особенности, при развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Убедительно показано, что выработка оксида азота (NO) регулируется NO – синтазами, представленными несколькими типами: эндотелиальной NO – синтазой (*eNOS*), нейрональной и индуцибельной NO – синтазой (*iNOS*) [7]. Одной из наиболее важных и перспективных областей исследования функции *eNOS* в кардиологии является возможность оценки полиморфных вариантов этого фермента в качестве объективного маркера кардиоваскулярного риска [11]. В последние годы появились работы о взаимосвязи полиморфизмов генов *eNOS* с поражением органов-мишеней [4, 9, 10]. Установлено, что NO, экспрессия которого контролируется NO – синтазами, играет исключительно важную роль в эндотелий зависимой вазодилатации, и при многих патологических состояниях (в частности, при АГ, ИБС, ХСН, кардиомиопатиях) обнаруживается дисфункция эндотелия [6,8]. В связи с этим интерес исследователей привлекает структурная организация гена NO – синтазы. Мутация в данном гене теоретически

может быть одной из детерминант ХСН и ее осложнений. В то же время влияние структурного полиморфизма гена индуцибельной NO – синтазы (*iNOS*) фактически не изучалось у больных ХСН, хотя имеются указания на более выраженное негативное ее влияние на инотропную функцию ремоделированного миокарда [2].

Генетическая детерминация сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся причиной дисфункции миокарда, ремоделирования сердца с развитием хронической сердечной недостаточности, подтверждается популяционными и генетическими исследованиями [1].

В связи с этим целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи полиморфизма гена индуцибельной NO – синтазы (*iNOS*) (*CCTTT*)_n, *Glu298Asp* и диаллельного полиморфизма в 4-м интроне - VNTR intron 4 (*4a/4b* полиморфизм) гена эндотелиальной NO – синтазы (*eNOS*) с состоянием функции эндотелия у больных ИБС, осложненной ХСН.

Материалы и методы

В исследование включено 165 больных ИБС со стенокардией напряжения I-III ФК (121 мужчина и 44 женщины) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст – 56,7±5,3 лет с ХСН I-IV по NYHA. В группу контроля вошли 114 человек (54 мужчины и 60 женщин) в возрасте от 45 до 65 лет, средний возраст – 53,2±4,9, не имевших по данным клинического обследования и электрокардиографии признаков сердечно-сосудистых нарушений.

Всем пациентам производился забор генетического материала (букальный эпителий) с последующим типи-

Березикова Екатерина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail: berezikova@ngs.ru, тел. 8(383) 2246465.

Попова Анна Александровна – к.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) НГМУ; e-mail: ann24@ngs.ru.

Тепляков Александр Трофимович – г.м.н., проф. заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН; тел. 8(3822) 555404.

рованием аллелей генов eNOS (полиморфные локусы Glu298Asp и VNTR intron 4 (4a/4b полиморфизм) и iNOS (количество повторов полиморфного пентануклеотида (ССТТТ)n). Для выделения ДНК использовали метод фенол-хлороформной экстракции [3].

Генотипирование проводилось методом ПЦР, использовали праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН).

Эндотелиальная дисфункция оценивалась доплерометрическим измерением диаметра плечевой артерии (аппарат «Sonolim Versa Plus», Simens, Германия) по методике S. Celermajer [12] в покое и в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗД) проводили пробу с реактивной гиперемией. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНЗД) оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина 0,0005г.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13,0. Сравнение частот встречаемости генотипов полиморфных локусов в различных популяциях проводили методом χ^2 . Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Диаметр плечевой артерии в покое, по сравнению с группой контроля, у всех больных отличался в меньшую сторону, что свидетельствовало, что у пациентов ХСН была нарушена как эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗД), так и эндотелий независимая вазодилатация (ЭНЗД). Причем, эндотелиальная дисфункция прямо коррелировала с тяжестью процесса ($r = 0,7354$, $p < 0,05$), о чем свидетельствует явное снижение эндотелий зависимой вазодилатации у пациентов с высокими функциональными классами по отношению к пациентам с начальными классами ХСН.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис. 1.

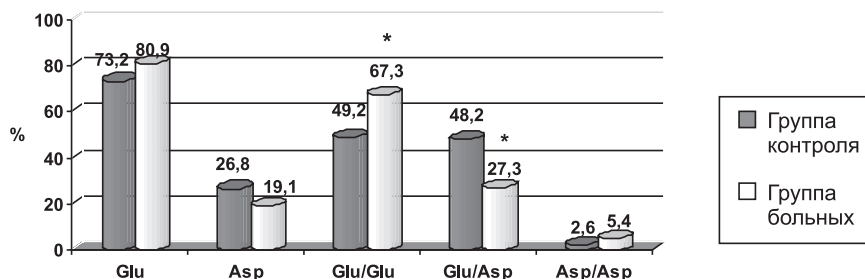


Рис. 1. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в группе больных ХСН и в группе контроля.

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$.

При изучении распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS в исследованной выборке больных чаще встречались аллель Glu и генотип Glu/Glu. Подобное распределение частот аллелей и генотипов данного полиморфизма наблюдается также в московской популяции [5], в греческом исследовании [14] и польской [13] выборках.

Распределение частот встречаемости генотипов полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS в целом в группе больных и в группе контроля соответствует закону Харди – Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис. 2.

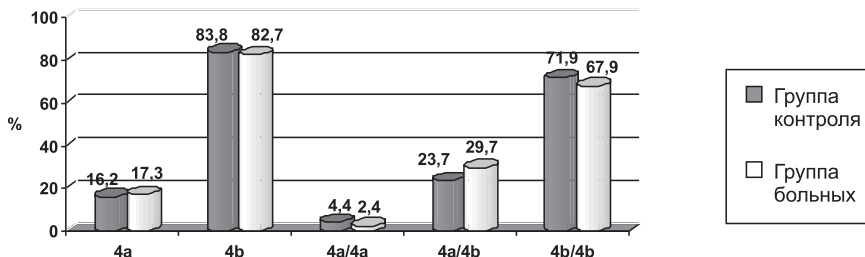


Рис. 2. Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS в группе больных ХСН и в группе контроля.

Достоверно значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей гена eNOS (VNTR intron 4) в целом у больных ХСН и в группе контроля не установлено.

Результаты исследования сосудодвигательной функции эндотелия у больных с разными генотипами полиморфных локусов Glu298Asp и VNTR intron 4 гена eNOS представлены в табл. 1.

В связи с небольшим количеством пациентов с генотипами Asp/Asp полиморфного локуса Glu298Asp и 4a/4a полиморфного локуса VNTR intron 4 эти больные были объединены с пациентами, имеющими генотипы Glu/Asp и 4a/4b, соответственно. Как видно из табл. 1., среди пациентов с генотипом Glu/Glu полиморфного локуса Glu298Asp - ЭЗВД и ЭНЗВД были существенно снижены по сравнению таковыми у пациентов с аллелем Asp ($6,8 \pm 0,26$ против $7,9 \pm 0,29$ и $12,1 \pm 0,39$ против $14,6 \pm 0,36$ соответственно, $p < 0,05$). Вместе

Результаты анализа сосудодвигательной функции эндотелия в зависимости от генотипов полиморфных локусов Glu298Asp и VNTR intron 4 гена eNOS (M ± m)

Показатель	Генотип Glu/Glu (n = 111)	Генотип Glu/Asp+Asp/Asp (n = 54)	Генотип 4a/4a + 4a/4b (n = 53)	Генотип 4b/4b (n = 112)
Исходный диаметр артерии, см	0,34 ± 0,012	0,34 ± 0,011	0,339 ± 0,012	0,35±0,01
ЭЗВД (%)	6,8 ± 0,26	7,9 ± 0,29*	6,9 ± 0,5	7,3 ± 0,7
ЭНЗВД (%)	12,1 ± 0,4	14,6 ± 0,36*	13,7 ± 0,92	14,1 ± 0,4

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с генотипом Glu/Glu, p<0,05.

с тем, статистически значимых различий значений данного показателя у пациентов с разными генотипами полиморфного локуса VNTR intron 4 гена eNOS не было обнаружено.

Распределение частот встречаемости количества повторов полиморфного пентануклеотида (ССТТТ)n гена iNOS в группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга. Результаты исследования полиморфного локуса (ССТТТ)n гена iNOS в целом в группе контроля и в группе больных представлены на рис 3.

По данным распределения частот генотипов гена iNOS (ССТТТ)n, у больных ХСН установлены достоверные (p<0,05) различия с группой здоровых: частота повторов (ССТТТ)13 и (ССТТТ)14 преобладала в группе больных по сравнению с контролем (27,3% и 12,3% для (ССТТТ)13, 9,8% и 1,8% для (ССТТТ)14 соответственно), а количество повторов (ССТТТ)10 чаще регистрировалось в группе контроля по сравнению с группой больных (5,2% против 2,4%, p<0,05).

Среди пациентов, где количество повторов гена iNOS составило (ССТТТ)14 - ЭЗВД и ЭНЗВД были достоверно ниже (p<0,05) по сравнению таковыми у пациентов, где количество повторов гена iNOS составило (ССТТТ)10 и (ССТТТ)11 (6,8 ± 0,26 против 7,9 ± 0,29 и 12,1 ± 0,39 против 14,6 ± 0,36 соответственно, p < 0,05).

В ходе проведенного исследования выявлено, что увеличение количества повторов полиморфного локуса (ССТТТ)n гена iNOS до 14 ассоциировано с прогрессированием дисфункции эндотелия, развитием и ФК тяжести клинических

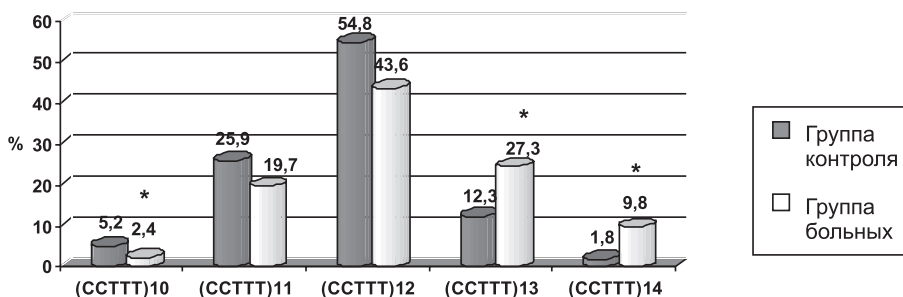


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов полиморфного локуса (ССТТТ)n гена iNOS в группе больных ХСН и в группе контроля.

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой контроля, p<0,05.

Таблица 1

проявлений ХСН, в то время как при уменьшении количества повторов (ССТТТ)10 наблюдалось снижение тяжести течения заболевания. У лиц, гомозиготных по аллелю Glu полиморфного локуса Glu298Asp гена eNOS, диагностировались более выраженные нарушения ЭЗВД по сравнению с носителями аллеля 298Asp. В ходе исследования не было обнаружено взаимосвязи полиморфизма VNTR intron 4 гена eNOS с развитием и тяжестью ХСН, а также развитием дисфункции эндотелия у больных ИБС.

GENETIC PREDICTORS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE COMPLICATED BY CHRONIC HEART FAILURE

E.N.Berezikova, A.A.Popova, A.T.Teplyakov, S.N.Shilov, S.D.Mayanskaya, N.F.Yakovleva, E.B.Luksha, I.A. Grebenkina, T.I. Zaharova, L.S. Egorova, V.U. Kazmina
Novosibirsk State Medical University, Institute of Cardiology Tomsk Scientific Center of the Siberian Branch of RAMS, Kazan State Medical Academy.

Abstract. Endothelial dysfunction plays an important role in patients with ischemic heart disease (IHD) especially with chronic heart failure (CHF). We studied the influence of polymorphism of inducible NO – synthase (iNOS) (ССТТТ)n, Glu298Asp gene of and diallele polymorphism in the fourth introne – VNTR intron 4 (4a/4b polymorphism) of gene of endothelial NO – synthase (eNOS) on endothelial function and CHF development in 165 patients with IHD complicated by CHF. The control group included 114 persons. The associative relations of polymorphism of iNOS (ССТТТ)n and eNOS (Glu298Asp) genes with disturbances in endothelial dependent vasodilatation and severity of CHF were determined.

Key words: endothelial dysfunction, chronic heart failure, polymorphism of genes iNOS, eNOS.

Литература

1. Батюшин М.М. Популяционно-генетические аспекты прогнозирования ХСН // Сердечная недостаточность. – 2006. – №7. – С. 25-28.
2. Гарматина О. Ю., Ткаченко М. Н., Мойбенко А. А. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца // Журн. Академии

медицинских наук. – 2005. – Т. 11, №4. – С. 645-650.

3. Денисов Е. Н., Коц Я. И., Метельская В. А. и др. Роли оксида азота в эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов при хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 8, (1). – С. 52-54.

4. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., Сергеева Т.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 8 (3). – С. 86-90.

5. Кузнецова Т.Ю., Дуданов И.П., Гаврилов Д.В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с артериальной гипертензией и полиморфизмы Glu298Asp гена эндотелиальной NO – синтазы и C242Tр22pnox гена NADPH – оксидазы // Сердечная недостаточность. – 2007. – № 8 (6). – С. 274-278.

6. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин эффективно влияет на все компоненты метаболического синдрома. В чем секрет? // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – Т.2, №2. – С. 77-80.

7. Сомова Л.М., Плехова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // Вестн. ДВО РАН. – 2006. – № 6. – 7-80.

8. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Моисеев В.С. Генетические аспекты хронической сердечной недостаточности // Терапевт. архив. – 2000. – № 4. – С. 75-77.

9. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факто-

ров в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8, №3. – С. 107-114.

10. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И. и др. Полиморфизм гена NO-синтазы и структурно-функциональное состояние крупных сосудов у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, №3. – С. 67-71.

11. Casas J. P., Caviglioli G. L., Bautista L. E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. – 2006. – Т. 164, №10. – С. 921-935.

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

13. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Ambulatory blood pressure, left ventricular mass and vascular phenotypes in relation to the endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp and intron 4 polymorphisms in a population-based family study // J. Hum. Hypertens. – 2005. – Vol. 19, №5. – С. 413-420.

14. Wolf B., Grabe H. J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23, №7. – С. 1361-1366.

© ЕФРЕМОВ А.В., САФРОНОВ И.Д., САМСОНОВА Е.Н., ПУСТОВЕТОВА М.Г., ШИЛОВ С.Н., БЕРЕЗИКОВА Е.Н.

УДК 616.12-008.46-036.12-085.37

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ – АЛЬФА И ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ЕГО ГЕНА НА РАЗВИТИЕ И ХАРАКТЕР ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.В. Ефремов, И.Д. Сафронов, Е.Н. Самсонова, М.Г. Пустоветова С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, зав. — член-корр. РАН А.В. Ефремов.

Резюме. В статье представлены результаты изучения генетических предикторов экспрессии фактора некроза опухоли- α в инициации и развитии ХСН. Выявлено, что уровень провоспалительного цитокина ФНО- α в крови пациентов с ХСН ассоциирован с высоким риском развития и ФК тяжести клинических проявлений ХСН. Показано, что аллель G полиморфного локуса G-308A ФНО- α ассоциирован с повышенным риском развития и тяжестью клинических проявлений ХСН; аллель A полиморфного локуса G-308A ФНО- α , напротив, не ассоциировался с повышенным риском развития ХСН. Таким образом, были установлены ассоциативные взаимосвязи между уровнем содержания ФНО- α в сыворотке крови, а также полиморфизмом генов ФНО- α с высоким риском развития и тяжестью течения ХСН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, генетический полиморфизм, гены ФНО- α .

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) не только не снижается, но, наоборот, возрастает, несмотря на значительные достижения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В основе новой концепции развития ХСН, лежит парадигма о системном воспалении как об одном из важных независимых факторов высокого кардиоваскулярного риска [1,2,4,8].

Предполагают, что провоспалительные цитокины играют важную роль в прогрессировании ХСН, опосредуя характер и интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов уровнем апоптоза кардиомиоцитов, который рассматривают в качестве фундаментального механизма, способного вызвать необратимые нарушения сократительной способности миокарда при ХСН [2, 9, 10]. Повышение экспрессии провоспалительных цитокинов на-

прямую связана с ФК тяжести ХСН и тесно коррелирует с концентрацией предсердного натрийуретического пептида, а также некоторых других нейрогормонов [6, 8].

Провоспалительные цитокины являются важным и достаточно хорошо изученным классом биологических локальных клеточных патофизиологических регуляторов, способных инициировать и обострять развитие ХСН [5, 7, 10, 11].

Цель: изучить влияние полиморфных вариантов гена ФНО- α , а также уровня ФНО- α в сыворотке на развитие и характер течения ХСН у больных с ИБС и АГ.

Материалы и методы

Обследовано 226 пациентов (149 мужчин и 77 женщин, средний возраст $55,9 \pm 5,8$ лет) с ХСН I-IV по NYHA. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка варьировала в пределах 63-40% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Диагноз верифицировался на основании тщательного анализа клинических данных, а также клинико-инструментальных исследований, включавших ЭКГ и рентгенографию грудной клетки по общепринятым методикам, ЭхоКГ, тест 6-минутной ходьбы, общеклинических и биохимических исследований крови и мочи. Всех пациентов, включенных в исследование, разделили на 3 группы, сопоставимые по возрасту, длительности патологии и ФК ХСН. В 1-ю группу вошли 47 (20,8%) больных с I ФК ХСН, во 2-ю – 96 (42,5%) пациентов со II ФК ХСН, в 3-ю – 83 (36,7%) больных с III-IV ФК ХСН. Группу контроля составили 136 человек (63 мужчины и 73 женщины) в возрасте от 45 до 65 лет (в среднем возрасте $53,6 \pm 4,8$ лет) без клинических проявлений ИБС и ХСН.

У всех пациентов забирался генетический материал (букальный эпителий) с последующим типированием аллелей гена ФНО- α (G-308A). Для выделения ДНК использовали метод фенол - хлороформной экстракции [2].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного статистического пакета программ SPSS 13,0. Сравнение частот встречаемости генотипов полиморфных локусов в различных популяциях проводили методом χ^2 . Сравнение средних значений анализируемых показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования ФНО- α во всех группах наблюдаемых больных был достоверно выше ($p < 0,01-0,001$), чем в группе контроля. Так, у пациентов 1-й группы с I ФК ХСН уровень ФНО- α был в 1,8 раза выше группы контроля ($p < 0,01$), при этом в 2,1 раза меньше, чем у пациентов 3-й группы с III-IV ФК ХСН ($p < 0,01$). У пациентов 2-й группы с II ФК ХСН ФНО- α составил $81,6 \pm 8,2$ пг/мл, в 2,6 раза превышая таковой в группе контроля ($p < 0,001$). Наиболее высокий

исходный уровень ФНО- α регистрировался в крови пациентов 3-й группы с III-IV ФК ХСН, достигая $119 \pm 12,3$ пг/мл, в 3,7 раза превышая таковой контрольной группы ($p < 0,001$).

Распределение частот встречаемости генотипов гена ФНО- α в 1-3 группах больных и в контрольной группе соответствовало ожидаемому при равновесии Харди – Вайнберга (табл. 1)

Таблица 1

Частота встречаемости аллелей и генотипов полиморфного локуса G-308A гена ФНО- α в группе больных ХСН и в группе контроля

Группа	Аллели, n (%)		Генотипы, n (%)		
	G	A	G/G	G/A	A/A
контроль, n=136	212 (77,9)	60 (22,1)	91 (66,9)	30 (22,1)	15 (11,0)
пациенты, n=226	405 (89,6)*	47 (10,4)*	182 (80,5)*	41 (18,2)	3 (1,3)*

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ (по методу Стьюдента).

Оказалось, что в целом у больных частота аллеля G и генотипа G/G была достоверно выше (соответственно на 11,7% и 13,6%), а частота аллеля A и генотипа A/A была достоверно ниже (соответственно на 11,7% и 9,7%) по сравнению с группой контроля. Следовательно, аллель G ($p < 0,05$) и генотип G/G ($p < 0,05$) являются факторами риска развития ХСН, а аллель A ($p < 0,05$) и генотип A/A ($p < 0,05$) проявили себя как протективный генетический фактор (табл 2).

Таблица 2

Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей гена ФНО- α (G-308A) в зависимости от ФК ХСН

Генетический маркер	Группа 1 (I ФК), n=47	Группа 2 (II ФК), n=96	Группа 3 (III-IV ФК), n=83
Генотип G/G	25 (53,2%)	83 (86,5%)*	74 (89,2%)*
Генотип G/A	20 (42,6%)	12 (12,5%)**	9 (10,8%***)
Генотип A/A	2 (4,2%)	1 (1,0%)	0 (0%)
Аллель G	70 (74,5%)	178 (91,3%)*	157 (94,1%)**
Аллель A	24 (25,7%)	14 (8,7%)**	9 (5,9%)**

Примечание: * – достоверность различий по сравнению с 1-й группой с I ФК, $p < 0,05$; ** – достоверность различий по сравнению с 1-й группой с I ФК, $p < 0,001$; # – достоверность различий по сравнению со 2-й группой с II ФК, $p < 0,05$ (по методу Манна-Уитни).

Установлены достоверные различия по частоте встречаемости генетических маркеров генов ФНО- α в зависимости от тяжести ФК ХСН. Частота генотипа G/G во 2-й (86,5%, $p < 0,05$) и 3-й группе (89,2%, $p < 0,05$) была достоверно выше, чем в 1-й группе (53,2%). Частота же генотипа G/A существенно преобладала в 1-й группе (42,6%, $p < 0,001$) по сравнению со 2-й и 3-й группами (12,5% и 10,8%, соответственно). Различия по частоте аллеля G (I ФК - 74,5%, II ФК

Ефремов Анатолий Васильевич – член-корр. РАМН, зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии НГМУ; тел. 8(383)325-0021.

Сафронов Игорь Дмитриевич – г.м.н., проф. кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии НГМУ; тел. 8(383)3336896.

Самсонова Елена Николаевна – г.м.н., проф., зав. учебной частью кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии НГМУ; e-mail: Elena-samsonova@mail.ru.

- 91,3% и III-IV ФК - 94,1%), а также аллеля А (I ФК - 25,7%, II ФК - 8,7% и III-IV ФК - 5,9%) оказались достоверными.

Следовательно, результаты данного исследования продемонстрировали, что уровень провоспалительного цитокина ФНО- α в крови у пациентов с ХСН ассоциирован с высоким индивидуальным риском развития и тяжестью клинических проявлений ХСН. Это подтверждается данными литературы о неблагоприятном влиянии провоспалительных цитокинов на инициацию, становление и прогрессирование ишемической дисфункции, ЛЖ-сердечной недостаточности и глобальной ХСН [3,4, 6].

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что аллель G полиморфного локуса G-308A ФНО- α ассоциируется у больных ХСН с индивидуально высоким риском развития ХСН, а также с ФК тяжести клинических проявлений ХСН. Аллель A полиморфного локуса G-308A ФНО- α , наоборот, ассоциируется с низким риском развития ХСН.

INFLUENCE OF TNF-A AND ITS POLYMORPHIC GENE VARIANTS ON CHRONIC HEART FAILURE DEVELOPMENT AND COURSE

A.V. Efremov, I. D. Safronov, E. N. Samsonova,
M. G. Pustovetova, S. N. Shilov, E.N. Berezikova
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper presents the study of genetics predictors of expression of tumor necrosis factor- α in CHF initiation and development. We revealed that the rate of inflammatory cytokine TNF- α in blood of patients with was associated with a high risk of severe clinical forms CHF. It was shown that G allele of polymorphic locus G-308A of TNF- α is associated with a high risk of severe clinical forms of CHF development. In contrast allele A of polymorphic gene G-308A TNF- α is not associated with a high risk of CHF development. Thus, we found out the relations among the level of TNF- α content in the blood serum and TNF- α gene polymorphism with a high risk of development of severe CHF forms.

Key words: chronic heart failure, genetic polymorphism, TNF- α gene.

Литература

1. Макарьков А.И., Салмаси Ж.М., Санина Н.П. Апоптоз и сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 6. – С. 312-314.
2. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Молекулярное клонирование. – М., «Мир». – 1984. – 480с.
3. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66-73.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2. – С. 132-134.
5. Ребров А. П., Толстов С. Н. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфо-функциональных параметров сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастатином // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 14-18.
6. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 50-57.
7. Blum A., Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure // Ann. Rev. Med. – 2001. – №52. – P. 15-27.
8. Henriksen P.A., Newby D.E. Therapeutic inhibition of tumor necrosis factor α in patients with heart failure: cooling an inflamed heart // Heart. – 2003. – № 89. – P. 14-18.
9. Kang P.M., Izumo S. Apoptosis and Heart Failure. A Critical Review of the Literature // Circ. Res. – 2000. – № 86. – P. 1107-1113.
10. Mann D. L. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future // Circulat Res. – 2002. – № 91. – P. 988-998.
11. von Haehling S., Jankowska E. A., Anker S. D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart: pathophysiology and therapeutic implications // Basic Res. Cardiol. – 2004. – № 99. – P. 18-28.

© КРИВОШЕЕВ А.Б., КОНДРАТОВА М.А., ДАНИЛЕНКО Д.Б., ПОПОВ К.В., КРИВОШЕЕВА Т.А., ГМЫЗА О.А.

УДК 616.153.979.733:616.1-06

ЛАТЕНТНЫЕ И МАНИФЕСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОРФИРИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

А.Б. Кривошеев, М.А. Кондратова, Д.Б. Даниленко, К.В. Попов, Т.А. Кривошеева, О.А. Гмыза
Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.Д. Куимов.

Резюме. На большом клиническом материале в сравнительном плане дается характеристика нарушений порфиринового обмена при сердечно-сосудистой патологии. Манифестные и латентные варианты порфиринового дисметаболизма оцениваются в качестве дополнительных факторов риска для возникновения и неблагоприятного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ).

Ключевые слова: обмен порфиринов, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, факторы риска.

Интерес клиницистов к состоянию обмена порфиринов при различных патологических состояниях не случаен. Нарушения порфиринового метаболизма регистрируются при многих заболеваниях внутренних органов. Наряду со специфическими для различных клинических форм порфирий нарушениями обмена порфиринов известны неспецифические нарушения метаболизма порфиринов в виде вторичной копропорфирурии (ВКПУ) и симптоматического повышения протопорфирина в кале. Последние регистрируются при хронических диффузных заболеваниях печени [3,7], болезнях крови [1], нарушениях углеводного обмена [4,5]. Определяемые в динамике основные показатели этого обмена могут быть отнесены к дополнительным критериям, свидетельствующим об индивидуальных особенностях течения болезни и вероятном её исходе, то есть указанные лабораторные тесты, наряду с диагностическим, имеют и прогностическое значение [2,6].

Функция сердечно-сосудистой системы (ССС) изучалась в основном у больных с манифестными нарушениями обмена порфиринов [8, 9, 10]. Цель настоящего исследования – дать оценку состояния ССС на ранних стадиях порфиринового дисметаболизма – вопрос, который остается практически не изученным.

Материалы и методы

Наблюдали группу больных, включающую 303 человека (221 мужчина и 82 женщины) в возрасте от 20 до 76 лет (средний возраст $49,6 \pm 1,6$ года). В ходе обследования особое внимание обращали на наличие факторов риска (ФР) ИБС и АГ.

Всем больным записывали ЭКГ на электрокардиографе "Валента" (Россия), измеряли артериальное давление серийным сфигмоманометром фирмы "A & Medical" (Япония). У части пациентов по показаниям проводили холтеровское мониторирование на аппарате "Schiller MT-200" (Швейцария), пробу с физической нагрузкой на велоэргометре "Schiller AT-104" (Швейцария), эхокардиоскопию на аппарате "Dornje 4800" (Германия) и неинвазивное суточное мониторирование артериального давления на приборе "SL. Spacelabs medical 90207" (США).

Общий холестерин (ОХ) сыворотки крови определяли на автоанализаторе "Cobas Emira" (Швейцария), уровень глюкозы капиллярной крови – на моноглюкозоанализаторе "Biosen 5030" (Германия). Проводили пероральный тест толерантности к глюкозе по общепринятой методике.

Экскрецию уропорфирина (УП) и копропорфирина (КП) с мочой определяли хроматографическим методом с помощью тест-набора "Biosystems" (Испания). Содержание КП и протопорфирина (ПП) в кале определяли элюционным спектрофотометрическим методом. Количественный

расчет фракций КП и ПП в кале осуществляли по спектрофотометрическому измерению оптической плотности на спектрофотометре «APEL PD-303UV» (Япония). В зависимости от состояния порфиринового обмена больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включили больных с нормальными показателями, во 2-ю – с различными вариантами нарушений обмена порфиринов. Дифференцированный анализ позволил оценить в сравнительном плане состояние ССС на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма. Полученные данные оценивали дифференцированно и сравнивали с результатами обследования 40 практически здоровых лиц.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали при помощи комплекса программ по расчету статистических показателей. Различия между средними величинами изучаемых биохимических признаков в абсолютном исчислении считали достоверными при $p < 0,05$ по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

У 102 больных (1-я группа) нарушений метаболизма порфиринов не обнаружено. По результатам клинического обследования у 23 (22,5%) больных, в том числе у 7 человек диагностированы различные формы ИБС (стенокардия напряжения ФКП, нарушение сердечного ритма), у 14 – АГ I, II и III степени 2-4 класса риска и у 2 – сочетание ИБС и АГ. У 8 (34,8%) из них патология ССС была впервые выявлена в клинике, а 15 (65,2%) человек состояли на диспансерном учете у терапевта и кардиолога. Длительность заболевания колебалась от 2 до 6 лет (средняя продолжительность болезни $4,0 \pm 0,4$ года).

У 201 больного (2-я группа) обнаружены нарушения на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма. Выявленные патологические отклонения у 38 (18,9%) человек соответствовали биохимическим признакам симптоматического повышения ПП в кале. У 28 (13,9%) больных констатирована ВКПУ. Хроническая латентная печеночная порфирия (ХЛПП) обнаружена у 40 (19,9%) пациентов. У 95 (47,3%) больных диагностирована манифестная поздняя кожная порфирия (ПКП).

В этой группе больных заболевания ССС обнаружены у 108 (53,7%) человек, что оказалось достоверно ($p < 0,001$) чаще по сравнению с группой больных с нормальным обменом порфиринов. У 32 больных зарегистрированы различные формы стенокардии (впервые возникшая, прогрессирующая и напряжения ФКП-III), у 5 – нарушения сердечного ритма (пароксизмальная и постоянная формы фибрилляции предсердий), у 5 – острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, у 48 - АГ I, II и III степени со 2-4 категориями риска и у 18 пациентов наблюдалось сочетание АГ с ИБС. Из общего количества больных (108 человек) с заболеваниями ССС 65 (60,2%) пациентов, до обнаружения у них нарушений в метаболизме порфиринов, наблюдались терапевтами и кардиологами в течение 1-20 предшествующих лет (в среднем $5,1 \pm 0,8$ года). У 43 (39,8%) заболевания ССС были

Кривошеев Александр Борисович – г.м.н., проф. кафедры факультетской терапии НГМУ; e-mail: krivosheev-ab@narod.ru.

Кондратова Мария Александровна – клинический ординатор кафедры факультетской терапии НГМУ; тел. 8 (383) 2266614.

Даниленко Дарья Борисовна – врач клинической и лабораторной диагностики. Клинико-диагностическая лаборатория Дорожной клинической больницы г. Новосибирска; тел. 8 (383) 2266614.

впервые выявлены. По сравнению с группой больных с нормальными показателями порфиринового обмена, расширился спектр заболеваний: инфаркт миокарда зарегистрирован у 4, из них у 2 повторный, впервые возникшая стенокардия – у 2, стенокардия напряжения ФКП-III – у 15, аритмический вариант – у 4 больных. В динамике наблюдений (до 8 лет) у больных на фоне скрытых нарушений порфиринового обмена наблюдалось прогрессирование и утяжеление течения ИБС: возникал инфаркт миокарда, повышался функциональный класс стенокардии напряжения, прогрессировали симптомы сердечной недостаточности, чаще отмечалось сочетание с АГ (10 человек, 9,4%).

Частота регистрации и распределение заболеваний ССС по диагнозам у пациентов без нарушений обмена порфиринов и у больных на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма представлены в табл. 1. У пациентов с нормальными показателями порфиринового обмена преимущественно регистрировались АГ. В группе больных с ранними вариантами нарушений обмена порфиринов АГ регистрировалась уже в 2,5 раза чаще и частота этой патологии достоверно ($p < 0,02$) превышала наблюдаемые у этих больных различные формы ИБС. При манифестной ПКП практически с одинаковой частотой регистрировались различные формы ИБС, АГ и несколько реже сочетание этих заболеваний.

При обследовании у каждого из 303 пациентов целенаправленно оценивали необратимые и обратимые независимые ФР ИБС: пол и возраст, АГ, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела, курение, гиподинамия, нарушение углеводного обмена. Отягощенную наследственность, как ФР, мы достаточно объективно оценить не могли, так как около половины обследованных больных не смогли сообщить точные сведения о заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности инфаркта миокарда, у своих родственников.

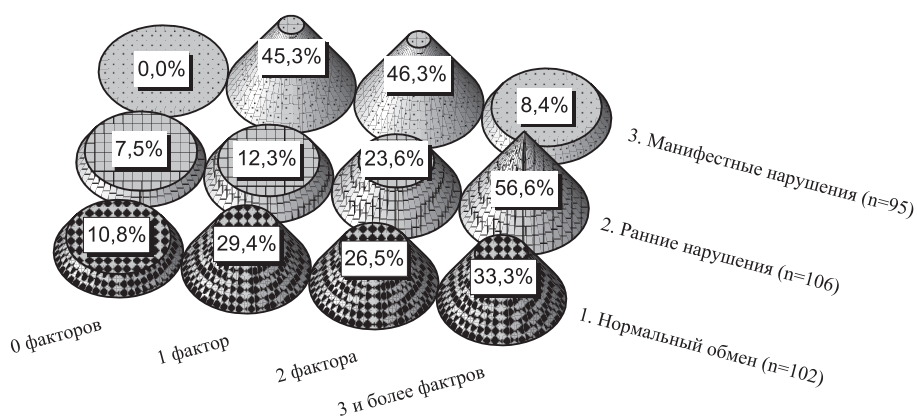


Рис. 1. Количество обратимых факторов риска ИБС у больных с различными вариантами порфиринового дисметаболизма.

Необратимые ФР ИБС. Большинство обследованных были мужского пола. Из них 189 человек – в возрасте старше 40 лет. В группе больных с ранними нарушениями порфиринового обмена этот ФР начинал доминировать (табл. 2). У пациентов с манифестными нарушениями данный ФР регистрировался достоверно чаще в сравнении с больными с нормальными показателями ($p < 0,001$) и ранними нарушениями порфиринового обмена ($p < 0,05$).

Обратимые ФР ИБС. Анализ этой группы ФР позволил отметить следующие закономерности. У 11 (10,8%) больных ФР ИБС не выявлено, у 57 (55,9%) их было не более двух и у 34 (33,3%) – регистрировалось от трех и более ФР (рис. 1). При этом курение и гиподинамия были доминирующими ФР.

Избыточная масса тела наблюдалась у трети обследованных. Индекс Кетле у них составлял $27,4 \pm 0,6$ кг/м² и существенно ($p < 0,001$) превышал таковой у больных этой же группы, но с нормальным весом ($21,9 \pm 0,3$ кг/м²). Пред-ожирение (индекс Кетле $25,0-29,9$ кг/м²) выявлено у 32 (86,5%) больных, ожирение I и II степени (индекс Кетле $30,0-39,9$ кг/м²) наблюдалось всего у 5 (15,6%) больных.

Содержание ОХ у обследованных с гиперхолестеринемией больных (41 человек) повышалось до $7,1 \pm 0,4$ ммоль/л. При этом у 17 (41,5%) пациентов была отмечена мягкая (до 6,2 ммоль/л), у 16 (39,0%) – умеренная (до 7,0 ммоль/л) и у 8 (19,5%) – выраженная гиперхолестеринемия (более 7,1 ммоль/л).

Таблица 1

Частота заболеваний сердечно-сосудистой системы на различных этапах формирования порфиринового дисметаболизма

Этапы формирования порфиринового дисметаболизма	Всего больных	Заболевания сердечно-сосудистой системы									
		Нарушение сердечного ритма		Стенокардия		Инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз		Артериальная гипертензия		Сочетание ИБС и артериальной гипертензии	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормальные показатели	102	1	0,9	6	5,9	0	0	14	13,7	2	1,9
Симптоматическое повышение ППП в кале	38	1	2,6	3	7,9	1	2,6	6	15,3	6	15,8
Вторичная КП-урия	28	1	3,6	1	3,6	1	3,6	11	39,3	-	-
ХЛПП	40	2	5,0	3	7,5	2	5,0	13	32,5	4	10,0
Манифестная ПКП	95	1	1,1	25	26,3	1	1,1	18	18,9	8	8,4
Всего	303	6	2,0	38	12,5	5	1,6	62	20,5	20	6,6

Частота необратимых факторов риска ишемической болезни сердца на различных этапах порфиринового дисметаболизма

Этапы формирования порфиринового дисметаболизма	Необратимые факторы риска ишемической болезни сердца			
	Пол		Возраст	
	Абс.	%	Абс.	%
Нормальные показатели (n=102)	70	68,6	65	63,7
Ранние нарушения порфиринового обмена (n=106)	78	73,6	67	63,2
Манифестные нарушения порфиринового обмена (n=95)	81	85,3	58	61,1
Всего: (n=303)	229	75,6	190	62,7

У большинства больных (60 человек, 56,6%) одновременно регистрировалось от 3 до 6 обратимых ФР (рис. 1). Изменился спектр ФР ИБС: курение и гиподинамия оставались доминирующими, но вместе с тем достоверно чаще стали регистрироваться АГ ($p < 0,05$) и СД ($p < 0,001$). Сочетание этих ФР с избыточной массой тела оценивается очень высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и наблюдалось у 19 (17,9%) больных. Пациенты с избыточной массой тела в данной группе также составляли 1/3 от общего количества больных. Однако уровень индекса Кетле заметно возрастал ($29,3 \pm 0,7$ кг/м², $p < 0,05$). При этом реже регистрировалось предожирение (27 человек, 64,3%; $p < 0,02$) и достоверно чаще обнаруживалось ожирение I – III степени (15 человек, 35,7%; $p < 0,05$).

Гиперхолестеринемия наблюдалась с той же частотой, что и в предыдущей группе (44 больных, 41,5%). Уровень ОХ достигал $7,3 \pm 0,5$ ммоль/л. Преимущественно у больных с ранними нарушениями порфиринового обмена регистрировалась умеренная (21 больной, 47,7%) и выраженная (10 больных, 22,7%) гиперхолестеринемия.

У 95 больных манифестной ПКП ИБС диагностирована у 35 (36,8%) больных: стенокардия напряжения ФКП – 27

Таблица 2 (из них у 8 человек в сочетании с АГ), прогрессирующая стенокардия – 6, постинфарктный кардиосклероз – у 1 и аритмический вариант – у 1 больного. По поводу ИБС до манифестации ПКП наблюдалось только 3 (3,1%) пациента. У подавляющего большинства больных (87 человек, 91,6%) удавалось регистрировать один или два ФР ИБС (рис. 1).

Доминирующим ФР оставалось курение. Расстройства углеводного обмена обнаруживались практически с той же частотой, что и у лиц с ранними нарушениями порфиринового обмена и также регистрировались достоверно ($p < 0,05$) чаще чем у пациентов с нормальным обменом порфиринов. По сравнению с предыдущими двумя группами обследованных достоверно реже регистрировалась гиподинамия ($p < 0,001$) и гиперхолестеринемия ($p < 0,05$). Уровень ОХ составлял $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л. Преобладала мягкая гиперхолестеринемия (12 человек, 70,6%). Избыточная масса тела наблюдалась реже. Преимущественно это были больные с пред-ожирением (18 человек, 72,0%). Ожирение I и II классов обнаружено у 7 больных (28,0%).

При корреляционном анализе только в группе больных с ранними нарушениями порфиринового обмена отмечена заметная взаимосвязь между уровнем ОХ и содержанием порфиринов в кале (r от +0,52 до +0,62), а с содержанием порфиринов в моче эта связь была более тесной (r от +0,69 до +0,91). У больных с нормальным обменом порфиринов и манифестными нарушениями выше указанные корреляционные отношения были низкими (r от +0,17 до +0,22).

Таблица 3

Экскреция порфиринов с мочой и содержание их в кале в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы ($M \pm m$)

Группы обследованных	Содержание порфиринов в моче, нмоль/сут		Содержание порфиринов в кале, нмоль/г сухой массы	
	уропорфирин	копропорфирин	протопорфирин	копропорфирин
Контрольная (n = 40)	14±2,8	54±5,1	11,1±1,3	4,5±0,5
Больные с нормальным обменом порфиринов (n=63/39)	13 ±1,8 11 ±1,2	51 ±3,1 46 ±3,9	13,5±0,8 13,1±1,9	4,6 ±0,4 5,8±0,7
Симптоматическое повышение порфиринов в кале (n = 21/17)	11±2,8 15±3,7	43±5,9 45±6,5	59,9±4,8* 60,5±6,5*	15,8±3,2* 13,3±2,1*
Вторичная копропорфирурия (n = 14/14)	15±3,5 16±3,7	223±39,5* 256±35,2*	15,5±1,9 13,4±2,6	4,7±0,9 3,8±0,5
Латентная поздняя кожная порфирия (n = 18/22)	258±47,0* 317±60,7*	201±15,8* 206±25,9*	97,9±13,5* 94,2±17,9*	51,2±13,5* 59,3±9,6*
Манифестная поздняя кожная порфирия (n = 63/32)	3537±559,6* 2918±446,2*	569±67,4* 458±58,7*	42,0±11,3* 42,9±9,1*	126,7±22,1* 117,2±21,3*

Примечание: в числителе – данные больных без заболеваний, в знаменателе – с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. * – различия статистически достоверны с контролем ($p < 0,05-0,001$).

Количественные показатели порфиринового обмена как у больных без заболеваний ССС, так и у пациентов с различными вариантами ИБС и АГ статистически достоверных различий ($p > 0,1-0,5$) не имели. Вместе с тем у больных на фоне сердечно-сосудистой патологии прослеживалась тенденция к более высокому содержанию основных фракций порфиринов в моче и кале (табл. 3).

В наблюдаемой группе больных (303 человека) патология ССС выявлена у 131 (43,2%) пациента. Проведенная комплексная оценка состояния ССС у больных с ранними и манифестными нарушениями порфиринового обмена позволила констатировать у пациентов различные варианты ИБС и АГ, что в целом не противоречило данным других авторов [9, 10]. Вместе с тем наши исследования позволяют сделать следующие обобщения:

1) заболевания ССС выявляются в 53,7% случаев у пациентов с ранними и манифестными формами нарушений порфиринового обмена, что было достоверно чаще по сравнению с группой больных с нормальным обменом порфиринов;

2) АГ наблюдалась в 2-2,5 раза чаще у больных с нарушенным обменом порфиринов. Преимущественно у пациентов регистрировалась АГ II или III степени с высокой и очень высокой категорией риска. При этом у большинства больных (66 человек, 23,9%) выявлялась изолированная АГ, которая, по данным суточного мониторирования АГ, характеризовалась стабильным течением. Практически у всех пациентов отмечалось поражение нескольких органов-мишеней одновременно. У большинства из них обнаружена гипертрофия левого желудочка. На этом фоне развитие инфаркта миокарда наблюдалось в 4 раза чаще;

3) у больных с ранними нарушениями порфиринового обмена выявляется большой спектр ФР ИБС, а также сочетание ФР (ожирение, АГ и СД) крайне неблагоприятных в отношении риска возникновения ИБС. У большинства пациентов одновременно регистрировалось от 3 до 6 ФР;

4) обнаруженная тесная корреляционная связь (r от +0,52 до +0,91) между уровнем ОХ и содержанием порфиринов в моче и кале, вероятно, является не случайным совпадением. Поэтому в динамике наблюдений у больных с ранними и манифестными вариантами порфиринового дисметаболизма наблюдалось более быстрое прогрессирование и утяжеление форм ИБС. В этом аспекте расстройства метаболизма порфиринов, по-видимому, можно рассматривать и оценивать как дополнительный и неспецифический ФР ИБС у данного контингента больных.

Анализируемые результаты позволяют предполагать, что на фоне длительно существующих как скрытых, так и манифестных нарушений порфиринового обмена, возможно, проявляется токсическое действие избыточного количества порфиринов на миокард. Это влияние при от-

сутствии специфической корригирующей терапии может усиливаться. Вместе с тем, оценивая в целом состояние ССС у больных с нарушенным обменом порфиринов, многие стороны данной проблемы остаются нерешенными.

LATENT AND MANIFEST PATHOLOGY OF PORPHYRIN METABOLISM IN CARDIOVASCULAR DISEASE

A.B. Krivosheev, M.A. Kondratova, D.B. Danilenko,
K.V. Popov, T.A. Krivosheeva, O.A. Gmysa
Novosibirsk State Medical University

Abstract. Available clinical data allowed us to characterize pathology of porphyrin metabolism in cardiovascular diseases. Manifest and latent forms of porphyrin metabolism pathology were considered as additional risk factors of ischemic heart disease, hypertension development and unfavorable disease course.

Key words: porphyrin metabolism, ischemic heart disease, hypertension, risk factors.

Литература

- Идельсон Л.И. Патогенез, клиника и лечение поздней кожной порфирии // *Терапевт. архив.* — 1987. — № 6. — С. 143-150.
- Кривошеев А.Б. Этапы развития латентной и манифестной печёночной порфирии // *Бюл. СО РАМН.* — 2002. — № 2. — С. 121-127.
- Кривошеев А.Б. Метаболизм порфиринов при циррозах печени // *Эксперим., клинич. гастроэнтерол.* — 2006. — № 4. — С. 80-84.
- Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. Сочетание нарушений углеводного и порфиринового обмена — случайность или закономерность? // *Клинич. медицина.* — 2006. — № 8. — С. 51-54.
- Кривошеев А.Б., Куимов А.Д., Кривошеева И.А. Состояние углеводного обмена у больных с латентными и манифестными вариантами порфиринового дисметаболизма // *Бюл. СО РАМН.* — 2007. — № 1. — С. 110-116.
- Кривошеев А.Б., Кривошеев Б.Н. Латентная поздняя кожная порфирия: клинические, биохимические и прогностические аспекты // *Рос. журн. кож. вен. бол.* — 2008. — № 3. — С. 8-15.
- Кривошеев Б.Н., Куимов А.Д., Кривошеев А.Б. Латентные и манифестные нарушения порфиринового обмена. — Новосибирск, 2005. — 248 с.
- Кузнецова Н.П., Максимова Л.П. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных поздней кожной порфирией // *Вестн. дерматол.* — 1977. — № 10. — С. 55-57.
- Blieden L.C., Moller J.H. Cardiac involvement in inherited disorders of metabolism. // *Progr. Cardiocasc. Dis.* — 1974. — Vol. 16. — P. 615-631.
- Silber E.N., Katz L.H. Heart disease // *Macmillan Publ. Co. N.Y.* — 1975. — P. 1430.

© ДЕМИН А.А., ШУЛЯТЬЕВА О.Ю.
УДК 616.12-008.331.1-008.9-085.225.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕЛМИСАРТАНА И ЭНАЛАПРИЛА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

А.А. Дёмин, О.Ю. Шулятьева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И. О. Маринкин;
кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, зав. — д.м.н., проф. А.А. Дёмин.

Резюме. Проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности PPAR γ -активирующего БРА II телмисартана (40-80 мг/сут) и ингибитора АПФ эналаприла (10-20 мг/сут) у 80 больных артериальной гипертензии (АГ) с метаболическими нарушениями (МН). Показано превосходство антигипертензивного эффекта телмисартана над эналаприлом при АГ с МН и нарушенной функцией почек. В динамике лечения телмисартан вызывал положительные изменения метаболических показателей, тогда как эналаприл не влиял на эти параметры. Отмечено ренопротективное действие телмисартана у больных с нефрогенной АГ: снижение протеинурии, стабилизация клиренса креатинина и уровня калия в сыворотке, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей. Телмисартан, в отличие от эналаприла, обладает лучшей эффективностью и безопасностью при АГ с МН.

Ключевые слова: артериальная гипертензия с метаболическими нарушениями, телмисартан, эналаприл.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации существенно превышает аналогичный показатель в Европе и США и сокращает продолжительность жизни населения. Выполнение Федеральной программы по борьбе с артериальной гипертензией (АГ) подтвердило растущую заболеваемость ССЗ, включая АГ: в настоящее время АГ болеют 39% мужчин и 41% женщин [1].

Метаболические нарушения (МН) — (инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение) имеются у 10-25% населения экономически развитых и развивающихся стран, и прогнозируется дальнейший рост их распространенности. Наличие МН значительно повышает риск развития ССЗ и смерти от них [4].

Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) обеспечивают более полное подавление ренин-ангиотензиновой системы, чем ингибиторы АПФ, непосредственно блокируя действие ангиотензина II на уровне ангиотензиновых рецепторов типа 1-АТ1. Новый БРА телмисартан обладает высокой избирательностью по отношению к АТ1-рецепторам и оказывает продолжительное действие (конечный T_{1/2} составляет около 24 ч). Выявлена его способность стимулировать ключевой физиологический регулятор липидного гомеостаза в организме - ядерные рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором-PPAR γ [2].

В рандомизированных клинических исследованиях телмисартан показал свою эффективность и безопасность при артериальной гипертензии и зарекомендовал себя одним из лучших представителей класса БРА [5,6].

Поскольку информационные пути ядерных PPAR γ определяют обмен липидов на уровне клеток, а также обмен липидов в организме в целом, нарушение их функционального состояния детерминирует развитие ожирения, инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе, СД типа 2 и ССЗ, поражения почек. Открывается перспектива медикаментозного воздействия при АГ с МН (снижение толерантности глюкозы, дислипидемия) и хронической болезнью почек.

Целью работы явилась сравнительная оценка эффективности и безопасности PPAR γ -активирующего БРА II телмисартана и ингибитора АПФ эналаприла при АГ (эссенциальная и ренопаренхиматозная) I-II ст. тяжести с МН в 8-недельном рандомизированном контролируемом исследовании.

Материалы и методы

В исследование включены 80 стационарных и амбулаторных больных со стабильной АГ (эссенциальная и ренопаренхиматозная) с МН. Протокол исследования и текст информированного согласия больного утверждены локальным этическим комитетом НГМУ.

Критерии включения: больные обоего пола от 25 до 65 лет с эссенциальной или ренопаренхиматозной АГ (ХБП 3 ст.: СКФ <60 мл/мин/1,73 м²), определяемой как: показатели среднего систолического АД в положении сидя в пределах 140-179 мм рт. ст. м/или среднего утреннего диастолического АД в положении сидя в покое в пределах 90-109 мм рт. ст. (АГ I-II ст. по классификации ЕОГ/ЕОК, 2003) без антигипертензивной терапии в течение последних 2 нед.; с МН (увеличенная окружность талии - (м) > 102 см и (ж) > 88 см, + любые 2 из следующих показателей — триглицериды > 1,7 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,3 ммоль/л (ж) и < 1,03 ммоль/л (м) или получает гиполипидемические средства,

Дёмин Александр Аристархович — акад. РАЕН, г.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии лечебного факультета НГМУ; e-mail: alexdemin2006@yandex.ru.

Шулятьева Ольга Юрьевна — врач-кардиолог, заведующая отделением артериальной гипертензии Областного кардиологического диспансера; тел. 8(383) 2660608.

АД > 140/90 или получает антигипертензивные средства, глюкоза натощак > 5,6 ммоль/л - неполный метаболический синдром - диагностические критерии АНА/NHLBI и IDF (2005), информированное согласие больного.

Критерии исключения: АГ, тяжёлая форма (диаст. АД > 110 мм рт. ст.), возраст < 25 и > 65 лет, повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препаратов телмисартан или эналаприл, ангионевротический отек в анамнезе, порфирия, холестаза или обструкция желчевыводящих путей, тяжелые нарушения функции печени и почек (СКФ по Cockcroft-Gault < 30 мл/мин), рефрактерная гиперкалиемия, гиперкальциемия, лейкопения, коарктация аорты, гиперальдостеронизм, диффузные болезни соединительной ткани, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность, СД I типа, беременность или лактация, лечение другими гипотензивными средствами, наркомания или алкоголизм.

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, рандомизированное, с титрованием исследование эффективности телмисартана (Микардис®, «Берингер Ингельхайм») и эналаприла при АГ с метаболическими нарушениями в двух параллельных группах продолжительностью 8 недель (рис.1).

Схема применения лекарств. Больные первой группы получали телмисартан (Микардис «Берингер Ингельхайм»), 40 мг/сут, внутрь. При неэффективности (АД > 140/80-135/75 мм рт. ст.) через 2 недели дозу увеличивали до 80 мг/сут. Больным второй группы назначали препарат эналаприла, 10 мг/сут, внутрь. При неэффективности через 2 недели дозу увеличивали до 20 мг/сут. Если через 4 недели монотерапии целевое АД не было достигнуто, то добавляли гидрохлортиазид, 12,5 мг/сут, внутрь. Эффективность оценивали через 2, 4 и 8 недель лечения.

Оценка эффективности. В конце 2-недельного подготовительного периода («промывки») и после 12 недель активного лечения определяли систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), глюкозу натощак плазмы (ГНП), инсулин натощак плазмы (ИНП), индекс гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (ГОМО-ИР), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), электролиты, билирубин, лейкоциты, гемоглобин и липидный профиль (общий холестерин плазмы-ОХ, холестерин липопротеинов низкой плотности -ХЛНП, триглицериды-ТГ), выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), функциональные исследования почек

– креатинин крови, клубочковая фильтрация по Cockcroft-Gault, суточная протеинурия. Переносимость оценивали на основании жалоб больных, шкалы оценки побочных эффектов, а также по выявлению негативных изменений в лабораторных показателях.

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Stat Soft Statistica 6.0, 2000. С помощью методов параметрической

и непараметрической статистики определяли выборочное среднее (M) и ошибку среднего – m(SEM). Для данных с нормальным распределением использован t-критерий Student (при наблюдениях в различных группах) и парный t-критерий Student (при повторных наблюдениях в одной группе) при критическом уровне значимости (p) < 0,05. При неправильном распределении для повторных наблюдений использован парный критерий Wilcoxon-Witney. Данные приведены в виде медианы, минимальных и максимальных значений. Достоверность коэффициентов различий принималась при значении p < 0,05. При сравнении качественных показателей

После информированного согласия 80 б-х АГ с МН рандомизированы в 2 группы - телмисартана и эналаприла

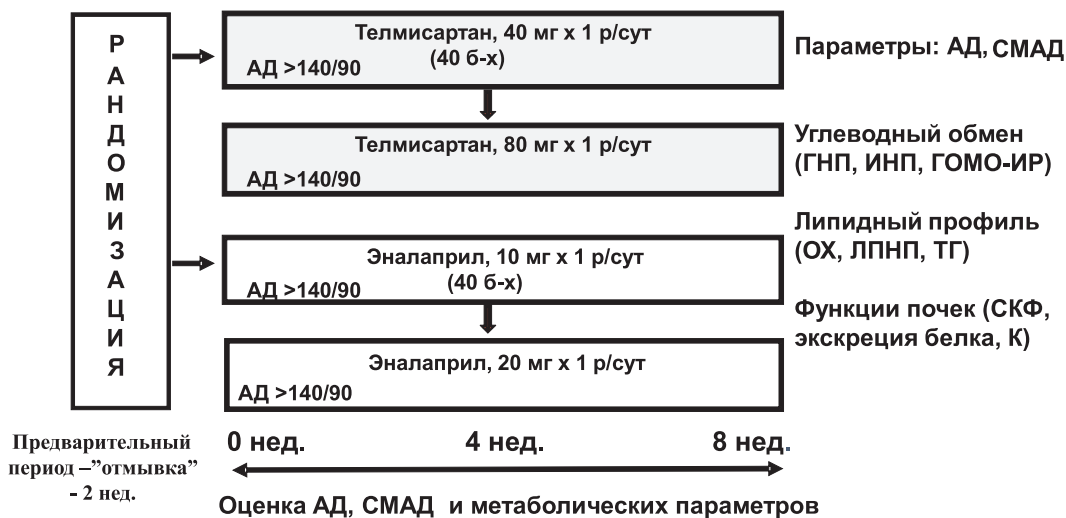


Рис. 1. Дизайн исследования.

Рандомизация: восемьдесят больных с АГ I–II ст. тяжести (23/57 – среднее АД 150/95) с метаболическими нарушениями рандомизированы компьютерной генерацией списка случайных чисел (метод Монте-Карло, генератор случайных чисел <http://www.graphpad.com/quickcalcs/randomize2.cfm>) в группы телмисартана, 40-80 мг/сут (n = 40) или эналаприла, 10-20 мг/сут (n = 40) для проспективного, с титрованием, 8-недельного, параллельного исследования. Обе группы оказались сопоставимы по демографическим, клинко-гемодинамическим параметрам и используемым дозам стандартной терапии.

величина критерия Пирсона χ -квадрат = 12,3 (число степеней свободы $df = 2$), $p = 0,0001$.

Результаты и обсуждение

После 8-недельного лечения больных АГ с МН 24-часовое среднее ДАД <85 мм Нг было у 72% больных, леченных телмисартаном, и только у 48% больных, леченных эналаприлом ($P < 0,05$). По данным суточного мониторинга, телмисартан обеспечивал более надёжный контроль артериального давления у больных на протяжении суток, чем эналаприл ($P < 0,05$), включая большее снижение САД и ДАД в последние 8 часов действия дозы препарата (рис. 2).

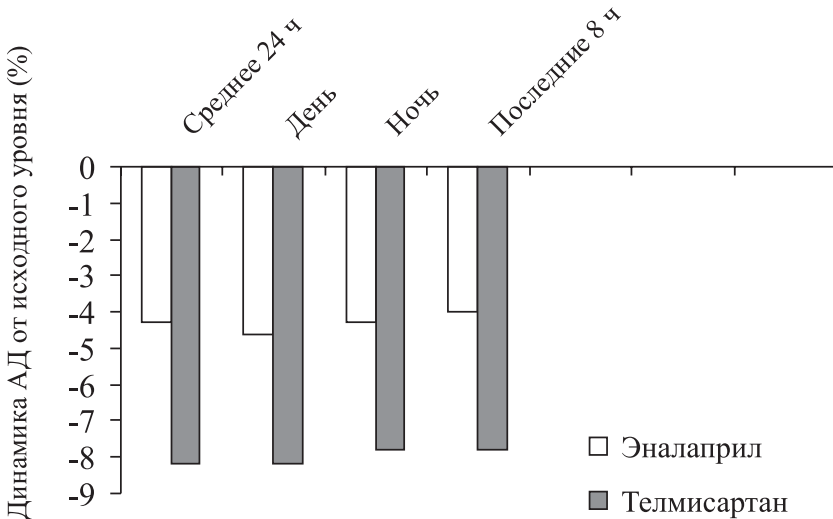


Рис. 2. Сравнительная эффективность телмисартана и эналаприла при АГ с МН по данным СМАД после 8-недельного лечения.

В динамике лечения телмисартан вызывал положительные изменения метаболических показателей, тогда как эналаприл не влиял на эти параметры. Выявлено улучшение показателей углеводного обмена у больных АГ с МН: так телмисартан уменьшил показатели ГНП на 7% ($P < 0,05$),

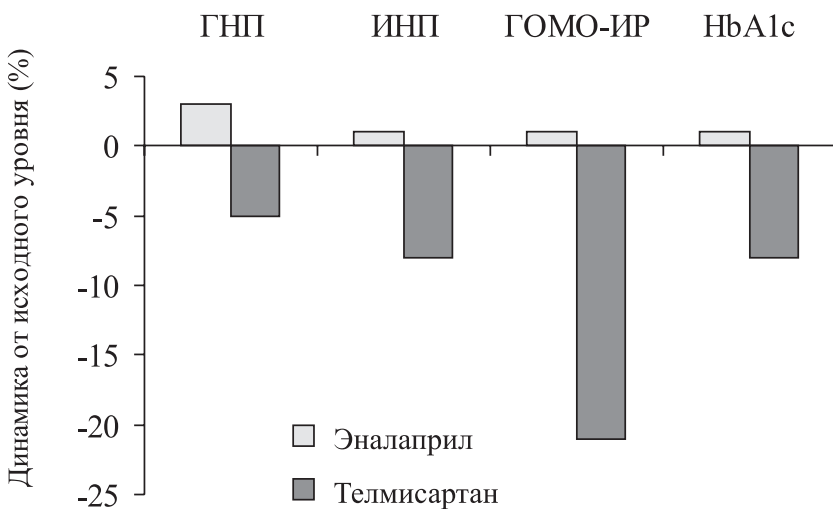


Рис. 3. Сравнительное влияние телмисартана и эналаприла на метаболические показатели больных АГ с МН после 8-недельного лечения.

ИНП на 8% ($P < 0,05$), ГОМО-ИР на 21% ($P < 0,05$) и HbA1c на 8% ($P < 0,05$) – рис. 3.

Телмисартан значительно улучшил показатели липидного профиля: общего холестерина (-17%, $p < 0,01$), холестерина низкой плотности (-13%, $p < 0,01$) и триглицеридов (-25%, $p < 0,05$).

Отмечено ренопротективное действие телмисартана у больных с нефрогенной АГ: протеинурия снизилась на 35% с $1,5 \pm 0,7$ до $0,9 \pm 0,5$ г/сут в группе телмисартана ($p < 0,01$) и только на 10% с $1,5 \pm 0,7$ до $1,35 \pm 0,5$ г/сут в группе эналаприла, стабилизировался клиренс креатинина ($55,2 \pm 29,1$ по сравнению с $51,7 \pm 30,9$ мл/мин) и уровень калия в сыворотке крови ($4,3 \pm 0,4$ по сравнению с $4,4 \pm 0,5$ мэкв/л) в группе телмисартана, в то время как в группе эналаприла отмечено дальнейшее ухудшение этих показателей.

Следовательно, применение нового БРА телмисартана улучшает ведение больных гипертонической болезнью и ренопаренхиматозной гипертензией, обеспечивая более надёжный 24-часовой контроль АД, чем стандартный иАПФ эналаприл, включая последние 8 часов дозового интервала, когда риск сердечно-сосудистых осложнений максимален. Частичный PPAR γ -агонист телмисартан - единственный БРА, способный положительно влиять на МН (висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, увеличение экскреции белка с мочой). Телмисартан, уменьшающий протеинурию у больных с нефрогенной АГ, может быть использован как ренопротективное средство в лечении хронической болезни почек.

Нами отмечена лучшая безопасность и переносимость телмисартана по сравнению с ингибитором АПФ эналаприлом: побочные эффекты встречались реже в группе телмисартана (5% против 12% на ингибиторе АПФ) при отсутствии кашля (0 против 4%). Поэтому БРА телмисартан может быть применен при непереносимости ингибиторов АПФ.

Направлениями будущих работ являются исследования эффективности применения PPAR-агонистов для профилактики атеросклеротических ССЗ и СД типа 2 и их влияния на выживаемость и стоимость лечения больных АГ с МН [3].

Таким образом, в рандомизированном 8-недельном параллельном исследовании селективный БРА телмисартан, 40-80 мг/сут, обеспечивал более надёжный 24-часовой контроль АД, включая последние 8 часов дозового интервала, чем иАПФ эналаприл, 10-20 мг/сут, при АГ. Телмисартан превосходил эналаприл у больных с МН

и нарушенной функцией почек, что может быть объяснено его частичной PPAR γ -активностью. Телмисартан по сравнению с эналаприлом был более безопасен и лучше переносим.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF TELMISARTAN AND ENALAPRIL IN HYPERTENSION WITH METABOLIC DISTURBANCES

A.A. Demin, O.J. Shulyatyeva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The efficiency and safety of PPAR γ -activated ABR II telmisartan (40-80 mg/daily) and inhibitor of ACE enalapril (10-20 mg/daily) on 80 patients with hypertension with metabolic disturbances was compared. The antihypertension effect of telmisartan was shown to be higher in cases of hypertension with metabolic disturbances and renal dysfunction. During the treatment telmisartan caused positive changes of metabolic parameters while enalapril did not influence them. Renal protection effect of telmisartan in patients with the renal hypertension was revealed. Telmisartan decreased proteinuria, stabilized creatinine clearance and potassium in the blood serum. Enalapril lead to deterioration of these indexes. So, telmisartan has better efficiency and safety in the hypertension with metabolic disturbances.

Key words: hypertension with metabolic disturbances, telmisartan, enalapril

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А. Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации // РКЖ. — 2006. — №4. — С.45-50.
2. Benson S.C., Pershadsingh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity // Hypertension. — 2004. — №43. — P. 993-1002.
3. Henry R.R., Lincoff A.M., Mudaliar S. et al. Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — P. 126-135.
4. Huxley R., Mendis S., Zheleznyakov E. et al. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk // Eur. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 64, №1. — P. 16-22.
5. Neldam S. Choosing an angiotensin-receptor blocker: blood pressure lowering, cardiovascular protection or both? // Future Cardiol. — 2010. — Vol. 1. — P. 129-135.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patient at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, № 15. — P. 1547-1559.

© НОВОСЕЛОВ В.П., САВЧЕНКО С.В., БОРОДИН С.А., КУЗНЕЦОВ Е.В., СТЕПАКОВ Д.А.

УДК 616.127-091.8:615099

МОРФОЛОГИЯ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОПИАТАМИ И ЭТАНОЛОМ

В.П. Новоселов, С.В. Савченко, С.А. Бородин, Е.В. Кузнецов, Д.А. Степаков

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра судебной медицины, зав. — д.м.н., проф. В.П. Новоселов.

Резюме. Работа основана на комплексном морфологическом анализе миокарда у потребителей наркотических веществ и этилового алкоголя. Представлены новые данные о патоморфологических изменениях миокарда при острой и хронической комбинированной интоксикации наркотическими веществами и этиловым алкоголем. Определена и конкретизирована последовательность развития патоморфологических изменений миокарда в зависимости от давности потребления этих психотропных веществ за счет стромально-паренхиматозной перестройки.

Ключевые слова: миокард, интоксикация, опиаты, этанол.

Отравления этанолом и наркотическими веществами являются основными в общей структуре отравлений в большинстве стран мира [2, 4, 11, 12]. В последнее десятилетие в Российской Федерации резко возросло количество потребителей наркотических веществ [5, 6, 10]. В практической работе судебных патологов часто возникают ситуации,

когда предполагаемое, в ходе проведения аутопсии отравление наркотическим веществом, не подтверждается при последующем судебно-химическом исследовании. В этих случаях особо важное значение, приобретают данные патоморфологического исследования, позволяющие выявить висцеральную патологию, свидетельствующую об острой или хронической интоксикации наркотическими веществами [8, 10].

Согласно данным литературы, в последние несколько лет во всем мире, потребители наркотиков часто используют опиаты в комбинации с этиловым алкоголем [9]. Этиловый

Новоселов Владимир Павлович — д.м.н., проф. зав.кафедрой судебной медицины НГМУ; e-mail: medin-nsc@mail.ru.

Савченко Сергей Владимирович — д.м.н., проф. кафедры судебной медицины НГМУ; e-mail: medin-nsc@mail.ru.

Кузнецов Евгений Викторович — д.м.н., ассистент кафедры судебной медицины НГМУ; e-mail: medin-nsc@mail.ru.

алкоголь, при совместном его употреблении с психоактивными веществами, делает более быстрым в несколько раз развитие патологической зависимости, а так же повышает риск развития смертельного отравления, учитывая его выраженный фармакокинетический потенцирующий психотропный эффект [7]. Несмотря на проведенные исследования, в ходе выполнения которых были получены новые данные об органопатологии при острой и хронической интоксикации наркотическими веществами и этиловым алкоголем, многие важные практические вопросы по морфологической диагностике при комбинированной интоксикации опиатами и этанолом остаются нерешенными [4, 5]. Это связано в первую очередь с тем, что использование потребителями наркотиков для фармакологического усиления и потенцирования действия опиатов небольших доз этилового алкоголя, отражается на особенностях патоморфологических изменений органов и систем человеческого организма, что приводит к патоморфозу развивающейся в этих случаях органопатологии [3, 9].

Среди органов, которые поражаются при наркотической или этаноловой интоксикации является сердце, однако в настоящее время не определены надежные диагностические критерии патоморфологических изменений миокарда при комбинированной интоксикации этими психоактивными веществами. Учитывая, что сердце является одним из жизненно важных органов, особенности его патоморфологических изменений при острой и хронической комбинированной интоксикации опиатами и этанолом оказывают влияние не только на вариант танатогенеза и позволяют установить причину смерти, но и могут служить критерием, позволяющим определить давность потребления этих отравляющих веществ, психотропного действия [1].

Таким образом, как следует из представленных данных, многие вопросы экспертной оценки патоморфологических изменений миокарда при комбинированной интоксикации опиатами и этанолом остаются недостаточно изученными. Это касается, в первую очередь, принципов и подходов к патоморфологической оценке миокарда, с учетом особенностей влияния острой комбинированной интоксикации на фоне существующих изменений мышцы сердца, обусловленные хронической интоксикацией, а так же эффективных методов их морфологической диагностики.

Целью исследования явилось сравнительное исследование патоморфологических изменений миокарда при комбинированной интоксикации опиатами и этанолом, позволяющего разработать критерии морфологической диагностики смертельных отравлений этими веществами в зависимости от давности их потребления.

Материалы и методы

Проведенное исследование выполнено на материале практических судебно-медицинских исследований БГУЗ Новосибирское областное бюро судебно-медицинской экспертизы. Материал был получен от 104 трупов лиц обоего пола, погибших в возрасте от 17 до 37 лет. Это были трупы

лиц, являющихся при жизни потребителями наркотических веществ и этилового алкоголя. При судебно-химическом исследовании в исследуемых биологических средах (кровь, желчь, моча) при судебно-химическом исследовании были обнаружены – опиаты, а в крови и моче – этанол. Во всех наблюдениях исследуемых групп причиной смерти являлось острое комбинированное отравление опиатами и этанолом.

В первую группу вошли 27 случаев острого комбинированного отравления опиатами и этанолом у лиц, являющихся потребителями наркотических веществ и этилового алкоголя с непродолжительным стажем в несколько месяцев. Вторую исследуемую группу – 35 случаев, составил материал случаев смерти от острого комбинированного отравления опиоидами и этанолом у лиц – «потребителей наркотиков и алкоголя» с продолжительностью стажа около 1 года. В третью группу вошли 42 случая острого комбинированного отравления опиоидами и этанолом у лиц, являющихся потребителями наркотических веществ и этилового алкоголя со стажем в течение нескольких лет.

Проводился сбор информации: уточнялись обстоятельства наступления смерти лиц, изучались сведения, изложенные в постановлениях о назначении судебно-медицинской экспертизы, протоколы осмотра места происшествия, анализировались данные сопроводительных листов скорой помощи, анкет, заполненных родственниками и близкими погибшего, сведения полученные из ОБНОН, областного и городского наркологических диспансеров для формирования исследуемых нозологических групп. Изучались и учитывались патологические изменения, обнаруженные при наружном и внутреннем исследовании, их характер и выраженность, зафиксированные в заключениях экспертов или актах судебно-медицинского исследования. В процессе судебно-медицинского исследования трупов производился забор материала для расширенного микроскопического исследования сердца. Для исключения каких-либо патологических состояний, которые могли повлиять на морфологию кардиомиоцитов, в каждом случае исследовались кусочки следующих внутренних органов: головного мозга, легких, печени, почек, селезенки, надпочечников, желудка, кишечника. При микроскопическом исследовании производилось детальное изучение сердечной мышцы с использованием световой, поляризационной, фазово-контрастной микроскопии, фотохимического флюорохромирования. В работе использовались специальные методы окрасок: по Ван-Гизон и по Вейгерту, проводилась ШИК-реакция, в том числе с контролем амилазой и морфометрией. В каждом наблюдении во всех группах производилось высокочастотная жидкостная хроматография образцов крови, желчи и мочи для определения опиатов, а так же газохроматографическое исследование образцов крови и мочи с целью определения содержания этилового алкоголя.

Изъятые кусочки маркировали, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Гистологические пре-

параты изготавливали путем заливки кусочков в парафин с последующей проводкой и окраской срезов гематоксилин-эозином. Всего было исследовано 854 объекта, 1387 срезов, 3420 объектов-исследований. В ходе выполнения работы использовались микроскоп Axiostar «Carl Zeiss», цифровая камера «Micromed» для микрофотосъемки и соответствующее программное обеспечение.

Статистическую обработку количественных показателей проводили с помощью t-критерия Стьюдента, считая значимыми различия при $p < 0,05$, t – критерий Стьюдента был взят в связи с тем, что в результате оценки изменений кардиомиоцитов в различных исследуемых группах было выявлено, что попарные разности были нормально распределены. Известно, что если выполняется данное условие и дисперсии наблюдений в группах не слишком различны, то t – критерий является чувствительным методом для выявления достоверности различий исследуемых признаков.

Результаты и обсуждение

При проведении экспертной оценки патоморфологических изменений миокарда нами были выявлены две группы признаков. Первая группа признаков была представлена острыми расстройствами кровообращения в виде спазма артерий, полнокровия сосудов венозного русла, агрегации форменных элементов в сосудах микроциркуляторного русла, что особенно было показательным при исследовании венул и капилляров. Кроме того, капилляры имели участки неравномерного кровенаполнения за счет частично расширенных, и частично суженных участков. В миокарде периваскулярно и перимускулярно отмечалось образование большого количества очаговых кровоизлияний. При поляризационной микроскопии, фазовом контрасте и фотохимическом флюорохромировании были выявлены различной выраженности острые повреждения кардиомиоцитов, преимущественно в виде субсегментарных контрактур и контрактур 1-2 степени.

Наряду с вышерассмотренными, при оценке патоморфологических изменений миокарда 2 и 3 исследуемых групп, отмечались изменения, свидетельствующие о хроническом характере интоксикации, что сопровождалось более выраженными расстройствами кровообращения, плазматическим пропитыванием мелких артерий и артериол, а так же появлением микротромбов. Оценка состояния миофибрилярного аппарата сердца позволила, наряду с обратимыми контрактурными повреждениями, выявить необратимые – контрактуры 3 степени. Среди острых очаговых повреждений миокарда, кроме контрактурных повреждений кардиомиоцитов, были выявлены миоцитолитические изменения и глыбчатый распад (рис. 1). При внутриклеточном миоцитолитическом распаде в полях зрения встречались отдельные кардиомиоциты или группы мышечных клеток имеющие при поляризации зоны исчезновения анизотропии, что придавало исследуемому очагу миокарда, особенно при малом увеличении, характерную пестроту. Нередко, при исследовании одного поля зрения наряду с

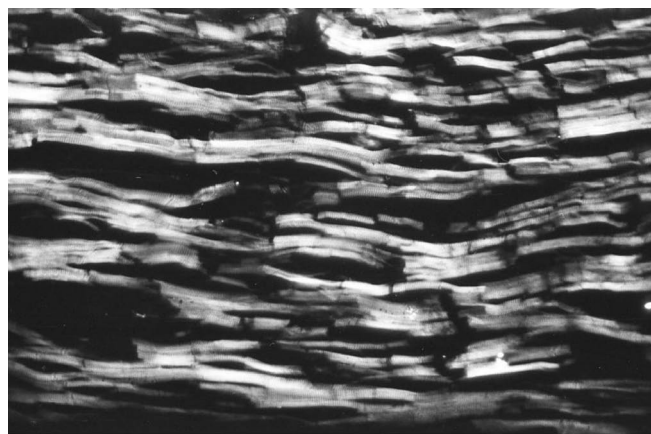


Рис. 1. Группы кардиомиоцитов в состоянии контрактур 2-3 степени, очаги миоцитолитического распада на фоне отека стромы миокарда. Поляризационная микроскопия. Увеличение 280.

очагами миоцитолитического распада можно было увидеть мозаичное исчезновение поперечной исчерченности и визуализацию множественных мелких глыбок анизотропной субстанции в сочетании с очагами лишенными анизотропных структур за счет первичного глыбчатого распада.

При исследовании срезов из различных отделов левого желудочка и перегородки можно было наблюдать появление мелких очажков жировой ткани, располагающейся, как в строме, так и периваскулярно (рис. 2). В полях зрения, где визуализировались очажки жировой ткани, отмечалось увеличение числа кардиомиоцитов в состоянии атрофии. При оценке структуры срезов миокарда при окраске по Ван Гизону можно отчетливо проследить различную давность образования соединительной ткани по степени ее окраски, от нежно волокнистой до грубой.

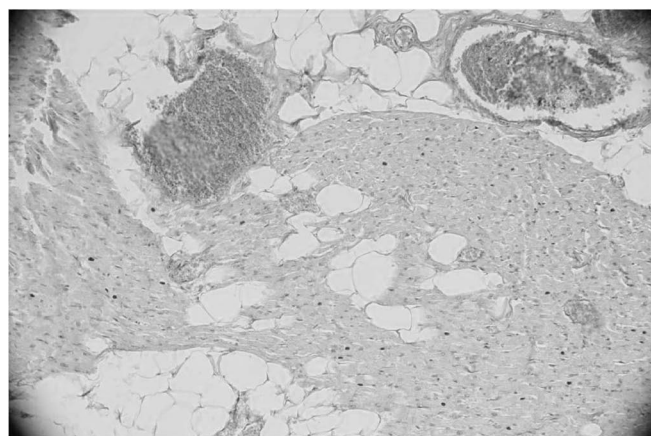


Рис.2. Жировая дистрофия миокарда, парез и полнокровие вен. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение 400.

Для выявления острых очаговых повреждений миокарда при комбинированной хронической интоксикации наркотическими веществами и этанолом эффективным является использование метода фотохимического флюорохромирования, позволяющего трактовать обнаруженные изменения миофибрилярного аппарата кардиомиоцитов и

оценивать паренхиматозно-стромальную перестройку миокарда независимо от ориентации сердечных клеток в срезе миокарда, что облегчает и ускоряет их морфологическую характеристику и микроскопическую оценку.

Анализ полученных данных выявленных при исследовании трупов лиц, являвшихся потребителями наркотических веществ и этилового алкоголя позволяет рассматривать сердце, как орган – мишень. Патоморфологические особенности миокарда при острых комбинированных отравлений опиатами и этанолом представлены острыми расстройствами кровообращения в виде полнокровия сосудов, агрегации форменных элементов в них, очаговых паравазальных и перимускулярных кровоизлияний, отека стромы миокарда и различной выраженности острых повреждений кардиомиоцитов, преимущественно в виде субсегментарных контрактур и контрактур 1-2 степени (рис. 3).

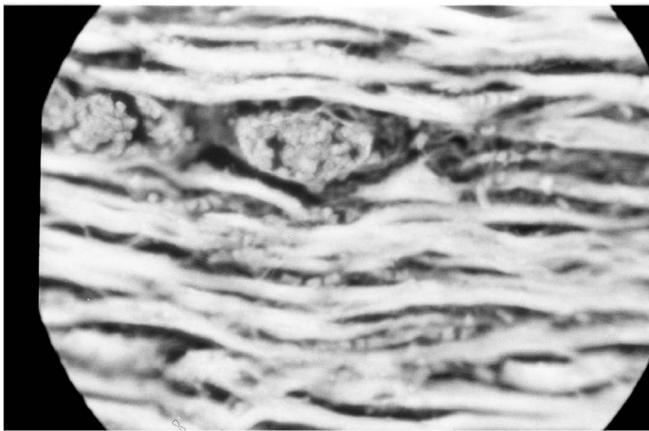


Рис. 3. Контрактурные повреждения кардиомиоцитов, множественные диапедезные кровоизлияния, полнокровие сосудов, отек стромы. Фотохимическое флюорохромирование. Увеличение 310.

Непродолжительная хроническая комбинированная интоксикация опиатами и этанолом на протяжении от нескольких месяцев до 1 года, сопровождается появлением более выраженных расстройств кровообращения, сопровождающихся плазматическим пропитыванием артерий, сладжированием форменных элементов, появлением микротромбов и очаговых повреждений кардиомиоцитов в виде контрактур 2-3 степени в сочетании с очагами миоцитолитического и глыбчатого распада, а также начавшегося липоматоза и нежноволокнистого перимускулярного кардиосклероза.

При хронической комбинированной интоксикации опиатами и этанолом продолжительностью более 1 года, появляются морфологические изменения, свидетельствующие о более выраженных изменениях в мышце сердца за счет процессов организации и стромально-паренхиматозной перестройки в виде неравномерно выраженного спазма интрамуральных артерий, липоматоза и липофусциноза, преимущественно субэпикардальных слоев миокарда в

сочетании с очагами перимускулярного и перивазального кардиосклероза всех слоев миокарда левого желудочка.

Экспертная оценка патоморфологических изменений миокарда при смертельных комбинированных отравлениях опиатами и этанолом позволяет установить причину смерти, провести дифференциальную диагностику с другими видами изолированных отравлений одним из этих веществ, а так же решить вопрос о продолжительности интоксикации наркотическими веществами и этиловым спиртом у конкретного их потребителя.

Проведение морфологического анализа позволило сделать заключение, что при хронической интоксикации наркотическими веществами и этиловым алкоголем в мышце сердца развиваются патоморфологические признаки характерные для токсической кардиомиопатии, обусловленные паренхиматозно-стромальной перестройкой, в ответ на токсическое воздействие, в виде формирования диффузного кардиосклероза некоронарогенного происхождения в сочетании с атрофическими, гипертрофическими, дистрофическими (липофусциноз и липоматоз) изменениями и острыми очаговыми повреждениями (контрактуры, миоцитолитический и глыбчатый распад) миокарда.

MYOCARDIUM MORPHOLOGY IN ACUTE AND CHRONIC INTOXICATION BY OPIATES AND ETHANOL

V.P. Novoselov, S.V. Savchenko, S.A. Borodin,

E.V. Kuznetsov, D.A. Stepanov

Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper is based on the complex morphological analysis of myocardium in patients with intoxication caused by narcotic substances and ethyl alcohol. New data on pathomorphological changes in myocardium in acute and chronic combine intoxication of narcotic substances and ethyl alcohol are presented. Sequence of pathomorphological changes in myocardium by stromal and parenchymatous reconstruction was determined in relation with the duration of psychotropic substance consumption.

Key words: myocardium, intoxication, opiates, ethanol.

Литература

1. Бородин С.А. Патоморфология и судебно-медицинская оценка изменений миокарда при острой и хронической комбинированной интоксикации опиатами и этанолом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2006. — 21с.
2. Иванца Н.Н., Анохин И.П., Винникова М.А. Наркология: Национальное руководство. — М: ГЭОТАР-МЕД, 2008. — 720с.
3. Пиголкин Ю.И. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине. — М: Медицина 2004. — 304с.
4. Пиголкин Ю.И., Гасанов А.Б. Сравнительная морфологическая характеристика иммунной недостаточности при опиатной наркомании и хронической алкогольной интоксикации // Суд-мед. эксперт. — 2010. — № 1. — С. 26-29.

5. Сорокина В.В. Генетические маркеры в судебно-медицинской оценке случаев острой и хронической интоксикации опиоидными наркотиками // Суд-мед. эксперт. — 2010. — №1. — С. 19-21.

6. Ульфан Р.Е. Построение многофакторного алгоритма для выявления лиц употребляющих наркотические вещества: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М, 2003. — 18 с.

7. Шабанов П.Д. Наркология /Практическое руководство для врачей. — М: ГЭОТАР — МЕД, 2003. — 560с.

8. Швырева О.В. Социально-гигиенические аспекты отравлений наркотическими веществами в судебно-медицинской экспертизе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 2005. — 20с.

9. Шигеев С.В., Жаров В.В. Судебно-медицинское диагностическое значение содержания морфина в крови и моче // Суд-мед. эксперт. — 2006. — №5. — С. 39-42.

10. Шигеев С.В. Судебно-медицинская экспертиза интоксикации опиатами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2007. — 48с.

11. Appenzeller Schneider Yegles Drugs and chronic alcohol abuse in drivers // Forens Sci Int. — 2005. — Vol. 155, №2 — P. 83-90.

12. Sendi P., Hoffmann M., Bucher H.C. Intravenous opiate maintenance in a cohort of injecting drug addicts // Drugs Alcohol Depend. — 2003. — Vol. 69, №2. — P. 183-188.

© ТРЕТЬЯКОВ С.В., ШПАГИНА Л.А.

УДК 616.12-072.7-053.9

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

С.В. Третьяков, Л.А. Шпагина

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра госпитальной терапии с профессиональными болезнями, зав. — д.м.н., проф. Л.А. Шпагина.

Резюме. В группе лиц старческого возраста, в сравнении с лицами пожилого возраста, отмечаются меньшие значения объемов крови ЛЖ, масса его миокарда не повышается, ухудшается податливость левого желудочка, увеличивается количество лиц с концентрическим типом ремоделирования левого желудочка, гипокинетическим вариантом кровообращения, отмечаются меньшие значения МОС, большие — пульсового АД, ОПСС на фоне нарастания диастолической дисфункции правого желудочка, повышения ОЛС и давления в легочной артерии.

Ключевые слова: старческий возраст, гемодинамика, сердце.

Одной из наиболее характерных черт глобального старения населения является выраженный рост удельного веса людей старше 75 лет в популяции пожилых. Рост числа лиц указанного возраста привлекает особое внимание, так как ограничение доходов, неудовлетворительная социальная поддержка и заболеваемость определяют место этой популяции в группе риска. К началу XXI века в структуре смертности на первое место вышли «болезни пожилых», 52 % из которых составляют заболевания системы кровообращения. Этот показатель в 10 раз больше, чем в прошлом столетии [1]. В связи с этим изучение состояния сердечно-сосудистой системы, которая наиболее рано подвергается процессу старения в период своего нисходящего развития и от состояния которой во многом зависит продолжительность и качество жизни людей пожилого и старческого возраста, является важной задачей.

Материалы и методы

Обследовано 20 человек старческого возраста (старше 75 лет, средний возраст $84,4 \pm 7$ лет) с нормальным уровнем артериального давления (АД) и без клинико-электрокардиографических признаков ишемической болезни сердца (3-я группа). Группы сравнения составили лица среднего (20 человек от 40 до 59 лет, 1-я группа, средний возраст $56,2 \pm 5$ лет) и пожилого (20 человек от 60 до 75 лет, 2-я группа, средний возраст

$68,3 \pm 5,6$ лет) возраста с теми же условиями обследования. Критериями исключения из исследования являлись: наличие нарушений сердечного ритма, пороков сердца, ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии, кардиомиопатий, сопутствующих хронических заболеваний дыхательной, эндокринной систем, анемии. Проводилось ультразвуковое исследование сердца. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объёмы левого желудочка (ЛЖ) относили к единице площади поверхности тела. Для нивелирования влияния частоты сердечных сокращений, КДО и КСО соотносили с длительностью сердечного цикла (R-R). Определяли фракцию выброса (ФВ, %), общий объём ЛЖ ($V_{\text{общ}}$, мл), объём его миокарда ($V_{\text{м}}$, мл), массу миокарда (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда (ИММЛЖ, $\text{г}/\text{м}^2$), систолическое внутрижелудочковое давление (СВЖД, $\text{дин}/\text{см}^2$) и на его основе — интенсивность функционирования структур (ИФС) левого желудочка, циркулярный и меридиональный внутримиокардиальный диастолический ($\sigma_{\text{кд}}$, $\sigma_{\text{мд}}$) и систолический ($\sigma_{\text{кс}}$, $\sigma_{\text{мс}}$) стрессы. Проводилось изучение диастолической функции левого желудочка. Определяли продолжительность фазы изометрического расслабления (ФИР), среднее замедление скорости потока раннего наполнения ($VE-F$), конечное диастолическое давление (КДД) в левом желудочке и его податливость. Определялось среднее давление в легочной артерии (СрДЛА, мм.рт.ст.), общее легочное сопротивление (ОЛС, $\text{дин}/\text{см}^5$), сердечный индекс (СИ, $\text{л}/\text{мин} \cdot \text{м}^2$), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$).

Третьяков Сергей Владиславович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с профессиональными болезнями НГМУ; e-mail: ser53953824@yandex.ru.

Шпагина Любовь Анатольевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с профессиональными болезнями НГМУ; тел. 8(383) 655237.

Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путём расчета средней арифметической (m), среднеквадратичного отклонения (σ). Различие показателей рассчитывалось методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Когда необходимо было осуществить проверку статистической гипотезы о равенстве генеральных совокупностей для трех и более групп проводился дисперсионный анализ, после того как нулевая гипотеза о равенстве всех средних отвергалась (при $\alpha = 0,05$), использовался модифицированный критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение

У пациентов 3 группы, по сравнению с 1 группой, отмечается уменьшение как КДО, так и КСО ЛЖ. На это указывает уменьшение значений соотношения КДО/R-R (на 17,6%, $p < 0,05$), КСО/R-R (на 19,8%, $p < 0,05$) и КДО/St (на 11,1%, $p < 0,05$). Однако УО ЛЖ остается в 3 группе на уровне 1 группы (табл. 1). Сохранение УО на уровне группы сравнения обусловлено возрастанием ИФС на 6,8% (табл.1) и учащением ЧСС на 13,5% ($p < 0,05$) (табл.3). Вместе с тем, $V_{\text{общ}}$ ЛЖ несколько возрастает (на 7,4%) за счет увеличения $V_{\text{м}}$ (в 1,24 раза, $p < 0,05$). Отмечается возрастание ММЛЖ на 19,3%, однако ИММЛЖ не отличается от контрольной группы (табл. 1). В полости левого желудочка увеличивается СВЖД (на 16%, $p < 0,05$), а также повышаются $\sigma_{\text{мд}}$ в 1,54 раза

Показатели сократительной функции левого желудочка у лиц старческого возраста ($M \pm \sigma$)

Показатель	Лица среднего возраста (группа 1, n=20)	Лица пожилого возраста (группа 2, n=20)	Лица старческого возраста (группа 3, n=20)	P_{1-3}	P_{2-3}
УО, мл	67,65±19,66	70,77±9,63	67,70±8,13		
КДО, мл	97,05±22,17	100,40±10,11	84,80±9,15	<0,05	
КСО, мл	30,40±6,52	35,66±7,66	28,80±8,11		<0,05
КДО/R-R	15,57±7,87	13,33±2,46	12,83±3,11	<0,05	
КСО/R-R	4,75±0,29	4,53±0,63	3,81±0,58		
КДО/St	65,65±14,42	58,46±4,63	60,72±3,71		
КСО/St	15,43±4,55	20,37±2,34	17,35±3,46		<0,05
МОС, мл/мин	6836,47± 317,23	6574,44± 411,26	5211,33± 371,43	<0,05	<0,05
ФВ, %	69,40±5,52	66,60±1,71	69,70±2,34		<0,05
Вобщ, мл	207,08± 30,07	233,20± 11,28	223,50± 9,07	<0,05	
$V_{\text{м}}$, мл	102,48± 15,91	130,70± 7,04	127,10± 8,11	<0,05	
ММЛЖ, г	107,66± 16,63	137,30± 2,41	133,40± 3,06	<0,05	
ИММЛЖ, г/м ²	67,61±10,86	80,86±4,13	63,90±3,73		<0,05
$\sigma_{\text{кс}}$, дин/см ²	88,63± 10,11	121,27± 9,71	111,86± 8,33	<0,05	
$\sigma_{\text{кд}}$, дин/см ²	91,24±11,98	146,95±11,13	158,24±7,11	<0,05	
$\sigma_{\text{мс}}$, дин/см ²	38,76±4,47	57,15±6,14	39,90±5,46		<0,05
$\sigma_{\text{мд}}$, дин/см ²	47,16±5,37	66,40±9,07	72,48±8,11	<0,05	
ИФС	69,55±14,01	69,50±5,07	74,58±4,66		
СВЖД, дин/см ²	109,15±14,39	131,20± 3,07	129,80±3,61	<0,05	

Таблица 1

Некоторые показатели диастолической функции левого желудочка у лиц старческого возраста ($M \pm \sigma$)

Показатель	Лица среднего возраста (группа 1, n=20)	Лица пожилого возраста (группа 2, n=20)	Лица старческого возраста (группа 3, n=20)	P_{1-3}	P_{2-3}
Податливость камеры, мл/мл.рт.ст.	8,56±1,93	7,32±1,38	6,14±1,03	<0,05	<0,05
КДД, мм.рт.ст.	8,87±1,14	9,04±1,31	10,83±1,28	<0,05	<0,05
$V_{\text{эф}}$	5,47±0,92	3,63±0,61	3,84±0,53	<0,05	
ФИР, с	0,05±0,01	0,07±0,01	0,07±0,01	<0,05	

($p < 0,05$), $\sigma_{\text{кс}}$ на 20,8% ($p < 0,05$), $\sigma_{\text{кд}}$ в 1,73 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Уменьшение объемов крови левого желудочка, повышение внутримиекардиальных стрессов сопровождается ухудшением податливости камеры ЛЖ (в 1,39 раза, $p < 0,05$) (табл. 2), повышением КДД в нем на 18,1% ($p < 0,05$) то есть развитием нарушения процессов растяжения. В 3 группе, в сравнении с группой 1, наблюдается ухудшение процесса активного расслабления левого желудочка. Это отражается в удлинении ФИР в 1,4 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). В группе лиц старческого возраста, МОС снижается на 23,8% ($p < 0,05$) на фоне возрастания ОПСС (в 1,35 раза, $p < 0,05$) и среднего АД (на 26,8%, $p < 0,05$) (табл. 3). В старческом возрасте (группа 3), в сравнении с лицами среднего возраста (группа 1) отмечается повышение ОЛС в 2,08 раза ($p < 0,05$) и СрДЛА на 45,8% ($p < 0,05$) (табл. 3). При сравнении 3 группы со 2, также как и при сравнении лиц старческого возраста с 1 группой, сохраняется тенденция к уменьшению объемов ЛЖ (КДО уменьшается на 15,6%, $p < 0,05$; КСО – на 19,3%, $p < 0,05$). $V_{\text{м}}$ ЛЖ и ММЛЖ у лиц старческого возраста не увеличиваются, а ИММЛЖ даже снижается (на 10,3%, $p < 0,05$) (табл. 1). ИФС сердца возрастает, то есть на фоне нормальной массы миокарда возрастание количества функции ведет к увеличению количества энергии, образуемой миокардом на единицу массы [3]. Показатели внутримиекардиального стресса в группе лиц старше 75 лет, находятся на том же уровне, что и у лиц пожилых, но так как этот уровень стресса развивается при меньших объемах камеры ЛЖ и его массе, это означает, что сила, действующая в направлении укорочения мышечных волокон и отнесенная к их суммарному поперечному сечению, значительно выше. Величина $\sigma_{\text{мс}}$ в 3 группе в сравнении со 2 снижается, $\sigma_{\text{мс}}$ является показателем эллиптификации, прямо пропорционален короткой оси ЛЖ. Зависимость «сила-скорость» ($\sigma_{\text{мс}}$ - ФВ) показывает, что тот же уровень скорости сокращений происходит параллельно снижению длины мы-

шечных волокон (на 10,3%, $p < 0,05$) (табл. 1). ИФС сердца возрастает, то есть на фоне нормальной массы миокарда возрастание количества функции ведет к увеличению количества энергии, образуемой миокардом на единицу массы [3]. Показатели внутримиекардиального стресса в группе лиц старше 75 лет, находятся на том же уровне, что и у лиц пожилых, но так как этот уровень стресса развивается при меньших объемах камеры ЛЖ и его массе, это означает, что сила, действующая в направлении укорочения мышечных волокон и отнесенная к их суммарному поперечному сечению, значительно выше. Величина $\sigma_{\text{мс}}$ в 3 группе в сравнении со 2 снижается, $\sigma_{\text{мс}}$ является показателем эллиптификации, прямо пропорционален короткой оси ЛЖ. Зависимость «сила-скорость» ($\sigma_{\text{мс}}$ - ФВ) показывает, что тот же уровень скорости сокращений происходит параллельно снижению длины мы-

Таблица 3

Показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения у лиц старческого возраста ($M \pm \sigma$)

Показатель	Лица среднего возраста (группа 1, n=20)	Лица пожилого возраста (группа 2, n=20)	Лица старческого возраста (группа 3, n=20)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Ср. АД, мм.рт.ст.	89,70±5,91	94,01±1,56	90,26±0,85		
СИ, л/мин.м ²	3,41±0,82	3,65±0,11	3,54±0,12		
ОПСС, дин. с ⁻¹ .см ⁻⁵	1375,70±290,42	1234,40±132,39	1852,00±141,31	<0,05	<0,05
ОЛС, дин.с/см ⁻⁵	166,74±98,88	284,40±20,33	346,40±17,46	<0,05	<0,05
СрДЛА, мм.рт.ст.	14,67±4,04	21,31±2,04	27,03±3,06	<0,05	<0,05

щечных волокон (зависимость σ мс - КСО). При снижении ММЛЖ в старческой группе, в сравнении с пожилыми, функция органа стала распределяться в меньшей массе, и появились адаптивные изменения в геометрии ЛЖ, которые позволили поддерживать его ударный объем в 3 группе на уровне 2 группы при меньшем КДО.

При индивидуальной оценке установлено, что преобладающим вариантом патологического ремоделирования ЛЖ является концентрическое, удельный вес которого в структуре вариантов ремоделирования увеличивается (с 30% в группе лиц от 60 до 75 лет до 50% в группе лиц старше 75 лет). Доля лиц с нормальной геометрией снижается (с 40% в группе лиц пожилого возраста до 30% в группе лиц старческого возраста).

Вместе с тем, податливость камеры ЛЖ ухудшается (на 16,2%, $p < 0,05$), в ее полости возрастает КДД (в 1,2 раза, $p < 0,05$) (табл. 2). Диастолическая функция ЛЖ изменяется преимущественно за счет нарушения процесса растяжения, а не активного расслабления. Нарушение процесса растяжения связано с повышением жесткости ЛЖ. Рост жесткости камеры происходит при уменьшении ММЛЖ и КДО, то есть при меньшей исходной длине волокон. Считается, что жесткость миокарда не только связана с растяжимостью коллагена и его количества, но и существенно зависит от архитектоники образуемого им соединительно-тканного каркаса. Модификация самой структуры этого каркаса способна влиять на жесткость мышцы. Ужесточение коллагена должно способствовать жесткости ребер ячеистой соединительной ткани, опутывающей кардиомиоциты, и, следовательно, снижению податливости миокарда [2]. В старческом возрасте, по сравнению с пожилым, ухудшается процесс растяжения камеры ЛЖ, что увеличивает постнагрузку для левого предсердия.

Изучение гемодинамики большого круга кровообращения показало, что у лиц старческого возраста, в сравнении с лицами пожилого возраста, наблюдается возрастание ОПСС в 1,5 раза ($p < 0,05$), снижение МОС на 20,8% ($p < 0,05$) и рост среднего давления на 17,6% ($p < 0,05$) (табл. 3).

В структуре гемодинамических типов в сравниваемых группах преобладает эукинетический вариант (55% как в группе лиц от 60 до 75 лет, так и в группе старше 75 лет), с возрастом доля гиперкинетического варианта уменьшается (с 25% до 15%), а гипокINETического — возрастает с 20% до 30%. Исследование гемодинамики малого круга кровообращения демонстрирует аналогичные сдвиги, выражающиеся

в росте ОЛС в 1,22 раза ($p < 0,05$) в группе лиц старческого возраста, в сравнении с пожилыми, повышении СрДЛА в 1,27 раза ($p < 0,05$) (табл 3).

Таким образом, в группе лиц старческого возраста, в сравнении с лицами среднего возраста, отмечаются меньшие значения объемов крови ЛЖ, большие значения объемов его миокарда и массы. Наблюдается увеличение значений внутримикардиальных стрессов левого желудочка, формирование диастолической

дисфункции как за счет нарушения процессов растяжения, так и активного расслабления. Происходит уменьшение МОК, повышение ОПСС, пульсового АД и ЧСС. В группе лиц старческого возраста в сравнении с лицами пожилого возраста отмечаются меньшие значения объемов крови ЛЖ, масса его миокарда не увеличивается, ухудшается податливость левого желудочка. В группе лиц старческого возраста, в сравнении с лицами пожилого и среднего возраста, увеличивается количество лиц с концентрическим типом ремоделирования левого желудочка, гипокINETическим вариантом кровообращения, отмечаются меньшие значения МОС, большие — пульсового АД, ОПСС. Параллельно изменениям гемодинамики большого круга нарастают изменения со стороны гемодинамики малого круга кровообращения у лиц старческого возраста по сравнению с лицами пожилого и среднего возраста. Это выражается в повышении ОЛС и давления в легочной артерии.

FUNCTIONAL CONDITION OF THE HEART IN SENILE AGE

S.V. Tretjakov, L.A. Shpagina

Novosibirsk State Medical University

Abstract. It was shown that blood volume of left ventricular in senile age patients was less than in old-age patients. The myocardium mass did not increase. Degradability of left ventricular is worth than in senile patients. Increased number persons with concentrated remodeling type of left ventricular, hypokinetic option of blood circulation were determined. Lower indexes of heart minute volume (HMV), higher pulse blood pressure were noted. They were accompanied by decreased total peripheral vessels resistance and increased right ventricular diastolic dysfunction, increased of total lung resistance and blood pressure in pulmonary artery.

Key words: senile age, hemodynamic, heart.

Литература

1. Лабезник Л.Ю. Семиотика и диагностика в гериатрии // Гериатрия. — 1995. — №1. — С. 48-51.
2. Мархасин В.С., Изаков В.Я., Шумаков В.И. Физиологические основы нарушения сократительной функции миокарда. — СПб.: Наука, 1994. — 256с.
3. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. — М.: Медицина, 1978. — 288с.

© ЗАХАРОВА Л.Н., БАЛТАБАЕВА А.К., ПИМЕНОВА Ю.А., АГЕЕВА Т.А., ЕВСТРОПОВ А.Н.

УДК 616.94-022.7:579.353-091.8

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СТАФИЛОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ: МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Л.Н. Захарова, А.К. Балтабаева, Ю.А. Пименова, Т.А. Агеева, А.Н. Евстропов

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии, зав. – д.м.н. проф. А.Н. Евстропов.

Резюме. При экспериментальной стафилококковой инфекции у крыс выявлено два типа реагирования животных на инфицирование, отличавшиеся продолжительностью пребывания микроба в организме. Динамика соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 носила двухфазный характер с преобладающим влиянием провоспалительного цитокина. Изменения содержания иммуноцитов в клеточных инфильтратах печени позволяют предполагать гуморальный механизм реакции иммунной системы на инфекцию.

Ключевые слова: стафилококковая инфекция, цитокины, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты.

Проблемы, связанные со стафилококковой инфекцией, не теряют остроты до настоящего времени. Они обусловлены высокой биологической пластичностью патогена, тяжестью и разнообразием форм стафилококковой инфекции, его ведущей ролью как микроба-оппортуниста при самых разных видах патологии [1,2]. В то же время при всей актуальности проблемы до сих пор остаются неясными проблемы возникновения носительства, отсутствуют четкие представления о закономерностях распространения микроба в организме.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилось изучение динамики распространения инфекционного агента при экспериментальной стафилококковой инфекции и оценка некоторых реакций иммунной системы, сопровождающих элиминацию микроба из организма животных.

Материалы и методы

Исследования были проведены на 160 самцах крыс Wistar массой 180-200 г. Животные содержались в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных и с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных приказом МЗ РФ. Суточную культуру *S. aureus* в объеме 1 мл в концентрации $1 \cdot 10^9$ микробных клеток/кг вводили внутрибрюшинно. В качестве контрольной группы использованы крысы, которым внутрибрюшинно вводили 1 мл стерильного физиологического раствора.

Через 1, 3, 6, 12 часов и 1, 2, 3, 7, 9, 14 суток под эфирным наркозом животных декапитировали. Для бактериологического исследования забирали кровь, перитонеальную жидкость, мезентериальные и паравертебральные лимфатические узлы, печень и селезенку. Образцы взвешивали, измельчали, растирали в ступке со стерильным стеклом в физиологическом растворе из расчета 1:10. Материал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант разводили далее в 100 раз и по 0,1 мл высевали на ЖСА в чашках Петри. Посевы инкубировали при температуре +37°C в течение 24 часов. После учета выросших колоний производили пересчет их количества на 1 г исследуемого материала. Количество выделенных микробов выражали в колониеобразующих единицах в 1 г материала (КОЕ/г).

Для определения цитокинов кровь забирали в сухие центрифужные пробирки, отстаивали 1 ч при комнатной температуре, и 1 ч при +4°C. После центрифугирования в течение 10 мин при 3000 об/мин получали сыворотку, которую замораживали и хранили при $t = -20^\circ\text{C}$. Определение концентрации цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в сыворотке крови экспериментальных животных проводилось на тест-системах BioSource International, Inc., (каталожные номера KRC0011, KRC0041) по инструкции производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пикограммах на 1 мл сыворотки (пг/мл).

Для приготовления гистологических срезов ткань печени фиксировали в нейтральном формалине, проводили в серии спиртов возрастающей концентрации, изготавливали парафиновые блоки и срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином. Клеточный состав инфильтратов печеночной ткани изучали при увеличении в 900 раз. В каждом срезе подсчитывали по 500 клеток. Общее количество подсчитанных клеток принимали за 100% и вычисляли процентное содержание клеточных элементов: макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, эозинофилов.

Для приготовления гистологических срезов ткань печени фиксировали в нейтральном формалине, проводили в серии спиртов возрастающей концентрации, изготавливали парафиновые блоки и срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином. Клеточный состав инфильтратов печеночной ткани изучали при увеличении в 900 раз. В каждом срезе подсчитывали по 500 клеток. Общее количество подсчитанных клеток принимали за 100% и вычисляли процентное содержание клеточных элементов: макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, эозинофилов.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ "Statistica v.6,0" (StatSoft Inc., USA). Для установления взаимосвязи признаков был проведен корреляционный анализ по Пирсону (при нормальном распределении). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех зараженных животных установлена общая тенденция: максимальное накопление тест-микроба в исследуемых органах ретикуло-эндотелиальной системы наблюдалось через 1 час после инфицирования, через 3 часа – резкое снижение содержания микроба, а далее пос-

Захарова Людмила Николаевна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии НГМУ; e-mail: nisngma@ngs.ru

Пименова Юлия Александровна – ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии; тел. 8(383)2226835.

Балтабаева Асем Кенжегалеевна – к.м.н., врач-микробиолог Национальный научный центр материнства и детства Республики Казахстан; тел. 8(7172)701454.

Таблица 1

Содержание стафилококка в организме экспериментальных животных

Срок забор материала	Содержание стафилококка в органах, КОЕ/г						
	мезентериальные лимфоузлы	паравертебральные лимфоузлы	печень	селезенка	кровь	перитонеальная жидкость	
1 группа							
1 час	16870±1780	1810±167	4350±562	24770±1335	742±67	сплошной рост	
3 часа	1740±222	740±73	940±70	7500±632	900±67		
6 часов	410±58	230±25	80±20	1840±341	1960±354		
12 часов	980±112	280±56	80±12	880±54	230±37		
1 сутки	70±12	90±19	-	190±37	150±22		2770±102
2 сутки	70±12	160±33	-	70±12	650±79	1340±188	
3 сутки	50±0	60±10	-	60±10	620±54	120±30	
7 сутки	40±10	40±18	-	-	510±76	70±25	
9 сутки	40±10	-	-	-	370±90	70±25	
14 сутки	рост отсутствует						
2 группа							
1 час	4240±181*	1015±52*	2295±55*	9530±225*	255±26*	сплошной рост	
3 часа	115±11*	120±21*	150±18*	12930±103	290±41*		
6 часов	90±12*	-	-	175±23*	140±22*		
12 часов	120±24*	80±13*	-	120±21*	140±28		8125±608
1 сутки	-	-	-	-	40±10*		1000±88*
2 сутки	-	-	-	-	75±11*	125±26*	
3 сутки	-	-	-	-	70±11*	100±15	
7 сутки	-	-	-	-	-	50±11	
9-14 сутки	рост отсутствует						

Примечание: * – достоверные различия в сравнении с 1-й группой животных, $p < 0,05$.

тепленное, но неуклонное его уменьшение, вплоть до полной элиминации. Такая картина объясняется тем, что микробы из брюшной полости попадают преимущественно в лимфатическое русло, вероятно размножаются в лимфатических узлах и с рециркулирующими лимфоцитами возвращаются в лимфоидные органы [5]. Однако концентрация микроба и сроки освобождения органов от микроба у разных животных существенно различались: у одних животных тест-микроб длительно и в большом количестве обнаруживался в исследуемых органах 1-я группа, другие же освобождались от микроба быстрее и содержание стафилококка в органах было меньшим – 2-я группа (табл. 1). В контрольной группе животных *S. aureus* не высевался.

Поскольку в основе процесса взаимодействия макро- и микроорганизма лежит запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы,

то баланс между ними во многом определяет характер течения и исход такого взаимодействия [3,4].

Цитокиновый профиль у животных 1-й и 2-й групп характеризовался некоторыми общими закономерностями. Так, концентрация ИЛ-1 β характеризовалась волнообразным изменением в обеих группах. Но уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови животных 1-й группы был, в основном, выше или на уровне контроля (27,4-22,8 пг/мл), животные 2-й группы характеризовались, наоборот, низкими значениями ИЛ-1 β (19,7-10,9 пг/мл). Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови животных 1-й группы был выше контрольных значений только через 3 часа после инфицирования (12,7 и 9,8 пг/мл соответственно), в остальное время он был достоверно ниже контрольных значений и только к 14 суткам эксперимента ИЛ-4 достиг контрольных значений. Животные 2-й группы характеризовались низкими значениями ИЛ-4 от 4,7 до 2,1 г/мл, которые достоверно отличались от контроля.

В такой ситуации показательным, на наш взгляд, является коэффициент, представляющий собой соотношение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у животных, который будет свидетельствовать об изменении баланса интерлейкинов и сдвигах в иммунном реагировании [6]. Динамика соотношения ИЛ-1 β /ИЛ-4 в сыворотке крови крыс имела двухфазный характер (рис. 1): подъем в ранние сроки инфекционного процесса (через 6 часов от начала исследования коэффициент превышал контроль в 2-2,4 раза), снижение на 3 сутки и повторный подъем на 7 сутки исследования (коэффициент превышал контроль в 2,5 раза), возвращаясь к 14 суткам к контрольным значениям. Причем наибольшим коэффициент был в первые 3 суток во 2-й группе. Следовательно, у экспериментальных животных имеется значительное повышение коэффициента ИЛ-1 β /ИЛ-4, что свидетельствует о преобладающем влиянии провоспалительных цитокинов над противовоспалительными в динамике инфекционного процесса.

При изучении клеточного состава инфильтратов печени у животных 1-й группы получены следующие результаты. Через 3 часа после введения микроба количество нейтрофилов составило $5,6 \pm 1,5\%$, а через 12 часов

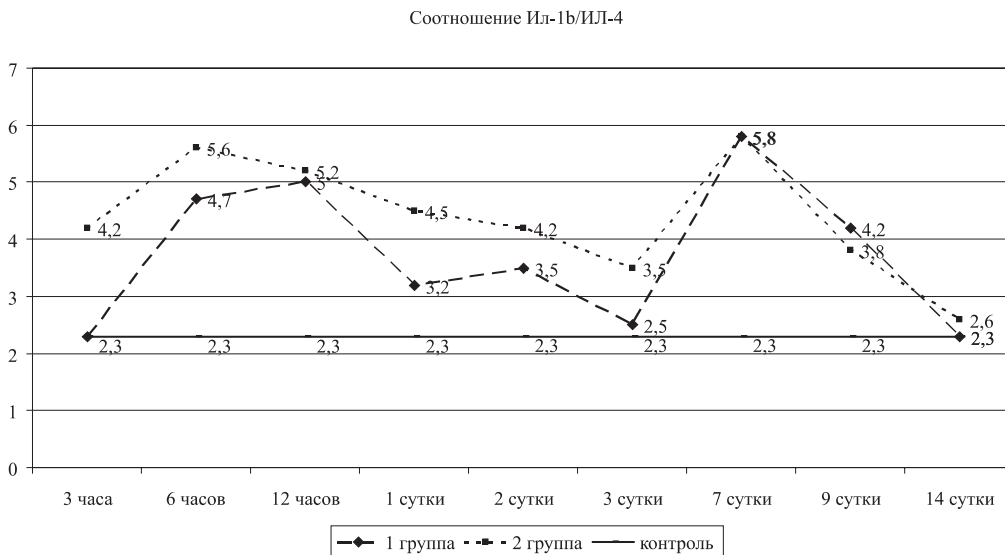


Рис. 1. Соотношение ИЛ-1β/ИЛ-4 в сыворотке крови крыс.

увеличилось до $12,8 \pm 1,05\%$, что значительно превышало показатели контрольной группы ($0,4 \pm 0,14$). Затем их число постепенно уменьшалось и на 9 сутки эксперимента составило $0,8 \pm 0,12\%$. Количество эозинофильных лейкоцитов через 3 часа от начала исследования составило $11,7 \pm 1,17\%$ (в группе контроля — $8,2 \pm 1,0\%$). Начиная с 6 часов исследования, наблюдалось их снижение, составив к 9 суткам $2,8 \pm 0,42\%$. Количество плазматических клеток через 3 часа после введения стафилококка составило $2,2 \pm 0,6\%$, максимальное их содержание было через 12 часов — $11,6 \pm 1,17\%$, а затем происходило постепенное снижение — на 2 сутки до $5,5 \pm 1,6$, на 3 сутки — до $1,7 \pm 0,28\%$. Количество плазматических клеток на 9 день исследования составило $0,75 \pm 0,18\%$. В контрольной группе животных количество плазматических клеток составило $0,52 \pm 0,1\%$. Количество макрофагов в 1 группе животных в сравнении с контрольными показателями ($57,9 \pm 1,5\%$) через 3 часа после введения тест-микроба составило $36,4 \pm 3,5\%$, через 12 часов эксперимента снизилось до $27,7 \pm 1,4\%$. Через 1 сутки наблюдалось их постепенное увеличение ($39,8 \pm 3,05\%$) и к 9 суткам количество макрофагов составило $40,3 \pm 4,05\%$. Процент лимфоцитов, напротив, был выше контроля в начале исследования — $41,2 \pm 1,83\%$ (в контроле — $32,9 \pm 1,0\%$) и продолжал нарастать в ходе эксперимента, достигнув максимума на 7 сутки — $58,3 \pm 2,6\%$ и сохраняя высокий уровень до конца исследования.

Клеточный состав инфильтратов печени 2-й группы животных характеризовался максимальной концентрацией нейтрофилов через 6 часов после заражения — $5,9 \pm 1,53\%$, далее их количество постепенно снижалось и к 9 суткам составило $0,4 \pm 0,14\%$. В этой группе животных также отмечено высокое содержание эозинофилов к 12 часам ($21,0 \pm 0,60\%$) в отличие от 1-й группы ($5,9 \pm 1,67\%$), где число эозинофилов было максимальным только в первые 3 часа опыта. Количество плазматических клеток через 3 и 6 часов было в 2,3-2,5 раза больше, чем в 1-й группе. Доля макрофагов и лимфоцитов в инфильтратах печени животных 2-й группы, в сравнении с 1-й группой, существенно не различалась.

Анализируя элиминацию тест-микроба из организма инфицированных животных, изменение количества клеточных элементов в печеночной ткани, а также концентрацию про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови, можно сделать вывод, что, развиваясь по гуморальному типу, ответная реакция со стороны клеток иммунной системы на бактериальную агрессию носит двухвариантный характер. Несмотря на интенсивную миграцию нейтрофилов, тест-микроб длительно циркулировал в организме животных 1-й группы. Большое количество плазматических клеток на ранней стадии инфекции, преобладание ИЛ-1β обеспечило более раннюю элиминацию инфекционного агента из организма животных 2-й группы.

Большое количество плазматических клеток на ранней стадии инфекции, преобладание ИЛ-1β обеспечило более раннюю элиминацию инфекционного агента из организма животных 2-й группы.

EXPERIMENTAL STAPHYLOCOCCAL INFECTION: MICROBIOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS

L.N. Zaharova, A.K. Baltabaeva, Y.A. Pimenova,
T.A. Ageeva, A.N. Evstropov
Novosibirsk State Medical University

Abstract. During the experimental staphylococcus infection in rats there were revealed two response types differentiated by duration of microbe staying in the organism. The dynamics of IL-1β/IL-4 had double phase character with dominant influence of proinflammatory cytokine. Changes in immunocytes content in liver cell infiltrates allow humoral mechanism of immune reaction to infection.

Key words: staphylococcal infection, cytokines, neutrophils, macrophages, lymphocytes.

Литература

1. Белобородов В.Б. Стафилококковые инфекции // Инфекции и антимикробная терапия. — 2003. — Т.5, №1. — С.12-18.
2. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Карташова О.Л. Биология патогенных кокков. — М., Медицина, 2002. — 252 с.
3. Останин А.А., Петлина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т.1, №1. — С.38-45.
4. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические свойства // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т.3, №2. — С.16-22.
5. Хорошаев В.А., Ворожейкин В.М., Байбеков И.М. Маршруты резорбции перитонеальной жидкости в диа-

фрагме при циррозе печени (морфологическое изучение) // Бюлл. эксперим. биологии и медицины – 1991. – Т.111, №4. – С.430-432.

6. Takeshi U., Sadar M.D., Suzuki H. et al. Interleukin-4 in patients with prostate cancer // Anticancer Res. – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 4595-4598.

© ВОЛКОВ А.В., РЫНГАЧ Г.М.

УДК 616.149-008.341.1-06-005.1-091.8

МОРФОЛОГИЯ ВЕНОЗНОГО И ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА ПИЩЕВОДА ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

А.В. Волков, Г.М. Рынгач

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О.Маринкин; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. – д.м.н., проф. А.В.Волков.

Резюме. В работе представлены результаты комплексного исследования пищевода при портальной гипертензии с использованием эксперимента и патологоанатомического материала трупов людей, умерших от кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Изучена динамика процессов компенсаторно-пластической перестройки венозного и лимфатического русла пищевода в условиях экспериментальной портальной гипертензии. Увеличение просвета и количества лимфатических сосудов в стенке пищевода позволяет рассматривать лимфатическую систему пищевода как коллатеральный путь лимфатического дренажа. При изучении патологоанатомического материала обнаружены лимфо-венозные связи между непарной веной и грудным лимфатическим протоком, описана кавернозная трансформация вен в нижнем сегменте пищевода, имеющая значение в патогенезе фатального кровотечения.

Ключевые слова: портальная гипертензия, варикозное расширение вен, пищеводное кровотечение.

Варикозное расширение вен пищевода является тяжелейшим осложнением синдрома портальной гипертензии. Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода сопровождается высокой летальностью и стоит на втором месте среди причин смерти при циррозе печени [1, 2, 3, 4]. Известно, что вены пищевода при портальной гипертензии становятся коллатеральным путем сброса крови из портального бассейна. В то же время коллатеральные пути лимфооттока при декомпенсации портального кровотока изучены недостаточно.

Цель данного исследования – выявление параллелей и особенностей перестройки венозного и лимфатического русла пищевода в условиях экспериментальной портальной гипертензии и на секционном материале.

Материалы и методы

Исследование выполнено на экспериментальном и патологоанатомическом материале. Изучали нижний сегмент пищевода экспериментальных животных и трупов людей, умерших от пищеводного кровотечения. Экспериментальная модель позволяет изучить последовательность изменений венозного и лимфатического русла пищевода при портальной гипертензии. Воспроизведение портальной гипертензии с надпочечным блоком портального кровообращения производилось по методике описанной М. Orloff с соавт. [5] методом перевязки печеночных вен. Эксперимент выполнен у 37 взрослых беспородных собак. В зависимости от вида эксперимента животные разделены

на 5 групп. Первая группа (10 собак) служила контролем. Во 2,3,4 группах (22 собаки) животные выводились из опыта через 1 сутки, 15 дней, 1 месяц после перевязки печеночных вен. В 5-й группе у 5 собак после портокавального анастомоза выполнялась операция прямого аортопортального шунта из аутовенозной вставки. При этом кровь в воротную вену поступает под высоким давлением, возникает своеобразная модель внутриорганный портальной гипертензии без надпочечного блока портального кровообращения. Животные выводились из опыта через 3 месяца. Все операции выполнялись под общим обезболиванием этаминалом натрия (25-30 мг/кг), с интубацией трахеи. Выведение животных из опыта производилось передозировкой этаминала натрия в соответствии с международными этическими нормами.

Патологоанатомический материал получен от 109 трупов мужского и женского пола в возрасте от 26 до 82 лет, умерших от пищеводного кровотечения за период с 1994 по 2008 г.г. и поступивших в патологоанатомическое отделение МУЗ городской клинической больницы №1 г. Новосибирска. Исследовали гистологические и гистотопографические срезы нижнего сегмента пищевода, так как до 90% кровоточащих вен локализуется именно в этом отделе. Контролем служили умершие от травм или заболеваний, не связанных с поражением печени- 20 трупов.

Экспериментальный и патологоанатомический материал исследовался методом световой микроскопии. Материал фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина, проводили в серии спиртов и заключали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон, Вейгерту. Морфометрические измерения проводили при увеличении 200 \times , подсчитывалось количество капилляров слизистой оболочки пищевода, и определялась их

Волков Аркадий Васильевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии НГМУ; тел. 8(383)2265503.

Рынгач Галина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии НГМУ; e-mail: 3144317@ngs.ru.

суммарная площадь. В подслизистой оболочке пищевода подсчитывали количество вен и лимфатических сосудов и их суммарную площадь. Диаметр сосудов измерялся при помощи окулярной вставки с микрометрической линейкой. Исследование соотношения площади оболочек стенки пищевода производилось с использованием планиметрического метода. Зная площадь отдельной оболочки и суммарную площадь венозного и лимфатического русла в этой оболочке, рассчитывали венозный и лимфатический коэффициенты. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В эксперименте было установлено, что при перевязке печёночных вен перестройка начинается во всех отделах сосудистого русла пищевода уже через 1 сутки. В подслизистой оболочке появляются полости, заполненные отёчной жидкостью без эндотелиальной выстилки, которые можно отнести к прелимфатикам. Наряду с неизменёнными венами, встречаются расширенные вены с явлениями стаза. Рядом находятся расширенные паравазальные венулы. Лимфатические сосуды резко расширены, достигают в размере до $230 \text{ мкм} \pm 80 \text{ мкм}$. Общая площадь капиллярного русла собственной пластинки слизистой оболочки через 1 сутки увеличивается в 2 раза, и составляет — $5618,19 \pm 1261,6 \text{ мкм}^2$. Количество капилляров достоверно не изменялось ($P > 0,05$), что указывает на расширение имеющихся капилляров. Количество вен в подслизистой оболочке увеличилось на 71% и стало $24,33 \pm 3,5$, а количество лимфатических сосудов не изменилось и составило $8 \pm 1,0$. Площадь венозного русла подслизистой оболочки нижней трети пищевода возрастает в 3 раза и составляет $74345,1 \pm 26346,0 \text{ мкм}^2$, а площадь лимфатического русла увеличивается в 2,7 раза до $55499,5 \pm 3420,84 \text{ мкм}^2$. Увеличение площади венозного русла в указанный срок происходит за счет расширенных полнокровных вен и раскрытия резервных, а увеличение площади лимфатического русла происходит за счет расширенных, зияющих лимфатических сосудов. Венозный и лимфатический коэффициенты уменьшаются, соответственно венозный в 7 раз, а лимфатический в 5,3 раза. Это свидетельствует об увеличении объема венозного и лимфатического русла, приходящегося на единицу объема ткани, в данном случае на единицу объема подслизистой оболочки.

Через 15 суток после перевязки печеночных вен наблюдались признаки отёка всех слоёв стенки пищевода. В собственной пластинке слизистой оболочки появляются капилляры с расширенным просветом. В подслизистой оболочке увеличиваются полости, заполненные отёчной жидкостью без эндотелиальной выстилки. Вены подслизистой оболочки расширены, неправильной формы, с явлениями стаза, рядом с венами находятся расширенные лимфатические сосуды. В мышечной оболочке нарастает отек, с наличием между пучками мышечных волокон полостей с ровными контурами. Количество капилляров в собственной пластинке слизистой оболочки увеличилось в 1,3 раза до $34 \pm 2,0$ ($P < 0,05$). Количество вен увеличилось на 128%, количество лимфатических сосудов достоверно

не изменилось и составило $8,66 \pm 0,58$. Площадь венозного русла подслизистой оболочки нижней трети пищевода возрастает в 2 раза и составляет $40585,9 \pm 7461,5 \text{ мкм}^2$. Площадь лимфатического русла увеличивается в 2,3 раза, но по сравнению со 2 группой снижается и составляет $48003,33 \pm 6758,93 \text{ мкм}^2$. Увеличение площади венозного русла в указанный срок происходит за счет расширенных полнокровных вен и раскрытия резервных вен более мелкого калибра. Венозный коэффициент уменьшается в 4 раза, а для лимфатических сосудов — в 4,7 раза. Таким образом, через 15 суток после перевязки печеночных вен рядом с расширенными венами хорошо видны широкие лимфатические сосуды, но наряду с этим проявляется реакция со стороны прелимфатиков. Увеличение венозного и лимфатического коэффициентов, по сравнению со 2-й группой, свидетельствует о незначительном снижении объема венозного и лимфатического русла. Через 1 месяц после перевязки печеночных вен в подслизистой оболочке сохраняются полости, заполненные отёчной жидкостью. Вены подслизистой оболочки расширены, неправильной формы, с явлениями стаза, рядом с венами находятся расширенные лимфатические сосуды. В подслизистой оболочке появляется много сосудов (артериол и венул) небольшого диаметра, что свидетельствует о новообразовании сосудов. В мышечной оболочке сохраняется отек, имеются расширенные интерстициальные щели. В адвентиции пищевода наряду с расширенными венами также видны расширенные лимфатические сосуды. Расширение лимфатических сосудов в подслизистой оболочке и особенно в адвентиции пищевода свидетельствует, что лимфатическая система пищевода становится коллатеральным путём оттока лимфы из брюшной полости и служит дополнительным путём лимфатического дренажа.

Общая площадь капиллярного русла собственной пластинки слизистой оболочки увеличивается через 1 месяц на 50 %. Количество капилляров возрастает на 42 % ($P < 0,05$). Количество вен увеличивается в 1,9 раза, а лимфатических сосудов — в 1,3 раза. Площадь венозного русла подслизистой оболочки возрастает более чем в 2 раза. По-прежнему, увеличение площади венозного русла в указанный срок происходит за счет расширенных полнокровных вен. Площадь лимфатического русла увеличена в 1,6 раза. Венозный коэффициент уменьшается в 2,8 раза, а для лимфатических сосудов — в 2,2 раза. Таким образом, через 1 месяц в условиях эксперимента формируется основной элемент синдрома портальной гипертензии — расширение венозного русла пищевода в нижнем сегменте. Выраженное расширение лимфатических сосудов подтверждает, что в компенсаторные процессы нарушенного транспорта жидкости из портального бассейна активно включается лимфатическое русло пищевода.

В качестве модели портальной гипертензии без блокады портального кровотока была использована операция аорто-портального шунтирования. В клинической и экспериментальной практике эта операция обычно применяется для компенсации портального притока после портокавального анастомоза. Однако неопределённый гемодинамический

эффект операции не позволяет её широко использовать в клинической практике. На данной модели мы хотели проследить реакцию, прежде всего лимфатического русла пищевода. При гистологическом исследовании срезов нижней трети грудного отдела пищевода собак через 3 месяца после портокавального анастомоза и аортопортального шунтирования наблюдается значительный отёк всех слоёв стенки пищевода. В подслизистой оболочке зияют полости, заполненные отёчной жидкостью. Вены подслизистой оболочки расширены, деформированы, с тонкими стенками, отмечаются явления стаза. Рядом находятся расширенные лимфатические сосуды. Наряду с расширенными венами с тонкими стенками, встречаются вены небольших размеров, стенка которых утолщена. Появляются скопления сосудов небольших размеров (артериол и венул). В условиях аортопортального шунтирования обратило на себя внимание появление кавернозноподобных вен с низкодифференцированной стенкой. Рядом с венами находили многочисленные *vasa vasorum*. Достоверно увеличилось количество капилляров в адвентиции до 117 ± 11 ($P < 0,05$), что в 4,5 раза больше, чем в контроле. Количество вен в подслизистой оболочке увеличилось в 2 раза и стало $28,00 \pm 3,11$, а лимфатических сосудов увеличилось в 1,3 раза. Площадь венозного русла подслизистой оболочки нижней трети пищевода возросла более чем в 3 раза по сравнению с контролем, а площадь лимфатического русла увеличилась в 3,8 раза. Венозный и лимфатический коэффициенты подслизистой оболочки соответственно уменьшились в 3,5 раза и в 4,1 раза. Данная серия экспериментов подтверждает, что расширение вен пищевода и лимфатических сосудов является типовой реакцией в ответ на нарастающую портальную гипертензию независимо от вида блокады портального кровообращения.

Патологоанатомический материал исследован от 109 больных, погибших от пищеводного кровотечения, по нашим данным это 44,7% от 244 умерших с циррозом печени. Макроскопически у всех умерших от кровотечения в пищеводе были видны расширенные вены, от 2 до 8 мм в диаметре. В 25% случаях вены выступали в просвет пищевода в виде узлов, диаметром до 8 мм. У 60% умерших отмечено расширение вен нижней и средней трети пищевода, а у 40% — только нижней трети. В слизистой оболочке обнаружены дефекты слизистой в виде эрозий диаметром до 4 мм. Дефекты слизистой оболочки находились в его нижней трети на расстоянии 2-3 см от диафрагмы. В средостении, как правило, находили расширенный грудной лимфатический проток, заполненный лимфой, интенсивно окрашенной кровью. Макроскопически имелись лимфо-венозные связи между непарной веной и грудным лимфатическим протоком. Непарная и полунепарная вены были расширены, хорошо видны паравазальные тракты на стенке вен. Иногда при портальной гипертензии находили мембранные перемычки в устьях печеночных вен. При гистологическом исследовании многослойный плоский эпителий слизистой оболочки истончен, особенно над расширенными венами. Высота его $137,5 \pm 3,53$ мкм, эпителий уплощен, сплюсывается в просвет. Имеются

участки слизистой оболочки, где эпителий имеет высоту всего 50 мкм и даже 10 мкм, а в отдельных местах эрозий. В слизистой оболочке видны лимфоидные фолликулы, клеточная инфильтрация, свидетельствующая об эзофагите, который наблюдали у всех умерших от пищеводного кровотечения. В центре лимфоидных фолликулов выявляется разрежение, имеется внутриклеточный и межклеточный отек в эпителии, спонгиоз с образованием микрополостей. Собственная пластинка слизистой оболочки пищевода имеет высоту $248,0 \pm 65,05$ мкм, что в 2 раза больше, чем в контрольной группе. В этом слое выражены явления отека. В собственной пластинке слизистой оболочки видно большое количество вен, имеющих округлую форму и размеры от 60 мкм x 40 мкм до 20 мкм x 20 мкм, которые заполнены кровью. Здесь же встречаются вены больших размеров 190 мкм x 100 мкм, неправильной формы, с явлениями стаза. В отдельных участках, где целостность стенки нарушена, просвет вены открывается в просвет пищевода, являясь, источником кровотечения. У ряда больных, обнаружены конгломераты расширенных и патологически измененных варикозных вен в подслизистой оболочке и паразофагеально, которые выглядят как многочисленные полости различной величины, разделенные тонкими перегородками из соединительной ткани. Эти образования сходны с кавернозной тканью. Поэтому можно говорить о кавернозной трансформации вен пищевода в стадии декомпенсации портального кровообращения.

Таким образом, параллельное исследование венозной и лимфатической системы позволяет по-новому трактовать некоторые вопросы компенсации и указывает на значимую роль лимфатической системы пищевода, как коллатерального пути лимфатического оттока из брюшной полости при портальной гипертензии. Нам представляется возможным выделить три состояния венозной стенки и венозного русла пищевода: состояние компенсации (простая флебэктазия); состояние субкомпенсации (варикозная флебэктазия); когда структура мышечной оболочки вен неравномерно истончена, но сохраняются участки мышечных волокон; состояние декомпенсации (кавернозная флебэктазия), образование кавернозноподобных вен с низкодифференцированной стенкой.

**PATHOLOGICAL MORPHOLOGY OF VENOUS
AND LYMPHATIC CHANNELS OF ESOPHAGUS IN
EXPERIMENTAL PORTAL HYPERTENSION AND BY DATA
ON PATHOANATOMICAL EXAMINATION OF PATIENTS
DIED DUE TO ESOPHAGEAL HEMORRHAGE FROM
VARICOSITY EXTENDED VEINS**

A.V. Volkov, G.M. Ryngach
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We studied esophagus in the experimental portal hypertension and corps materials of patients died due to esophageal hemorrhage from varicosity extended veins. The dynamics of compensatory and plasticity reconstruction of venous and lymphatic channels of esophagus in experimental portal hypertension was examined. The

increased width and number of lymphatic vessels are considered as the collateral way of lymphatic drainage. We revealed lymphatic and venous connection among unpaired vein and thoracic lymphatic duct. Cavernous transformation of veins in the low esophagus segment was described. Such transformation is considered to be important in fatal hemorrhage pathogenesis.

Key words: portal hypertension, varicose vein extension, esophagus hemorrhage, thoracic lymphatic duct.

Литература

1. Ерамишанцев А. К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анн. хир. гепатол. — 2007. — Т.12, № 2. — С.8-16.

2. Гарбузенко Д. В. Патогенез портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Т.12, № 5. — С.23-29.

3. Кашенко В.А., Распереза Д.В., Щербаков П.Ю. и др. Кровотечения портального генеза: прошлое и настоящее (обзор литературы) // Вестн. Санкт-Петербургского университета. — 2008. — Приложение 1. — С.1-6.

4. Оноприев В.И., Дурлештер В.М., Усова О.А., Ключников О.Ю. Хирургическое лечение кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка // Хирургия. — 2005. — №1. — С.42

5. Orloff M.I., Wright P.W., De Benedetti M.J. et al. Effect of portocaval shunts on lymph flow in the thoracic duct lymph; experiments with normal dogs and dogs with cirrhosis and ascites // Ann. J. Surg. — 1967. — Vol.114. — P.213-221.

© АГЕЕВ В.А., СЕНЬКОВА А.В., ХАНИНА М.А., АГЕЕВА Т.А.

УДК 616.36-091.8:615.277.3-085.322

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ЭКСТРАКТОМ *AEGOPODIUM PODAGRARIA L*

В.А. Агеев, А.В. Сенькова, М.А. Ханина, Т.А. Агеева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра фармакогнозии и ботаники, зав. — д.фарм.н., проф. М.А. Ханина.

Резюме. Сухой экстракт *Aegopodium podagraria L.*, содержащий комплекс биологически активных веществ, вводили мышам внутрижелудочно при проведении ПХТ с целью снижения ее токсичности. Патоморфологические исследования показали, что экстракт *Aegopodium* уменьшает выраженность токсического действия (дистрофия, некроз гепатоцитов) ПХТ на печень. Наиболее эффективным является режим введения экстракта - до и после ПХТ.

Ключевые слова: *Aegopodium podagraria*, биологически активные вещества, полихимиотерапия, печень.

Основные достижения в лечении опухолевых заболеваний связаны с улучшением их диагностики и с широким внедрением в клиническую практику многокомпонентных схем полихимиотерапии (ПХТ) [6]. Вместе с тем, дальнейшее улучшение результатов лечения за счет интенсификации схем ПХТ лимитируется переносимостью противоопухолевых препаратов [3].

Как при естественном течении опухолевого процесса, так и при его лечении цитостатиками в организме развиваются тяжелые метаболические нарушения, что сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации [5]. Особый интерес представляет разработка способов сохранения морфофункционального состояния печени в процессе противоопухолевого лечения, как основного органа, играющего доминирующую роль в адаптивных реакциях и поддержании гомеостаза организма, в связи с этим снижение негативных эффектов ПХТ на печень является актуальной задачей.

Один из способов решения данной проблемы — оптимизация применения ПХТ за счет включения в схемы лечения средств, повышающих эффективность лечения и/или снижающих выраженность побочных эффектов [1]. Перспективными в этом плане являются модификаторы биологических реакций, основным эффектом которых является повышение противопухолевой резистентности организма посредством воздействия на его регуляторные гомеостатические структуры [11]. Препараты растительного происхождения — особая группа модификаторов биологических реакций, отличающаяся широким спектром фармакологических эффектов, низкой токсичностью, отсутствием побочного действия [1].

С этой точки зрения представляет интерес растение семейства зонтичных (Apiaceae) - сныть обыкновенная - *Aegopodium podagraria L.*, широко применяемая в народной и традиционной медицине как детоксикационное, мочегонное, противовоспалительное, болеутоляющее и ранозаживляющее средство. [12].

Цель исследования — изучить патоморфологические изменения в печени мышей при проведении ПХТ в сочетании с экстрактом сныти обыкновенной.

Агеев Виталий Аркадьевич — аспирант кафедры фармакогнозии и ботаники НГМУ; e-mail: agvit@mail.ru.

Сенькова Александра Васильевна — аспирант кафедры патологической анатомии НГМУ; тел. 8(383)2250737.

Ханина Миниса Абдуллаевна — д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники НГМУ; e-mail: agvit@mail.ru.

Материалы и методы

Исследовалась надземная часть сныти обыкновенной, собранная в Новосибирской области в фазу цветения (2004-2008гг). Общий фитохимический анализ проведен фармакопейными и общепринятыми методиками [4]. Анализ компонентного состава и количественного содержания биологически активных веществ (БАВ) проводили методами титриметрии, гравиметрии, хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, спектрофотометрии, хроматоспектрофотометрии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой [9,10]. Расчеты содержания БАВ проводили в пересчете на абсолютно сухое сырье.

Экстракт сныти обыкновенной (ЭС) получали методом дробной экстракции.

Эксперименты проведены на беспородных мышках-самцах развода вивария ИЦиГ СО РАН массой тела 20-22г. Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией (Страсбург, 1986). В качестве экспериментальной модели использовали цитотоксическое повреждение печени комплексом антибластомных препаратов с различными механизмами действия, по программе СНОР, используемой для лечения опухолей крови. Цитотоксическую модель создавали однократным введением в хвостовую вену комплекса противоопухолевых препаратов в дозах равных 1/5 ЛД₅₀: циклофосфан 50 мг/кг, доксорубин 4 мг/кг, винкристин 0,1 мг/кг., преднизолон 5 мг/кг внутривенно в течение 5 последующих суток.

Части животным внутрибрюшинно через зонд вводили ЭС после ПХТ (ПХТ + ЭС), а части – до и после ПХТ (ЭС + ПХТ + ЭС) в дозе 100 мг/кг в течение 3 и 7 дней (3дн, 7дн). ЭС предварительно растворяли в воде очищенной, объем разовой дозы составлял 0,2 мл. Препарат сравнения α -токоферол ацетат (α -Т) в дозе 1,7мг/кг. α -Т в крахмальной слизи вводили животным в аналогичном режиме в объеме 0,2 мл.

Забор материала для последующего патоморфологического исследования производили на 3 и 7 сутки после ПХТ. Для гистологического исследования печень фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезжировали в растворах спирта этилового возрастающей концентрации, просветляли ксилолом и заливали в парафин. На микротоме изготавливали срезы толщиной до 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом исследовании подсчитывали объемные плотности (Vv, %) нормальных и дистрофически измененных гепатоцитов, некрозов паренхимы печени и численную плотность двуядерных гепатоцитов (Nai).

Для обработки полученных результатов использовали программы: Gel-Pro Analyzer 4.0, Adobe Photoshop C52, VideoTest Morphology 5. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ статистической обработки данных Statistica MS Excel, OriginPro 7.5. Для выявления статистической значимос-

ти различий использовали параметрический критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В надземной части сныти обыкновенной установлено присутствие флавоноидов, кумаринов, полифенольных окисляемых (дубильных) веществ, гидроксикоричных кислот, полисахаридов, хлорофиллов, аскорбиновой кислоты, каротиноидов, филлохинона, полиацетиленов, эфирного масла, 60 макро- и микроэлементов.

Определено содержание основных групп БАВ: кумаринов (1,4%), флавоноидов (1,6%), гидроксикоричных кислот (2,5%), дубильных веществ (4,3%), водорастворимых полисахаридов (7,0%), аскорбиновой кислоты (0,33%), эфирного масла (0,2%), макро- и микроэлементов (в мкг/г): В (28,3), Na (46,9), Mg (1893,0), Al (110,0), Si (261,0), P (4558,0), K (47373,0), Ca (10773,0), Ti (7,07), Cr (1,44), Mn (33,2), Fe (133,0), Ni (1,39), Cu (5,15), Zn (20,9), Co (0,12), Se (0,38), Br (25,3), Rb (3,28), Sr (29,8), Zr (0,23), Mo (0,81), Ba (34,3), Pb(0,21).

ЭС – кристаллический порошок темно-коричневого цвета, со специфическим запахом, сладковато-горького вкуса, хорошо растворимый в воде. По качественному составу БАВ, макро- и микроэлементов ЭС соответствует исходному сырью, а по количественному содержанию отдельных групп БАВ превосходит исходное сырье в несколько раз: кумарины (4,8%), флавоноиды (9,3%), гидроксикоричные кислоты (11,8%), водорастворимая фракция полисахаридов (17,7%), аскорбиновая кислота (0,41%). Эфирное масло обнаружено в следовых количествах. Макро- и микроэлементы сныти обыкновенной различаются по степени миграции из сырья в ЭС. Можно отметить ряд элементов, содержащихся в экстракте в значительных количествах: Na, Mg, P, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn.

Наличие в ЭС комплекса макро- и микроэлементов, БАВ, обладающих широким спектром биологической активности, обеспечит лечебное, профилактическое, антиоксидантное, антирадикальное действие ЭС [7].

Гистологические исследования печени контрольной группы мышей через 3 дня после ПХТ выявили выраженные деструктивные и дисциркуляторные изменения: центрлобулярное полнокровие, нарушение балочного строения, коллапс синусоидов. Во многих гепатоцитах определялась зернистость и отек цитоплазмы, центральное расположение ядер с перинуклеарной зоной просветления – картина гидропической и баллонной белковой дистрофии гепатоцитов. Обнаружены частые внутридольковые центрлобулярные микронекрозы и очаговые некрозы гепатоцитов. Данные изменения прогрессивно нарастали и достигали максимальной выраженности на 7-е сутки после ПХТ.

Исследование печени мышей с разными режимами введения ЭС: ПХТ + ЭС_{3дн} и ЭС_{7дн} + ПХТ + ЭС_{3дн} показали также наличие деструктивных и дисциркуляторных изменений, но их выраженность достоверно ниже (табл. 1). Так,

при режиме введения ПХТ + ЭСЗдн. объемная плотность дистрофически измененных гепатоцитов была в 1,24 раза меньше, чем в контрольной группе. Доля необратимых деструктивных изменений в печени уменьшалась в большей степени при режиме введения ЭС7дн + ПХТ + ЭСЗдн: объем внутريدольковых некрозов был в 1,4 раза меньше по сравнению с показателем в контрольной группе.

При исследовании печени на 7-е сутки после ПХТ было выявлено снижение доли деструктивных изменений. При режиме введения ЭС: ЭС7дн. + ПХТ + ЭС7дн доля дистрофий была меньше в 1,2 раза, а доля некрозов - в 1,3 раза по сравнению с ПХТ без введения ЭС. Введение ЭС в режиме: ПХТ + ЭС7дн., практически не отличалась от ПХТ без введения ЭС (табл. 1).

Таким образом, введение ЭС в любом режиме является эффективным и снижает развитие тяжелых деструктивных и дисциркуляторных изменений в печени при ПХТ.

При сравнении режимов введения ЭС: ЭС7дн. + ПХТ + ЭСЗдн. и ПХТ + ЭСЗдн. было выявлено, что в первом случае доля некрозов была меньше в 1,44 раза по сравнению со вторым. При введении ЭС в режиме ЭС7дн + ПХТ + ЭС7дн объемная плотность дистрофий была меньше в 1,22 раза, а некрозов - в 1,14 раз по сравнению с группой, получавшей ЭС по схеме: ПХТ + ЭС7дн. (табл. 1). Это можно объяснить тем, что предварительное введение ЭС позволило организму накопить достаточное количество антиоксидантов, чтобы предотвратить сильные метаболические нарушения. Следовательно, профилактическое введение ЭС более эффективно предотвращает развитие деструктивных изменений паренхимы печени при проведении цитостатической терапии.

Сравнительные микроскопические исследования влияния фоновой коррекции токсического воздействия ПХТ на печень мышей ЭС и препарата сравнения α -Т не выявили принципиальных отличий, но при морфометрии было отмечено, что ЭС более эффективно предотвращает развитие деструктивных изменений паренхимы печени, чем α -Т. Так, при введении ЭС объемная плотность дист-

рофий и некрозов была в 1,2 и 1,3 раза меньше по сравнению с введением α -Т в режиме: α -Т7дн + ПХТ + α -ТЗдн. В режиме: α -Т7дн + ПХТ + α -Т7дн достоверных отличий между ЭС и α -Т выявлено не было (табл. 1). Таким образом, ЭС обладает, более выраженным защитным эффектом и, соответственно, более эффективно предотвращает развитие деструктивных изменений паренхимы печени, чем препарат сравнения - α -Т.

Количество двуядерных гепатоцитов, отражающее регенераторный потенциал печени, на 3 сутки после введения ПХТ было приблизительно на одном уровне, как в группах с предварительным введением ЭС, так и без него соответствовало уровню двуядерных гепатоцитов у интактных животных. На 7-е сутки после введения ПХТ количество двуядерных гепатоцитов снижалось в контрольной группе и в группе ПХТ + ЭС. В группе с режимом введения ЭС до и после ПХТ наблюдалось менее выраженное снижение количества двуядерных гепатоцитов, а значит и более эффективная регенерация после цитостатического повреждения (табл. 1).

Таким образом, неоспоримое преимущество ЭС - это широта проявляемой биологической активности, что связано с присутствием в его составе как гидрофильных (фенольные соединения, витамин С), так и липофильных БАВ (эфирное масло, хлорофиллы, каротиноиды, филохинон, полиацетилены). Известно, что наиболее сбалансированными перспективными для клинического применения антиоксидантными средствами являются комплексы веществ, действующих как в водной, так и в липидных фазах, и влияющие на процессы липопероксидации и радикалообразования [2]. Присутствие биогенных элементов в ЭС увеличивает эффективность его биологической активности, поскольку это предполагает своевременную и адекватную коррекцию нарушений и минерального обмена, возникающих при проведении ПХТ [8]. Следовательно экстракт сънги обыкновенной - эффективное средство фоновой коррекции тяжелых альтеративных изменений внутренних органов, закономерно развивающихся при ПХТ.

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования печени мышей при введении полихимиотерапии и экстракта сънги обыкновенной в разных режимах

Группы наблюдения	Нормальная паренхима печени, Vv, %	Дистрофия гепатоцитов, Vv, %	Некрозы паренхимы печени, Vv, %	Двуядерные гепатоциты, Nai
Интактная	80,8±0,8	5,5±0,5	9,0±0,8	1,3±0,2
ПХТ 3 сутки	49,4±1,2 ^a	18,2±1,0 ^a	27,8±1,0 ^a	1,1±0,2
ПХТ + ЭСЗдн	54,5±1,1 ^{ab}	14,7±0,9 ^a	25,8±1,2 ^b	1,2±0,2
ЭС7дн+ПХТ+ЭСЗдн	65,6±1,4 ^{abc}	14,7±0,9 ^{ac}	17,9±0,9 ^{abc}	1,3±0,2
α -Т7дн+ПХТ+ α -ТЗдн	61,6±1,4 ^{ac}	12,5±0,7 ^{ac}	22,7±1,3 ^{ac}	1,3±0,2
ПХТ 7 сутки	43,8±1,4 ^a	19,3±0,8 ^a	35,3±1,3 ^a	0,5±0,1 ^a
ПХТ+ЭС7дн	46,4±1,1 ^b	19,8±0,8 ^b	31,4±0,9 ^{ab}	0,5±0,15 ^b
ЭС7дн+ПХТ+ЭС7дн	53,0±1,0 ^{ab}	16,2±0,9 ^{ab}	27,6±0,9 ^{ab}	0,8±0,14 ^b
α -Т7дн+ПХТ+ α -Т7дн	50,5±1,6 ^a	17,5±0,9	30,1±1,15 ^a	1,0±0,2 ^a

Примечание: ^a - достоверные отличия между группами ПХТ с фитотерапией и витамином Е от ПХТ без антиоксидантной терапии; ^b - достоверные отличия между группами с предварительной фитотерапией и без предварительной фитотерапии; ^c - достоверные отличия между препаратами сънги обыкновенной и витамином Е.

**PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES
IN MICE LIVER AND THEIR CORRECTION
BY AEGOPIDIUM PODAGRARIA EXTRACT
DURING THE POLYCHEMOTHERAPY**

V.A. Ageev, A.V. Senkova, M.A. Khanina, T.A. Ageeva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. Dry extract of *Aegopodium podagraria* L containing a complex of biologically active substance were intragastrically input to mice to decrease polychemotherapy toxicity. Pathomorphological studies showed that *A. podagraria* decreases the toxic effects in liver (dystrophy, hepatocytes necrosis) during polychemotherapy. The most efficient regime is the application of extract before and after polychemotherapy.

Key words: *Aegopodium podagraria*, biologically active substances, polychemotherapy, liver.

Литература

1. Акимов М.А., Гершанович М.Л. Модификаторы биологических реакций в лечении диссеминированной меланомы // *Вопр. онкологии*. – 2002. – Т.48, №2. – С.172-176.
2. Букатин М.В., Овчинникова О.Ю. К вопросу применения биологических антиоксидантов природного происхождения в клинической практике // *Фундаментальные исследования*. – 2006. – №6. – С.29-30.
3. Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в химиотерапию злокачественных опухолей. – СПб: Наука, 1999. – 143с.
4. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Гео, 2007. – 232с.

5. Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С., Агеева Т.А. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов / под ред. профессора М.И. Лосевой. – Новосибирск: Art-avenue, 2005. – 364 с.

6. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.

7. Позднякова С.В., Грек О.Р., Волховская Т.А. Коррекция гематотоксического действия комплекса цитостатических средств водным экстрактом пятилистника кустарникового // *Бюл. СО РАМН*. – 2004. – №1(111). – С. 112-115.

8. Суджян А.В., Горожанская Э.Г., Розанова Н.Б., Мурадов А.Ч. Метаболические изменения и их коррекция в онкологии // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 1991. – Т.2, №2. – С. 14-16.

9. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. – Новосибирск: Офест, 2008. – 969 с.

10. Ханина М.А., Серых Е.А. Перспективы использования полыни обыкновенной в медицинской практике // *Журн. эксперим. и клинич. медицины*. – 2006. – №1-2. – С. 53-60.

11. Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В., Колкорев О.В. Роль системы иммунитета в противовопухолевой активности модификаторов биологических реакций различной природы // *Сибирский онкологический журн*. – 2002. – №1. – С. 56-61.

12. Штрыголь С.Ю., Степанова С.И., Товчига О.В., Койро О.О. Сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.). Перспективы применения в медицине // *Провизор*. – 2008. – №7. – С. 5-10.

© КЛЕПИКОВА С.Ю., КАРАБИНЦЕВА Н.О., ЛЕБЕДЕВА Т.А.

УДК 615.28:615.46

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
С ДИТРЕТИОФЕНИЛОМ**

С.Ю. Клепикова, Н.О. Карабинцева, Т.А. Лебедева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра фармацевтической технологии и биотехнологии, зав. – к.б.н., доц. Н.О. Карабинцева.

Резюме. На основании проведенных физико-химических, технологических исследований и рассмотрения параметров стандартизации гранул с дитретиофенилом разработана методика количественного определения дитретиофенила в составе лекарственной формы. Установлены нормы качества исследуемых гранул и определена их стабильность в процессе хранения в естественных условиях.

Ключевые слова: физико-химические, технологические свойства, гранулирование, водорастворимая фармацевтическая субстанция.

Дитретиофенил относится к классу пространственно-затрудненных фенолов, содержащих алкильные заместители бензольного кольца. Представляет собой мелкокристаллический порошок белого цвета, со слабым специфическим запахом, горьковатого вкуса, легко растворим в воде. Дитретиофенил обладает ярко

выраженной антиоксидантной, иммуностропной, противовоспалительной и радиопротекторной активностью [3]. Для внедрения данного вещества в медицинскую практику необходимо придать веществу удобные потребительские свойства – разработать лекарственную форму.

Материалы и методы

В экспериментальных исследованиях использованы фармацевтическая субстанция дитретиофенила и вспомогательные вещества, отвечающие требованиям нормативной документации. Стандартизацию порошкообразного материала, технологические процессы получения гранул и их стандартизацию осуществляли на лабораторном оборудовании.

Фракционный состав, насыпную плотность, сыпучесть порошка и гранул дитретиофенила определяли по принятым методикам [1]. Гранулирование дитретиофенила проводили методом влажного гранулирования. Оценку качества гранул проводили методами, описанными в ГФ XI [1]. Количественное определение дитретиофенила в лекарственной форме определяли спектрофотометрически при длине волны 275 ± 2 нм. Математическая обработка данных экспериментов проводилась в макете статистических программ «Statistica v.6.0».

Результаты и обсуждение

Исследования физико-химических и технологических свойств дитретиофенила показали, что дитретиофенил обладает преимущественно гидрофильными свойствами: легко растворим в воде и ацетоне; растворим в спирте и простых эфирах; мало растворим в бензоле и хлороформе; не растворим в предельных и непредельных углеводородах и сложных эфирах по ГФ XI [1]. Водные растворы порошка имеют нейтральную реакцию, температура плавления дитретиофенила: $155-157^\circ\text{C}$ [1]. Визуально склонность поверхности порошка дитретиофенила к смачиванию водой проявляется полным смачиванием — жидкость полностью растекается по поверхности порошка. Учитывая, что смачиваемость дитретиофенила можно считать полной, то можно предположить, что гранулы и таблетки, полученные на основе дитретиофенила, будут отличаться хорошей распадаемостью, вследствие быстрого и легкого проникновения биожидкостей.

Форма частиц, установленная по отношению средней длины частиц к средней ширине, соответствует анизодиаметрической — частицы порошка дитретиофенила имеют шарообразную форму (объемные частицы округлой формы: сферы, глобулы, глыбки, многогранники).

Проведенные исследования фракционного состава порошка дитретиофенила показали, что подавляющее количество порошка, порядка $55,4 \pm 2,05\%$, содержит фракцию с размером частиц более $0,1$ мм и $35,4 \pm 1,75\%$ не менее $0,3$ мм, что свидетельствует о неоднородности состава.

По результатам определения насыпной плотности порошка, проведенного на приборе модели 545Р-АК-3 МЗТО, установлено, что порошок дитретиофенила имеют среднюю объемную плотность $0,35 \pm 0,08$ г/мл. Среднее значение полного времени утряски дитретиофенила составило $48 \pm 2,5$

сек. Исследование сыпучести порошка, определяемое на вибрационном устройстве для снятия характеристик сыпучих материалов ВП-12А, показали, что сыпучесть порошка дитретиофенила составляет $1,8 \pm 0,4$ г/сек. При этом, среднее значение влагосодержания порошка дитретиофенила в навеске $2,0$ г составило лишь $0,3 \pm 0,1\%$.

Таким образом, порошок дитретиофенил обладает малой объемной плотностью, а также плохой сыпучестью, и низким значением влагосодержания. Определенные значения описанных параметров свидетельствуют о необходимости использования в процессе гранулирования порошка дитретиофенил вспомогательных веществ, улучшающих указанные характеристики.

Для разработки состава гранул с дитретиофенилом, использовали данные о физико-химических субстанциях дитретиофенила, а также проводили коррекцию технологических свойств дитретиофенила: фракционного состава, сыпучести и объемной плотности [2, 4]. Гранулирование дитретиофенила проводили методом влажного гранулирования.

В состав композиции гранул с дитретиофенилом входили вспомогательные вещества: крахмал, тальк, лактоза. Грануляцию проводили методом влажного гранулирования, после чего осуществляли регрануляцию и опудривание гранул тальком и крахмалом.

При исследовании гранулометрического состава полученных гранул установили, что количество фракций не более 1 мм и менее $0,5$ мм составляет для состава №1 — 80% , состава №2 — $81,6\%$, состава №3 — $88,1\%$, состава №4 — $83,1\%$, что свидетельствует об однородности состава.

По результатам измерений установили, что в процессе гранулирования произошло увеличение объемной плотности в $1,8-2,3$ раза, то есть большее количество массы дитретиофенила поместилось в единице объема. Вследствие гранулирования сыпучесть порошка улучшилась и составляла для состава №1 — $7,8$, №2 — $8,5$, №3 — $10,1$, №4 — $9,2$ г/с, что превышает показатель сыпучести дитретиофенила в $4,4-5,7$ раза. При этом угол естественного откоса уменьшился в $2,1 - 2,4$ раза. Результаты исследований четырех составов гранул свидетельствуют, что наиболее прочными являются гранулы дитретиофенила с лактозой (состав №3). Прочность которых составляет 90% . Прочность гранул составов №1, №2 и №4 составляет 67% , 75% и 69% соответственно.

Исследование биодоступности дитретиофенила из гранул проводили по показателям распадаемости и растворимости. Установили, что все составы гранул соответствуют требованиям ГФ XI [1]. По истечении 15 минут все исследуемые образцы распались. Полная распадаемость происходила уже на 5-8 минуте измерения.

Поскольку определение распадаемости твердой лекарственной формы не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности, в дальнейшем нами было проведено определение биодоступности по тесту растворимости. Испытание вели на приборе «вращающаяся корзинка».

Клепикова Софья Юрьевна — к. фарм. наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии НГМУ; e-mail: klepikova.sofya@mail.ru.

Карабинцева Наталья Олеговна — к. б. н., доцент, зав. каф. фармацевтической технологии и биотехнологии НГМУ; e-mail: klepikova.sofya@mail.ru.

Лебедева Татьяна Александровна — преподаватель каф. фармацевтической технологии и биотехнологии; e-mail: klepikova.sofya@mail.ru.

Результаты количественного определения дитретиофенила из гранул при растворении в динамике (через 5, 10, 20, 30 минут) позволило построить профили растворения дитретиофенила из гранул. Установлено, что уже к 10 минуте происходит высвобождение 100% вещества из гранул состава №1, к 20 минуте - №2-4.

Количественное определение дитретиофенила проводили спектрофотометрически. Навеску гранул (1,0 точная навеска) растворяли в 100 мл горячей воде (40°C), фильтровали, измерение величины оптической плотности растворов дитретиофенила проводили на спектрофотометре СФ-56 в кварцевых кюветках с толщиной поглощающего слоя 1 см при длинноволновом максимуме поглощения (275±2 нм). Подчинение основному закону светопоглощения соблюдалось в области концентраций $1,9 \cdot 10^{-3}$ – $1,9 \cdot 10^{-2}$ %.

Серию исследуемых растворов готовили из раствора с концентрацией $1,9 \cdot 10^{-2}$ % с постепенно уменьшающейся концентрацией исходного раствора, соответственно в 1,25; 1,7; 2,5; 5 и 10 раз. Установлено, что зависимость величины оптической плотности от концентрации дитретиофенила носит линейный характер. Количественное содержание дитретиофенила в гранулах в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%, и не более 101,0%.

Исследование стабильности гранул проводили в течение 6 месяцев (с июня по декабрь 2009 года). Для этого были заложены образцы гранул в стеклянной таре для хранения в естественных условиях. По истечении 6 месяцев нами были определены распадаемость и растворимость гранул. В результате было установлено, что все исследуемые образцы гранул распались в течение 45 минут, растворимость составила 100% в течение 25 минут для всех образцов.

Согласно полученным результатам по стандартизации гранул дитретиофенила, установили, что все исследуемые составы соответствуют требованиям ГФ.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами были разработаны состав, технология твердой лекарственной формы с дитретиофенилом. Проведена оценка качества гранул в соответствии с требованиями фармакопеи.

DEVELOPMENT OF DRUG FORM WITH DISTRETTOPHENYL: OF COMPOSITION AND TECHNOLOGY

S.U. Klepikova, N.O. Karabintceva, T.A. Lebedeva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We examined technology and parameters of standardization of granules with distrettophenyl and developed a method of quantitative detection of distrettophenyl in the drug form. The quality standards for granules were established. Their stability during the storage in natural condition was evaluated.

Key words: physical and chemical features, technological features, granulation, water-soluble pharmaceutical substance.

Литература

1. Государственная Фармакопея СССР: Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987. – вып. 1. – 336 с.
2. Жуйкова Н.Н. Оптимизация составов и технологических процессов получения таблетированных лекарственных форм: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – М., 2009. – 18 с.
3. Просенко А.Е., Клепикова С.Ю., Кандалинцева Н.В. Синтез и исследование антиоксидантных свойств новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений // Бюл. СО РАМН. – 2001. – №1. – С. 133-134.
4. Селезнев Н.Г., Максаева М.М., Чехлаева Г.Ю. Разработка состава и технологии таблетированной формы полисахаридного комплекса ламинарии // Медицина в Кузбассе. – 2009. – №7. – С. 66-67.

© МАРИНКИН И.О., ИЛИЗАРОВА Н.А., КУЛЕШОВ В.М., НЕПОМНЯЩИХ Г.И.

УДК 618.39-021.3-091.8

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

И.О. Маринкин, Н.А. Илизарова, В.М. Кулешов, Г.И. Непомнящих

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, зав. – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения РАМН,
директор – д.м.н., проф. Л.М. Непомнящих.

Резюме. Для поиска оптимальной схемы предгравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности исследовали концентрацию центральных и периферических гормонов, морфоструктурные изменения в железистых эпителиоцитах эндометрия при различных терапевтических схемах. При назначении фемостона 1\10 и дюфастона 10 в сочетании с циклической метаболической терапией отмечали: нормализацию уровня гормонов, признаки активизации генома, синтетических и секреторных процессов в железистых эпителиоцитах, признаки активизации транспортных и обменных процессов в эндометрии, что необходимо для наступления и вынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, железистые эпителиоциты, эндометрий.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) является одной из наиболее сложных медико-социальных проблем. И если терапия преждевременных родов и поздних самопроизвольных выкидышей достаточно изучена, то вопрос лечения невынашивания на ранних сроках беременности до сих пор не нашел однозначного ответа.

Цель исследования – изучить патоморфогенез и обосновать стратегию терапии привычного невынашивания беременности на основе комплексного клинического и структурно-функционального изучения репродуктивной системы.

Материалы и методы

Исследованы клиническая картина и биоптаты эндометрия 80 женщин с ПНБ (1-я, 2-я и 3-я группы) с тремя схемами предгравидарной подготовки в течение 3-х менструальных циклов; 20 женщин с наличием в анамнезе беременностей с благоприятным исходом составили 4-ю, контрольную, группу. Средний возраст женщин по группам не имел значимых различий и варьировал в пределах 27 лет.

1-я группа: 20 женщин – циклическая метаболическая терапия 3 раза/сут: с 5-го по 15-й дни менструального цикла – витамин Е 100 мг, пантотенат кальция 0,1 г и липоевая кислота 0,012 г; с 16-го по 25-й день – витамин Е 100 мг, фолиевая кислота 1 мг и оротат калия 0,5 г.

2-я группа: 30 женщин – сочетание циклической метаболической терапии и натурального аналога прогестерона – дидрогестерона (дюфастона) по 20 мг в сут с 16-го по 25-й день.

3-я группа: 30 женщин – сочетание циклической метаболической и гормональной терапии, включающей фемостон (1 мг 17 β -эстрадиола и 10 мг дидрогестерона) с 1-го по 28-й день цикла с дополнительным приемом дюфастона (дидрогестерона) по 10 мг в сут с 16-го по 25-й день. Важно отметить, что доза эстрогенов снижена в 2 раза для профилактики гиперпластических реакций эндометрия.

Во всех случаях получено информированное согласие на проведение комплексного обследования и лечения. Среди критериев участия в исследовании (наряду с ПНБ) – отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, онкологических заболеваний, туберкулеза и острых инфекционных заболеваний.

Проводили комплексное клиническое исследование, включающее в себя динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза, оценку уровня гонадотропинов и половых гормонов, исследование системы гемостаза с выявлением маркеров антифосфолипидного синдрома, изучение концентрации циркулирующих иммунных комплексов, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке

крови, а также баланс в системе «про- и антиоксиданты» по уровню малонового диальдегида и жирорастворимых витаминов А и Е.

Комплексное патоморфологическое исследование 196 биоптатов (соскобов) эндометрия, взятых на 23-й день менструального цикла, выполняли в соответствии с рекомендациями О.К. Хмельницкого [5] и Н.М. Аничкова [2]. Светооптическое исследование образцов проводили с помощью универсального микроскопа Leica DM 4000B (Германия).

Для электронно-микроскопического исследования биоптатов эндометрия использовали фиксацию в 4% растворе параформальдегида, после стандартной обработки ткань заливали в смесь эпона и аралдита. Морфометрическое исследование ультраструктуры железистых эпителиоцитов матки проводили с помощью закрытой тестовой системы 144 точек при конечном увеличении в 30000 раз.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациенток с ПНБ. Изолированных причин ПНБ не выявлено. Прерывание беременности сопровождалось, как правило, неразвивающейся беременностью (51%) и самопроизвольным выкидышем (40% случаев). Отмечена высокая частота гинекологических заболеваний по группам: кольпиты (33 – 42,2%), цервициты (35,3 – 42,7%), острые сальпингоофориты (30,9 – 39,7%) и эрозия шейки матки (17,3 – 26%), сочетающиеся с хроническим тонзиллитом (28,8 – 42%), пиелонефритом (11,8 – 20%) и циститом (12,3 – 27,9%). В эндометрии и цервикальном канале выявлялись условно-патогенные штаммы и вариации микробно-вирусных ассоциаций, отражающие дисбиотические процессы, во многом обусловленные неполноценным стероидогенезом в яичниках при ПНБ.

Выявлен достаточно высокий уровень наследственно обусловленных гемостазиологических синдромов (гипергомоцистеинемия 23%, тромбофилии 22% и проявления антифосфолипидного синдрома у 20% пациенток). Привычное невынашивание беременности характеризовалось повышением концентрации провоспалительных цитокинов и сдвигом баланса в системе «про- и антиоксиданты» в сторону оксидативного стресса с неблагоприятным фоном для инициации, развития и пролонгирования беременности. В результате предгравидарной подготовки воздействие циклической гормональной и метаболической терапии на иммунные реакции способствовало усилению активности Th 2 типа, продуцирующих интерлейкин-4, и снижению интерлейкина-1 β в сыворотке крови. Антиоксидантная терапия обеспечивала направленную регуляцию активности реакций перекисного окисления липидов и снижала риск развития окислительного стресса.

Уровни концентраций ФСГ, ЛГ, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови при ПНБ до лечения достоверно отличались от показателей контрольной группы и во всех группах имели положительную динамику, однако наиболее значимый эффект получен при метаболической и цикли-

Маринкин Игорь Олегович – г.м.н., проф., ректор НГМУ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета НГМУ; тел. 8(383)2223204, e-mail: rektorngmu@yandex.ru.

Илизарова Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета НГМУ; e-mail: n.ilizarova@ngs.ru.

Кулешов Виталий Михайлович – г.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета НГМУ; e-mail: kuleshov_vt@mail.ru.

ческой гормональной терапии у пациенток 3-й группы.

Патоморфологическое исследование. Исследованы биоптаты эндометрия, взятые на 22 – 24 день менструального цикла до и после курса терапии.

При привычном невынашивании беременности (1 – 3 группы до лечения) в среднюю стадию фазы секреции менструального цикла выражены атрофия эндометрия, в том числе атрофия желез и glandularного эпителия со значительным уменьшением количества внутридерных вакуолей. Обращал на себя внимание полиморфизм желез по степени созревания, и лишь единичные железы соответствовали стадии фазы секреции. Отмечались единичные клубки спиральных артерий – по 2 – 3 поперечных среза в поле зрения.

В биоптатах контрольной группы женщин, полноценно сохранивших детородную функцию (4-я группа), эндометрий соответствовал полноценно сформированной средней стадии фазы секреции: большое количество активно секреторных желез преимущественно пилообразной и звездчатой формы, с широким просветом, заполненным секретом. В стромальной части эндометрия густые клеточные инфильтраты, формирующиеся как за счет пролиферации, так и гипертрофии клеток. Обращало на себя внимание большое количество клубков спиральных артерий с 5 – 7 сосудистыми профилями. Покровный эпителий однорядный цилиндрический, с единичными реснитчатыми клетками, отчетливыми признаками апокриновой секреции и значительным содержанием гликогена, локализующимся и в базальной, и в апикальной части эпителиоцитов. В целом, структурными маркерами рецептивности эндометрия во второй фазе менструального цикла являлись адекватная дифференцировка эпителиоцитов на секреторные и реснитчатые клетки, высокая секреторная активность, гиперплазия спиральных артерий и децидуоподобная трансформация стромальных клеточных популяций.

1-я группа (циклическая метаболическая терапия). К особенностям эндометрия в условиях метаболической терапии относились отсутствие четкого послойного деления на поверхностный и губчатый слои, выраженный полиморфизм секреторного компартмента – преимущественно извитая форма желез, в меньшем числе – звездчатая и пилообразная. Последние имели высокий призматический эпителий, и лишь в просветах некоторых из них визуализировался секреторный материал. Доминирующие извитые железы выстланы атрофированным эпителием при отсутствии каких-либо признаков секреции. Клубки спиральных артерий состояли преимущественно из 2 – 3 сосудистых профилей. Покровный эпителий отличался значительной гетерогенностью, с трансформацией от однорядного, лишённого каких-либо признаков секреции, до многорядного, активно секреторного и содержащего гликоген как в базальной, так и в апикальной зоне, нередко в ассоциации с липидными вакуолями.

В целом, в этой группе доминировала секреторная

дисфункция в связи с незрелостью секреторного компартмента, что свидетельствовало о недостаточности гормонов желтого тела или снижении чувствительности рецепторов клеток желез и стромы к прогестероновому воздействию.

2-я группа (циклическая метаболическая терапия в сочетании с дюфастоном). Отмечена более позитивная картина в сравнении с 1-й группой, отражающая соответствующие срокам менструального цикла структурные изменения эндометрия. Это касалось, в первую очередь, железистого компартмента, в котором доминировали железы звездчатой и пилообразной формы с широкими просветами, складчатыми контурами, заполненные компонентами слизистого секрета. Одновременно в некоторых участках эндометрия имелись железы без признаков секреторной функции. Децидуальная реакция стромы имела преимущественно периваскулярный характер и была более значительной в сравнении с предыдущей группой. Гетерогенность отмечена и в развитии сосудистого компартмента – одновременно с полностью сформированной сетью клубков спиральных артерий (5 – 7 профилей) обнаружена недостаточно развитая сеть с меньшим числом поперечных срезов. Поверхностный эпителий представлен полиморфным цилиндрическим эпителием с более высоким содержанием гликогена и апокриновой секрецией. В целом, в эндометрии развивалась более значительная, чем в 1-й группе, но неоднородная секреторная реакция.

3-я группа (сочетание циклической метаболической и циклической гормональной терапии). Отмечена значительная модификация эндометрия, основу которой составила выраженная и диффузная секреторная функция преимущественно за счет гиперплазии желез, а также синхронная гипертрофия и гиперплазия стромальных клеток и активная продуктивная регенераторная реакция сосудов. Отмечены наиболее существенное развитие секреторного аппарата, равномерная диффузная секреторная трансформация желез (широкие складчатые просветы, пилообразная и звездчатая форма, апокриновая секреция и слизь в просветах). Децидуальная реакция стромы также была диффузной и равномерной. Во всех слоях эндометрия формировались клубки спиральных артерий с 5 – 8 сосудистыми профилями. Покровный эпителий эндометрия состоял из одно- и двурядного эпителия, преимущественно крупных эпителиоцитов с выраженными признаками секреторной активности по апокриновому типу. В большинстве эпителиоцитов выявлялись многочисленные крупные конгломераты гликогена. Таким образом, структурные изменения эндометрия в 3-й группе соответствовали полноценно сформировавшейся средней стадии фазы секреции и почти не отличались от структурной организации в контрольной группе.

Иммуногистохимическое исследование. При ПНБ (1 – 3 группы до лечения) на 23-й день менструального цикла в эндометрии определялась слабая экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону – позитивно окрашивались

15 и 12% клеток желез и 19 и 10% клеток стромы соответственно. В контрольной (4-й) группе структура эндометрия соответствовала сформированной средней стадии фазы секреции, и количество иммунопозитивных клеток желез и стромы эндометрия составило к эстрогенам 37 и 53%, к прогестерону — 60 и 57% соответственно.

В биоптатах пациенток, получавших циклическую метаболическую терапию (1-я группа), индекс меченых клеток составил 16 и 13% для эпителия желез и 20 и 11% для клеток стромы эндометрия. Вероятно, при назначении метаболической терапии сохраняется недостаточный уровень гормонов желтого тела, и/или снижена чувствительность рецепторов клеток желез и стромы к прогестерону. Сочетание циклической метаболической терапии и дюфастона (2-я группа) индуцировало экспрессию стероидных рецепторов в 36 и 55% эпителиоцитов желез и 20 и 27% клеток стромы, оставаясь ниже пределов контрольных значений. При применении циклической метаболической и циклической гормональной терапии в течение 3-х циклов (3-я группа) экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов достигла уровня контрольной группы — 37 и 58% в клетках эпителия и 38 и 55% — в строме эндометрия и сопровождалась позитивными структурными перестройками, соответствующими секреторной фазе цикла.

Ультраструктурное морфометрическое исследование эпителиоцитов эндометрия на 23-й день цикла у пациенток с ПНБ до лечения выявило резкое снижение белоксинтезирующей и секреторной активности. На 73% снижена объемная плотность ядрышек при отсутствии внутриядерных канальцев; при этом ядрышки были мелкими, плотными, встречались в единичных ядрах. Слабо развит и цитоплазматический белоксинтезирующий компартмент — на 44 и 43% соответственно снижена численная плотность свободных и прикрепленных полисом с синхронным уменьшением (на 65%) объемной плотности митохондрий.

В результате циклической метаболической терапии (1-я группа) не отмечали выраженных структурных признаков активации функции ядрышек как в поверхностных, так и в железистых эпителиоцитах. Редко встречающиеся ядрышки имели компактное строение (объемная плотность оставалась в 2 раза меньшей по сравнению с контрольной группой), и лишь в единичных случаях формировались одиночные элементы внутриядерных канальцев. Структурная плотность цитоплазматических органелл не обнаруживала достоверной позитивной динамики, значимо не отличаясь от показателей до лечения. Сохранялись сниженными численная плотность прикрепленных (на 36%) и свободных (на 41%) рибосом, а также объемная плотность митохондрий (на 60%) и концентрация их крист (на 39%). Содержание гликогена повысилось в 2 раза, но не достигло контрольной группы (меньше на 55%). Апоикальная мембрана секреторных клеток формировала полиморфные микроворсинки и одиночные пиноподии; реснитчатые клетки окаймлены нерегулярными ресничками. В целом, ультраструктурный

анализ свидетельствовал о неполноценности секреторных преобразований эпителиоцитов эндометрия в лютеиновой фазе, что сопровождалось недостаточным развитием белоксинтезирующего и энергетического компартментов.

Во 2-й группе в результате применения комплексной циклической метаболической терапии, в сочетании с дюфастоном, отмечена индукция биосинтетических реакций покровного и железистого эпителия, сопровождающаяся достоверным (на 64% превосходящим показатель контроля) возрастанием объемной плотности ядрышка без синхронного возрастания структурной плотности белоксинтезирующих органелл. Сохранялось редуцированным количество митохондрий, но возросшая плотность их крист, по-видимому, компенсировала это несоответствие. Объемная плотность отложений гликогена и лизосом достоверно не отличалась от значений контрольной группы.

В 3-й группе (сочетание циклической метаболической и циклической гормональной терапии) резко увеличена объемная плотность ядрышек, на 70% возросла численная плотность свободных и прикрепленных рибосом, в 2 раза повысилась объемная плотность митохондрий, с формированием мегамитохондрий, на 75% увеличилась концентрация их крист. Высокая биосинтетическая активность и гиперплазия элементов комплекса Гольджи обеспечили полноценную реализацию секреторного потенциала эпителиоцитов, в которых на 50% увеличена объемная плотность гликогена, и в 3 раза — лизосом, способствующих экстружии секрета.

По сравнению со 2-й группой, в 3-й выявлена более позитивная динамика внутриклеточных регенераторных реакций — объемная плотность ядрышек и внутриядерных канальцев выше на 48%, митохондрий — в 3,7 раза с возрастанием концентрации их крист на 70%, а также в 2 раза — гликогена. Более, чем в два раза возросла численная плотность свободных и прикрепленных рибосом. В целом, в ультраструктурной организации эпителиоцитов отмечали признаки активации биосинтетической и секреторной функции, обеспеченные гипертрофией митохондриального компартмента, не обнаруживаемые в других группах.

По результатам комплексного клинко-патоморфологического исследования ПНБ, в динамике трех схем предгравидарной терапии, сочетающих индукцию метаболических процессов и гормональной рецепции, сформулирована новая концепция патоморфогенеза. Впервые дополнительно к эндокринным, иммунным и тромбофилическим нарушениям при ПНБ продемонстрирована метаболическая дисфункция клеточных популяций эндометрия, являющаяся структурным эквивалентом универсального синдрома регенераторно-пластической недостаточности [4]. Основными ультраструктурными маркерами синдрома регенераторно-пластической недостаточности при ПНБ являются уменьшение числа белоксинтезирующих цитоплазматических органелл и отсутствие систем внутриядерных канальцев в эпи-

телиоцитах слизистой оболочки матки со снижением их секреторной активности и экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Сущность синдрома регенераторно-пластической недостаточности состоит в нарушении процессов внутриклеточной регенерации и формировании пластического дефицита. В развитии патологии репродуктивной функции женщин регенераторно-пластическая недостаточность имеет системный характер, что продемонстрировано с помощью радиоавтоматического исследования *in vitro* биосинтетических реакций клеточных популяций яичников при бесплодии [3] и нейрообменно-эндокринном синдроме [1].

Основу стратегии терапии ПНБ составила индукция регенераторных реакций в эпителиальных и эндотелиальных клеточных популяциях эндометрия, что способствовало активации рецепторной чувствительности и позитивным структурно-функциональным преобразованиям. Циклическая гормональная терапия в сочетании с комплексной метаболической на этапе предгравидарной подготовки стимулировала секреторную функцию эндометрия и способствовала наступлению беременности у 87% пациенток с ПНБ: у 20, 40 и 47% женщин 1-й, 2-й и 3-й группы соответственно. Доношенные дети с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов родились в 1-й группе – у 2 женщин, во 2-й – у 8, в 3-й – в 14 случаях.

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL ASPECTS OF HABITUAL MISCARRIAGE OF PREGNANCY

I.O. Marinkin, N.A. Ilizarova, V.M. Kuleshov, G.I. Nepomnyshix
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We studied concentration of central and peripheral hormones, morpho structural changes in glandular epitheliocytes of endometrium in different therapeutical schemes of pregravid preparation of women with habitual miscarriage of pregnancy. During Phemoston 1\10 and Duphaston 10 appointment we revealed normalization of hormones rate, signs of genome, synthetic and secretary processes in glandular epitheliocytes activation, symptoms of transport and metabolic processes in endometrium activation during which are necessary for pregnancy onset and bearing.

Key words: miscarriage of pregnancy, glandular epitheliocytes, endometrium.

Литература

1. Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И., Галкина Ю.В. и др. Роль патологии фолликулярной ткани яичников в развитии овариальной дисфункции // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2007. – Т. 144, № 10. – С. 452-457.
2. Аничков Н.М. Патоморфология эндометрия при гормональных воздействиях // Арх. патологии. – 2001. – № 6. – С. 3-8.
3. Кулешов В.М. Морфогенез и клинические аспекты патологии яичников у женщин репродуктивного возраста при различных формах гонадной дисфункции и ее коррекция: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1998. – 43 с.
4. Непомнящих Г.И. Пограничные ткани (слизистые оболочки и кожа) в морфогенезе общепатологических процессов. Актовая речь. – Новосибирск: НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, 1996. – 39 с.
5. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. – С-Пб.: СОТИС, 1994. – 480 с.

© ЯКИМОВА А.В., НАДЕЕВ А.П., ШКУРУПИЙ В.А., ЧЕРДАНЦЕВА Л.А.

УДК 618.33.36:616.24-002.5-091.8

ИССЛЕДОВАНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВОТОКА И СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ЛОКАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

А.В. Якимова, А.П. Надеев, В.А. Шкурупий, Л.А. Черданцева

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра патологической анатомии; зав. – акад. РАМН В.А. Шкурупий;
кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. Т.М. Соколова;

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, директор – акад. РАМН В.А. Шкурупий.

Резюме. Обследовано 123 беременных женщин, больных локальными формами туберкулеза легких. У 70 % беременных женщин, больных туберкулезом легких, по данным доплерометрии, обнаружена хроническая плацентарная недостаточность, из них в 35 % случаев – до ее клинических проявлений. Кроме того, в 13 % случаев была выявлена задержка внутриутробного развития плода, сопровождаемая увеличением пульсационного индекса артерии пуповины, а также феномен централизации кровообращения у плода (увеличение пульсационного индекса средней мозговой артерии плода), свидетельствующий о его внутриутробной гипоксии. Однако, по данным морфологического исследования плацент, хроническая плацентарная недостаточность была диагностирована у 100 % беременных женщин, больных туберкулезом легких, а ее выраженность была большей у беременных, отказавшихся от лечения туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, плацентарная недостаточность, доплерометрия, морфология.

Интегральным показателем несостоятельности репродуктивной функции женщин является частота аборт по медицинским показаниям. Одним из заболеваний, являющихся показанием к прерыванию беременности, является туберкулез. По данным ВОЗ (2007), Российская Федерация занимает 1-е место по заболеваемости туберкулезом в Европейском регионе. Исход беременности и родов определяется не только сопровождающей их нозологией, но и степенью нарушения гемодинамики в системе «мать-плацента-плод». Высокая заболеваемость туберкулезом среди женщин репродуктивного возраста, осложнения беременности, перинатальные потери определяют необходимость своевременной диагностики нарушений маточно-плодово-плацентарного кровообращения (МППК).

Доплерометрия имеет высокую диагностическую и прогностическую ценность при диагностике осложнений беременности: ОПГ-гестозе, задержке внутриутробного развития плода, внутриутробной гипоксии плода. Этот метод позволяет прогнозировать осложненное течение раннего неонатального периода и развитие неврологических нарушений у новорожденного [6]. Однако, не все формы плацентарной недостаточности сопровождаются существенными изменениями маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока, что, по-видимому, обуславливает большинство ложноотрицательных результатов при проведении доплерометрического исследования [3].

Целью исследования было сопоставление результатов доплерометрического исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока и структурных изменений в плаценте при локальных формах туберкулеза легких у беременных женщин.

Материалы и методы

Обследовали 143 беременных женщин, из которых 123 болели туберкулезом легких (1-я группа), преимущественно – фиброзно-очаговой формой, а 20 – были соматически здоровыми (2-я контрольная группа). Группы статистически не различались по возрасту. В 1-й группе выделили подгруппы: 1А – беременных лечили противотуберкулезными препаратами (104 женщины), 1Б – женщины, отказавшиеся от лечения во время беременности (19 женщин).

Доплерометрическое исследование проводили на аппарате «SonoAce-8000 Live» («Medison», Ю. Корея). Определяли пульсационный индекс (PI) маточных артерий, средних мозговых артерий у плодов, артерии пуповины, степень нарушения МППК [7]. Для патоморфологического исследования образцы плаценты фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заключали в па-

рафин. На санном микротоме готовили срезы толщиной 5-6 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и эозином, по Ван-Гизон [4]. С помощью окулярной сетки из 25 точек подсчитывали объемную плотность (Vv) сосудистых и бессосудистых терминальных ворсин, подтрофобластических, аксиальных и парацентральных капилляров терминальных ворсин, а также синцитиокапиллярных мембран. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 11,5 с использованием методов описательной статистики. Различия между сравниваемыми средними величинами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При доплерометрическом исследовании нарушения маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке (I А степень нарушения маточно-плацентарного кровотока) были выявлены у 35% беременных женщин 1-й группы; нарушения плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном (I Б степень нарушения) – у 25% беременных 1-й группы. Нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока при сохранении положительно направленного диастолического компонента (II степень нарушения) определяли у 10% женщин 1-й группы. Критического нарушения плодово-плацентарного кровотока (III степень нарушения) выявлено не было. У женщин 2-й (контрольной) группы нарушение маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном отмечали в 5% наблюдений, нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном – в 5% случаев. Таким образом, нарушения МППК достоверно чаще наблюдали у беременных, больных туберкулезом легких ($p < 0,01$), что, вероятно, является следствием, с одной стороны, более частого повышения тонуса миометрия и спазма сосудов у больных туберкулезом беременных, возможно, в связи с повышенным образованием простагландина E, стимулирующего синтез окситоцина [8] и, с другой – нарушения ангиогенеза ворсин плаценты, возможно, за счет усиления синтеза ингибиторов ангиогенеза [9, 11], приводящему к повышению сопротивления току крови [10, 11].

У больных туберкулезом легких беременных женщин в патогенезе нарушений гемодинамики плода ведущее место занимает хроническая внутриутробная гипоксия плода, обусловленная развитием хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Гипоксия запускает у плода ряд компенсаторных процессов, включающих централизацию кровообращения, называемой механизмом защиты головного мозга плода [2], действие которого направлено на усиление кровоснабжения и поддержание необходимого уровня оксигенации головного мозга. При проведении доплерометрии отмечают увеличение диастолического компонента кровотока в средней мозговой артерии плода и, соответственно, уменьшение индексов периферического

Якимова Анна Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета НГМУ; e-mail: yakimova@hotmail.com.

Надеев Александр Петрович – г.м.н., проф. кафедры патологической анатомии НГМУ; e-mail: nadeevngma@mail.ru.

Вячеслав Алексеевич Шкурупий – акад. РАМН, директор Учреждения РАМН «Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН»; e-mail: csem@soramn.ru.

сопротивления в этом сосуде. Пульсационный индекс (PI) средних мозговых артерий плодов пациенток, больных туберкулезом, имел статистически значимое отличие ($p < 0,05$), и составил $1,51 \pm 0,15$, а PI средних мозговых артерий плодов у женщин 2-й (контрольной) группы составил $1,77 \pm 0,09$.

Наиболее выраженные гемодинамические изменения наблюдались у пациенток при задержке внутриутробного развития плода, которая была выявлена в 13% случаев. Среднее значение PI артерии пуповины у плодов женщин 1-й группы составило $1,10 \pm 0,19$, а у беременных 2-й (контрольной) группы данный показатель составил $0,86 \pm 0,04$ (при $p < 0,05$). Увеличение данного показателя у беременных женщин 1-й группы связано с увеличением сопротивления терминальной части плаценты и спазмом периферических сосудов плода (компенсаторная централизация кровообращения при снижении плацентарной перфузии) [1, 2].

При морфологическом исследовании плацент признаки ХПН были выявлены у всех пациенток 1-й группы. Характерной особенностью для беременных женщин, больных туберкулезом легких, было наличие ХПН в варианте патологической незрелости ворсин в виде преобладания промежуточных дифференцированных ворсин [5]. У женщин 2-й (контрольной) группы ХПН отмечали в 40% наблюдений, в форме диссоциированного созревания котиледонов. Доля бессосудистых терминальных в плаценте беременных 1А-й и 1Б подгрупп было в 2 и 3,5 раза большим, соответственно, в сравнении с величиной аналогичного показателя у женщин 2-й группы (табл. 1). В терминальных ворсинах отмечали увеличение в 2 раза объемной плотности парацентральных капилляров у женщин 1Б (нелеченные беременные) подгруппы, в сравнении с величинами аналогичных показателей у женщин 2-й группы (табл. 2). Объемная плотность аксиальных капилляров терминальных ворсин была наименьшей у пациенток 1Б (нелеченные) подгруппы. При этом, объемная плотность аксиальных капилляров у беременных 1А (леченные) подгруппы, была меньше в 1,4

Таблица 2

Результаты морфометрического исследования объемной плотности (V_v) капилляров и синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин плацент беременных женщин, больных туберкулезом легких ($M \pm m$)

Исследованные параметры	1-я группа (больные туберкулезом)		2-я группа (контрольная)
	Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б	
Подтрофобластические капилляры	47,1±1,6	44,0±1,1*	50,2±0,8
Аксиальные капилляры	10,1±0,8	11,02±1,2	14,0±1,2
Парацентральные капилляры	21,9±1,1*	29,0±1,0* ^a	15,0±1,2
Синцитиокапиллярные мембраны	22,90±0,81*	20,1±0,76* ^a	40,00±0,82

раза, в сравнении с величиной аналогичного показателя у женщин 2-й (контрольной) группы. Объемная плотность подтрофобластических капилляров была наименьшей у женщин 1Б (нелеченные) подгруппы, и была на 12% меньше, в сравнении с величиной аналогичного показателя беременных 2-й группы. Такое расположение капилляров увеличивало плацентарный барьер, затрудняя адекватный обмен веществ и кислорода между матерью и плодом, усиливая проявления гипоксии у плодов. Для беременных, больных туберкулезом легких, было характерно преобладание клеточного типа адаптационных механизмов ХПН, который был представлен симпластическими узелками, являющиеся морфологическими эквивалентами интенсивности обмена веществ в плаценте и транспортировки метаболитов через плацентарный барьер. Этот механизм был выявлен в 68 и 78,9% случаев у женщин 1-й группы (1А и 1Б подгруппы, соответственно), что было в 4,5-5,3 раза чаще, чем у женщин 2-й (контрольной) группы. Доля синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин была уменьшена у женщин 1-й группы в 2 раза, в сравнении с величиной аналогичного показателя у женщин 2-й группы (табл. 2). Тем не менее, у более 50% беременных 1Б подгруппы ХПН была суб- или декомпенсированной. У женщин 2-й группы компенсированный характер отмечали у 95% беременных с ХПН.

Таким образом, показано, что у 70% беременных женщин, больных локальными формами туберкулеза легких, методом доплерометрии обнаружена ХПН, из них в 35% случаев — до ее клинических проявлений. Кроме того, в 13% случаев была выявлена задержка внутриутробного развития плода, сопровождаемая увеличением пульсационного индекса артерии пуповины, а также феномен централизации кровообращения у плода, свидетельствующий о его внутриутробной гипоксии. Однако, по данным морфологического исследования плацент, ХПН была диагностирована у 100% беременных женщин, больных локальными формами туберкулеза, а ее выраженность была большей у беременных, отказавшихся от лечения туберкулеза. Это указывает на значительные ограничения метода доплерометрии, и необходимость привлечения других методов обследования беременных женщин.

Таблица 1

Объемная плотность (V_v) сосудистых терминальных ворсин плаценты беременных женщин, больных туберкулезом легких ($M \pm m$)

Терминальные ворсины	1-я группа (больные туберкулезом)		2-я группа (контрольная)
	Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б	
Сосудистые	56,0±1,8*	52,01±2,1*	98,6±1,6
Бессосудистые	7,20±1,00	15,0±1,2* ^a	4,7±0,6

Примечание: здесь и в следующей таблице (*) — обозначены достоверные различия между средними величинами рассматриваемых параметров в сравнении с величинами показателей 2-й (контрольной) группы; (a) — в сравнении между показателями у женщин 1А и 1Б подгрупп ($p < 0,05$).

UTERUS-PLACENTA-FETUS BLOOD FLOW AND STRUCTURAL ORGANIZATION OF PLACENTA IN WOMEN WITH LOCAL LUNG TUBERCULOSIS

A.V. Yakimova, A.P. Nadeev, V.A. Shkurupiy,
L.A. Cherdantseva
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We examined 123 pregnant women with local forms of lung tuberculosis. Dopplerometry revealed chronic placental insufficiency in 70% of women. Among them in 35% cases there were no clinical manifestation. Intrauterine growth retardation with increased index of umbilical artery pulsation and blood flow centralization phenomena (increase of pulse index of middle cerebral artery) which caused by intrauterine hypoxia were found out in 13% cases. However, according to morphological examination of placentas the chronic placental insufficiency was diagnosed in 100% of women with lung tuberculosis. The expression of chronic placental insufficiency was higher among those who refused to treat tuberculosis.

Key words: tuberculosis, pregnancy, placental insufficiency, Dopplerometry, morphology.

Литература

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. — М.: Видар, 2000. — 112с.
2. Башмакова Н. В., Цыбьян П. Б., Михайлова С. В. И др.

Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2006. — № 5. — С.13-16.

3. Медведев М.В., Курьяк А.П., Юдина Е.В. Допплерография в акушерстве. — М.: РАВУЗДПГ, 1999. — 157с.

4. Микроскопическая техника / Под ред. Саркисова Д.С., Перова Ю.А. — М., Медицина, 1996. — 544с.

5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод — М.: Медицина, 1999. — 448с.

6. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок — М.: Гэотар-медиа. — 2006. — 448с.

7. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 224с.

8. Gillespie A. Prostaglandin-oxytocin enhancement and potentiation and their clinical applications // Br. Med. J. — 1972. — Vol. 15, № 1(5793). — P. 150-152.

9. Rogers P.A.W., Gargett C. E. Human endometrial angiogenesis // Reproduction — 2001. — Vol. 121. — P. 181-186.

10. Vaillancourt C., Lafond J. Human embryogenesis: overview // Methods Mol Biol. — 2009. — V. 550. — P. 3-7.

11. Funahashi Y., Shawber C.J., Vorontchikhina M. et al. Notch regulates the angiogenic response via induction of VEGFR-1 // J. Angiogenesis Res. — 2010. — Vol. 26, № 2 (1). — P. 3.

Краткие сообщения



© ЕВТУХОВА Е.Н.

УДК 577.175.532.087:543.257.5

РАЗРАБОТКА ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЬДОСТЕРОНА В МОДЕЛЬНОМ РАСТВОРЕ

Е.Н. Евтухова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра фармацевтической химии, зав. — д. фарм. н., проф. Е.А. Ивановская.

Резюме. Разработана экспресс — методика количественного определения альдостерона методом инверсионной вольтамперометрии. Экспериментальным путем были установлены состав и концентрация фонового раствора, потенциал и время электролиза, найдена оптимальная скорость развертки потенциала. В качестве рабочего электрода был использован стеклоуглеродный. Электродом сравнения служил хлорсеребряный электрод.

Ключевые слова: альдостерон, вольтамперометрия, экспресс — методика.

Альдостерон — главный минералокортикоид. Образуется в корковом слое надпочечников под контролем системы ренин-ангиотензин. Стимулирует транспорт натрия через почечные каналцы [1].

Определение уровня альдостерона имеет важное диагностическое значение для дифференциальной диагностики гипертонии, диагностики почечной недостаточности,

контроля за лечением сердечной недостаточности, а также при лечении препаратами, блокирующими адренергическую систему [1].

В настоящее время в диагностической практике для определения уровня альдостерона используют иммуноферментный анализ, радиоиммунный анализ и тонкослойную хроматографию. Основными недостатками данных методов

являются: длительность проведения анализа, при учете результатов реакции все тест-системы иммуноферментного анализа невозможно привести к единому стандарту. Один и тот же образец может давать в разных тест-системах совершенно иной уровень окрашивания раствора субстрата. Труднодоступные и токсичные реактивы, такие как метанол, условия работы с радиоактивными изотопами (в случае радиоиммунного анализа) и длительная пробоподготовка (применительно к тонкослойной хроматографии) [2].

Для объективного суждения о концентрации данного гормона необходимо создание экспресс-методики, что и явилось целью нашей работы.

Материалы и методы

В своей работе мы использовали вольтамперометрический метод анализа, учитывая его высокую чувствительность, селективность, экспрессность и простоту выполнения.

Экспериментальные данные были получены на полуавтоматическом анализаторе ТА-4 (НПП «Техноаналит», Томск) с программным обеспечением в комплекте с персональным компьютером. Источником информации служили поляризационные кривые.

Стандартный раствор альдостерона готовили из субстанции альдостерона предоставленной компанией «Sigma-aldrich» производства компании «Fluka» (Италия) методом сухой навески. В работе были использованы электроды: стеклоуглеродный — в качестве индикаторного и хлорсеребряный — в качестве электрода сравнения.

В эксперименте использовали кварцевую посуду, одноканальные дозаторы на 5 — 50 мкл, 10-1000 мкл, 1-10 мл со сменными наконечниками. Деаэрирование анализируемого раствора в стадии электролитического накопления осуществляли газообразным азотом.

Результаты и обсуждение

Первым этапом в процессе разработки методик является выбор рациональных условий обнаружения аналитического сигнала: состав и концентрация фонового электролита, время электролиза, потенциал накопления, природа рабочего электрода, оценка степени влияния ряда органических и неорганических соединений, присутствие которых возможно в биологических объектах.

В качестве рабочего электрода был выбран стеклоуглеродный электрод, представляющий собой стеклянный

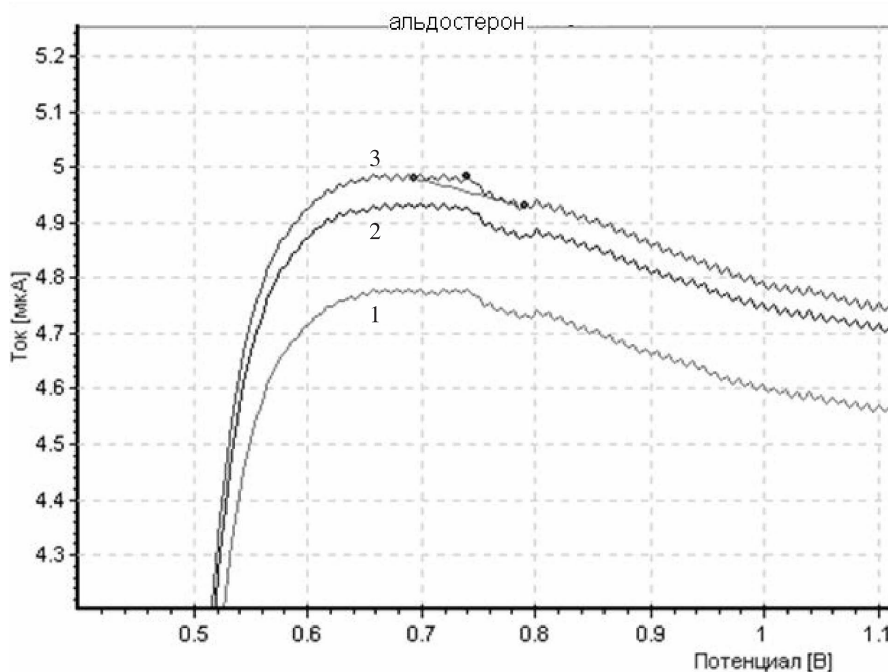


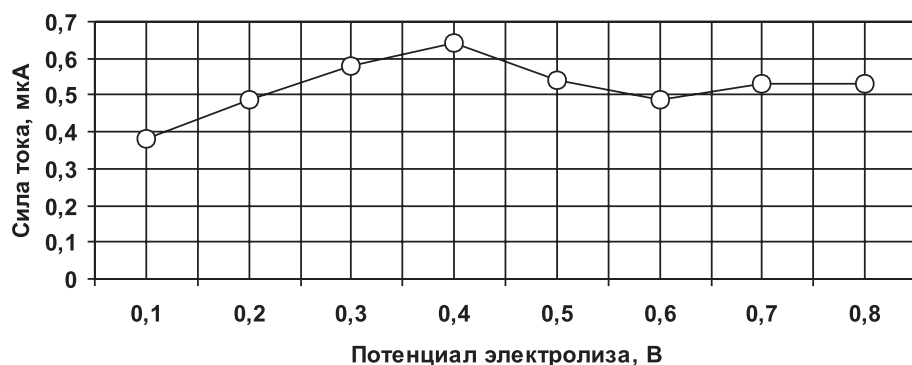
Рис. 1. Вольтамперограмма аналитического сигнала альдостерона в модельном растворе. 1- линия фонового электролита; 2- линия пробы; 3- линия стандартного раствора.

полый стержень, в который запакована под вакуумом медная проволока с прикрепленным серебряным стержнем, выполняющим функции проводника и служащим для закрепления электрода в приборе. Рабочей поверхностью является стеклоуглеродная подложка, которая находится на рабочем конце электрода и помещается в датчик. Альдостерон легко адсорбируется на рабочей поверхности стеклоуглерода, это позволяет концентрировать его на электроактивном электроде.

Для увеличения электропроводности растворов альдостерона и обеспечения оптимальных условий проведения электродного процесса исследован ряд электролитов: гидроксидов натрия, калия; хлоридов натрия, кальция; фосфата и гидрофосфата натрия; нитратов натрия, алюминия, аммония. Исходя из полученных результатов, в качестве фонового электролита был выбран раствор алюминия нитрата, так как при его использовании на вольтамперограмме наблюдалась четкая волна восстановления альдостерона. Кроме того, данный раствор обеспечивал широкую рабочую область и необходимую площадь для обработки сигнала [3].

Оптимальная концентрация раствора алюминия нитрата составила 0,1 моль/л. В более концентрированных растворах мы не наблюдали прироста величины волны вольтамперограммы от добавки стандартного раствора альдостерона, тогда как более разбавленный раствор не обеспечивал необходимую площадь для обработки сигнала [3].

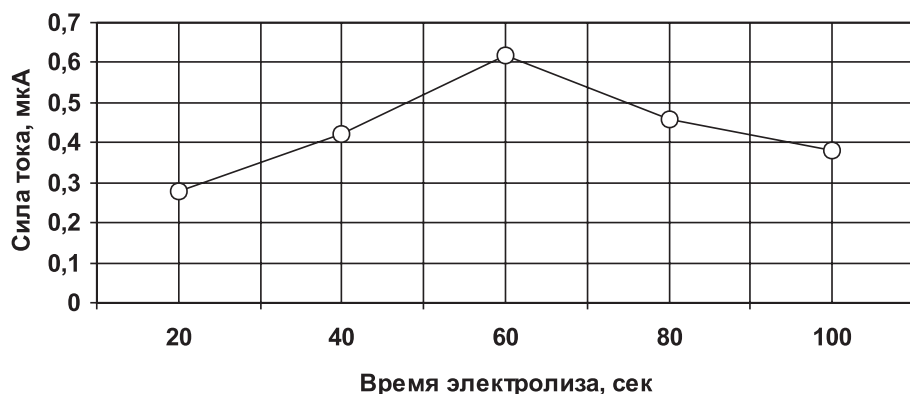
Диапазон возможных значений pH фонового электролита составил 3,0 — 4,0. В нейтральной среде при подобранных условиях сигнал альдостерона отсутствовал, а в щелочной — резко сужалась рабочая область и возрастала величина остаточного тока, при этом невозможно было



Условия определения: фон – 0,1 Моль/л $\text{Al}(\text{NO}_3)_2$; t_3 – 60 сек.; w_p – 90 мВ/с; концентрация альдостерона в ячейке $-1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл.

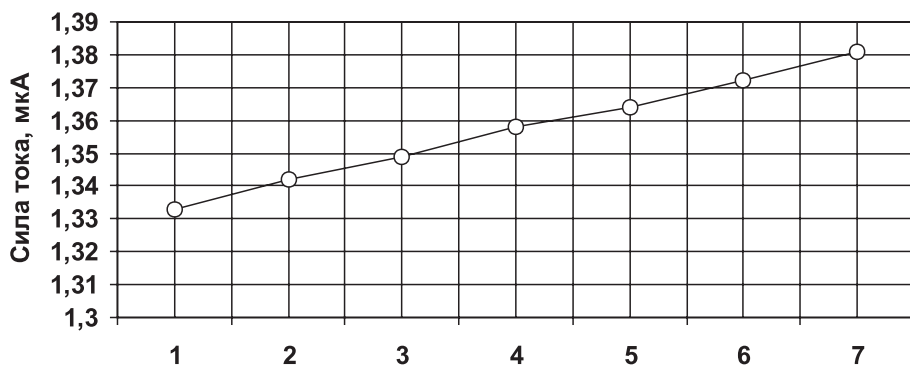
Рис. 2. Зависимость величины силы тока аналитического сигнала альдостерона от потенциала электролиза.

зафиксировать высоту волны альдостерона. Результаты эксперимента показали, что оптимальным решением является электролиз без добавления дополнительных буферных растворов, что соответствует необходимым границам pH 3,0 – 4,0. Аналитический сигнал регистрировали при значении потенциала 0,7 В (рис. 1).



Условия определения: фон – 0,1 Моль/л $\text{Al}(\text{NO}_3)_2$; $E_3 = 0,4$ В; W_p - 90 мВ/с; концентрация альдостерона в ячейке $-1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл.

Рис. 3. Зависимость силы тока от времени электролиза.



Концентрация альдостерона $C_p \cdot 10^{-7}$ мг/мл

Условия определения: фон – 0,1 Моль/л $\text{Al}(\text{NO}_3)_2$; $E_3 = 0,4$ В; t_3 – 60 сек.; W_p - 90 мВ/с.

Рис. 4. Зависимость силы тока от концентрации альдостерона.

Потенциал и время электролиза являются определяющими факторами методики. Принимая во внимание тот факт, что потенциал электролиза (E_3) должен способствовать максимально полному выделению определяемого вещества без мешающего влияния других ионов, экспериментальным путем было установлено оптимальное значение E_3 на основе стандартного раствора концентрацией $1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл. Полученная нами зависимость имела выраженный максимум при $E_3 = 0,4$ В. (рис. 2). При этом достигается максимальное значение величины аналитического сигнала и хорошая воспроизводимость для количественного определения альдостерона. Смещение потенциала электролиза в более отрицательную или положительную область приводило к уменьшению величины регистрируемого анодного тока и затрудняло обработку вольтамперограмм.

Длительность процесса электролиза (t_3) также была выбрана экспериментально на основе раствора стандартного образца с концентрацией $1 \cdot 10^{-7}$ мг/мл.

Оптимальное время накопления альдостерона на электроде составило 60 с. При этом достигается максимальное значение величины тока растворения накопленных осадков с поверхности стеклоглеродного электрода и хорошая воспроизводимость результатов его количественного определения. При увеличении времени накопления более 60 с происходит насыщение осадка на электроде, аналитический сигнал альдостерона искажается и затрудняется обработка полярограмм. При времени накопления менее 60 с величина тока растворения не достигает максимального значения, что снижает чувствительность определения исследуемого вещества.

Зависимость величины силы тока аналитического сигнала от концентрации альдостерона носит прямолинейный характер. Как видно из графика, прирост от добавки стандартного раствора наблюдается лишь до определенного значения, после чего, концентрация остается постоянной, достигнув максимального значения (рис. 4).

Таблица 1

Результаты теста «введено-найдено» количественного определения альдостерона в модельном растворе

Введено Сх · мг/мл	Найдено Сх мг/мл									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
$1 \cdot 10^{-4}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	$1,05 \cdot 10^{-4}$	$0,998 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$	$1,02 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$	$0,996 \cdot 10^{-4}$	$1,03 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$	$1,01 \cdot 10^{-4}$
$1 \cdot 10^{-7}$	$1,01 \cdot 10^{-7}$	$1,01 \cdot 10^{-7}$	$0,998 \cdot 10^{-7}$	$1,01 \cdot 10^{-7}$	$1,02 \cdot 10^{-7}$	$1,03 \cdot 10^{-7}$	$0,996 \cdot 10^{-7}$	$1,03 \cdot 10^{-7}$	$1,03 \cdot 10^{-7}$	$1,01 \cdot 10^{-7}$
$1 \cdot 10^{-10}$	$1,02 \cdot 10^{-10}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$	$0,999 \cdot 10^{-10}$	$0,999 \cdot 10^{-10}$	$1,03 \cdot 10^{-10}$	$1,02 \cdot 10^{-10}$	$1,04 \cdot 10^{-10}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$	$1,01 \cdot 10^{-10}$

Экспериментально найденная оптимальная скорость развертки потенциала составила 90 мВ/с. Изменение скорости развертки потенциала в сторону увеличения или уменьшения заметно снижало высоту аналитического сигнала, при этом уменьшалась и разрешающая способность метода, что затрудняло обработку полярограмм, увеличивало время анализа и не позволяло определять очень низкие концентрации альдостерона. Для определения альдостерона оптимальной оказалась квадратно-волновая скорость развертки потенциала, при которой наиболее четко просматривался аналитический сигнал.

Чувствительность предлагаемого вольтамперометрического способа определения альдостерона в модельном растворе составляет $10^{-4} - 10^{-10}$ мг/мл.

С целью проверки воспроизводимости результатов определения альдостерона по разработанной методике был проведен тест «введено – найдено» для проб с концентрацией, $1 \cdot 10^{-4}$, $1 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-10}$ мг/мл, по десять проб для каждой (табл. 1).

Полученные в ходе исследования результаты подвергли статистической обработке, которая показала, что относительная погрешность измерения в модельном растворе составила 1,5%, что не превышает ошибку метода (табл. 2).

В ряду полученных результатов не было ни одного из 10 значений выходящих за пределы $X \pm 2S$; что свидетельствует о нормальном распределении полученных результатов [3].

Повышение значимости использования результатов лабораторных исследований для принятия ответственных клинических решений привлекает в последнее время все большее внимание исследователей-фармакологов, провизоров, клиницистов, лабораторных специалистов.

Разработанная методика адаптирована и может быть использована в лабораторной диагностике для определения уровня альдостерона в различных биологических объектах (сыворотке крови, моче, слюне).

THE DEVELOPMENT OF VOLTAMPEROMETRIC METHOD, MEASURING THE COUNT OF ALDOSTERON IN THE MODEL LIQUID

E.N. Evtukhova

Novosibirsk State Medical University

Abstract. There was developed a new rapid method to measure the count of aldosterone, using the method of inversion voltamperometry. The composition and concentration of a base solution, the potential and time of catholysis have been experimentally established, also found the optimal speed of potential sweep. The carbon glass was used as a working electrode. A Silver chloride electrode served as an electrode comparison.

Keywords: aldosterone, voltamperometry, rapid method.

Литература

1. Камышников В. С. О чем говорят медицинские анализы. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.
2. Кривенчук Н. А., Решетников Н. А. Современные методы лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР). – Новосибирск: Изд-во ООО «Нонпарель», 2004. – 90 с.
3. Пат. 2337361 Рос. Федерация. Вольтамперометрический способ количественного определения альдостерона / Е.Н. Евтухова, Е.А. Ивановская, И.Е. Бадажкова и др.; Новосиб. гос. мед. университет – № 2007119751; опубл.: 27.10.2008, Бюл. № 30. – 3 с.

Таблица 2

Расчет относительной ошибки метода (ϵ)

№	Истинное значение измеряемой величины мг/л	Среднее значение выборки, \bar{X}	Стандартное отклонение, S	Полуширина доверительного интервала ΔX	Относительная ошибка среднего результата, ϵ , %	$\bar{X} + S$; $\bar{X} - S$;
1	$1 \cdot 10^{-4}$	$1,018 \cdot 10^{-4}$	$1,823 \cdot 10^{-6}$	$1,521 \cdot 10^{-6}$	1,4942	$1,05446 \cdot 10^{-4}$ $0,98154 \cdot 10^{-4}$
2	$1 \cdot 10^{-7}$	$1,013 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-9}$	$7,15189 \cdot 10^{-10}$	0,7108	$1,033 \cdot 10^{-7}$; $0,993 \cdot 10^{-7}$
3	$1 \cdot 10^{-10}$	$1,016 \cdot 10^{-10}$	$1,4412 \cdot 10^{-12}$	$1,2018 \cdot 10^{-12}$	1,18	$1,045 \cdot 10^{-10}$; $0,987 \cdot 10^{-10}$

Антропология и этническая медицина



© СЕВОСТЬЯНОВ Д.А.

УДК 141

СИСТЕМА «ЧЕЛОВЕК»: ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ И ИНВЕРСИЯ

Д.А. Севостьянов

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра педагогики и психологии, зав. – к.п.н., доц. Г.В. Безродная.

Резюме. Статья написана с целью философского анализа инверсивных и иерархических отношений в системе «человек». Главная проблема, представленная в ней, – соотношение инверсий и обратной связи в этой системе. Инверсия представляет собой универсальный механизм в иерархических системах. Как правило, высший уровень в иерархии является ведущим. Но нередко возникают инверсивные отношения, при которых низший уровень в иерархии также может стать ведущим. Таким образом, инверсия и обратная связь – сопряженные, но не идентичные понятия.

Ключевые слова: иерархия, инверсия, обратная связь, система «человек».

Человек как открытая система, вступающая во взаимодействие с внешней средой (в физическом и в информационном отношении), на протяжении многих лет является объектом философско-антропологического анализа. Здесь, как ни в каком другом месте, мы можем обнаружить тесную междисциплинарную связь философской антропологии с другими дисциплинами, изучающими человека как целое, – психологией, физиологией высшей нервной деятельности, нейропсихологией, а также рядом соподчиненных частных направлений.

Особое значение приобретают свойства человека как иерархической системы. Человек выступает при этом как носитель некоторых общесистемных свойств. Однако анализ иерархических систем до настоящего времени происходил главным образом в рамках общей теории систем, причем основное внимание уделялось в ней не системе «человек», а социальным системам, производственным коллективам и объединениям [5, 9]. Следует отдать должное исследователям, благодаря которым тут был накоплен большой теоретический и практический материал; но необходимо также признать, что в данной области существуют и значительные пробелы, которые дают основания упрекать саму общую теорию систем в «несистемности» [4]. Один из таких пробелов охватывает инверсивные отношения в иерархических структурах, которые, по ряду причин, в наибольшей мере представлены именно в системе «человек». Под инверсивными отношениями в данном случае понимается ситуация, когда иерархический элемент, занимающий в иерархии невысокое положение, в силу ряда обстоятельств приобретает в иерархии главенствующую роль, формально оставаясь на своей прежней иерархической позиции. Таким образом, при сохраняющемся расположении элементов в иерархической системе, векторы отношений между ними меняют направление на

противоположное. Особые трудности возникают, когда появляется необходимость разделения понятий «инверсия» и «обратная связь». В связи с этим представляется актуальным исследование инверсивных отношений в структуре человеческой активности.

Материалы и методы

Данное исследование носит теоретический характер. В нем на основе философского дискурса рассматриваются и обобщаются данные, полученные в рамках различных дисциплин. В частности, речь идет о применимости закономерностей, описанных общей теорией систем, к системе «человек». При изучении данной темы используются труды Института проблем управления РАН, которые характеризуют отношения в иерархических системах; это работы В.Н. Буркова, Д.А. Новикова, А.В. Цветкова [3, 7, 8]. Становление современного положения дел в общей теории систем можно проследить в трудах Э. Квейда [5] и В.И. Новосельцева [9]. Большое значение приобретают в этом контексте труды Томаса Саати [11]; именно в его трудах впервые было показано, что инверсивные (reversive) отношения в иерархических структурах носят не частный, а системный характер, хотя этот автор и придавал таким отношениям лишь второстепенное значение. Основой для анализа послужили классические работы отечественных физиологов, таких, как Н.А. Бернштейн [2], П.К. Анохин [1] и др.

Результаты и обсуждение

Итак, следует начать с того, что огромным, для своего времени, прогрессом в понимании человека, как открытой системы, стало применение к нему теории обратной связи. Крупнейший вклад в этом отношении, среди отечественных ученых, принадлежит Петру Кузьмичу Анохину, а также Николаю Александровичу Бернштейну.

Теория функциональных систем, предложенная П. К. Анохиным, позволила с новых позиций приступить к оценке физиологических функций человека в различных условиях его жизнедеятельности.

Функциональные системы, по П. К. Анохину, — это самоорганизующиеся и саморегулирующиеся динамические центрально-периферические организации, объединенные нервными и гуморальными регуляциями. Оценка параметров достигнутых результатов в каждой функциональной системе, как подчеркивал П.К. Анохин, постоянно осуществляется с помощью обратной афферентации [1].

Таким образом, человек, по укоренившимся представлениям, является открытой системой с обратной связью. Эта обратная связь, согласно многоуровневой концепции нервной деятельности Н.А. Бернштейна [2], замыкается сразу на многих уровнях, поскольку и вся нервная деятельность носит многоуровневый характер. Данная многоуровневая система имеет эволюционное происхождение; ее реальная значимость неоднократно подчеркивалась в трудах современных авторов [6, 13]. Уровни моторного построения (УМП), описанные в свое время Н.А. Бернштейном, фактически представляют собой некий отдаленный аналог годичных колец в стволе эволюционного древа; они суть отпечаток древних ароморфозов в эволюционном развитии, сменявшихся затем длительными периодами идиоадаптации [10]. При возникновении каждого нового уровня вновь возникшие нейронные структуры принимают на себя основополагающие функции, оставляя более старым структурам лишь подчиненные, служебные «обязанности». Однако, в отличие годичных колец в стволе реальных деревьев, все эти древние моторные образования продолжают активно участвовать в жизнедеятельности и, более того, как будет показано далее, приобретают порой самодовлеющие черты. Тем самым в иерархической системе «человек» происходит своего рода переворот, иными словами — инверсия векторов межуровневого взаимодействия в иерархической структуре. Данное явление до настоящего времени не было подвергнуто систематическому анализу. Свойства УМП в этом контексте важны; однако с философских позиций важнее реализация иерархического принципа в устройстве системы «человек», поскольку система УМП составляет лишь один из срезов иерархического устройства данной системы, только частным, хотя и весьма важным случаем иерархического взаимодействия.

Недостаточное внимание, которое до настоящего времени уделялось инверсивным отношениям в иерархических отношениях, понятно и объяснимо. Характер той или иной системы главным образом определяется свойствами внутрисистемных связей. Связи же в иерархической системе реализуются на основе тех или иных организационных принципов (ОП), представленных в данной системе. Для понимания особенностей системы «человек» нам необходимо обратиться к анализу данных общесистемных закономерностей.

Так, если в иерархии высшую позицию занимает количественно преобладающий элемент, речь идет о количественном ОП. Если высшая позиция принадле-

жит самому хронологически старому (или, напротив, самому новому) элементу в данной системе, имеет место хронологический ОП. В случае, если один из соподчиненных иерархических элементов связан с другим по происхождению, следует говорить о генетическом ОП. Если высший уровень объединяет нижележащие уровни в виде некоторого высшего единства, представлен таксономический ОП. Составить полный перечень ОП, охватывающий все возможные иерархические системы, не представляется возможным. Нужно отметить, что в иерархической системе может одновременно действовать несколько таких ОП.

Все ОП в иерархических системах можно, с большей или меньшей мерой условности, подразделить на сущностные и атрибутивные. Сущностный ОП базируется на некоторых особенностях иерархически соподчиненных элементов, не подлежащих изменению или отмене. Это имманентные свойства, которые обеспечивают именно данный иерархический порядок и никакого иного порядка не предусматривают. Атрибутивный ОП, напротив, основан на упорядочении элементов согласно наличию у них какого-либо внешнего, изменяемого и непостоянного свойства (атрибута). Инверсивные связи не могут возникнуть в иерархической системе, построенной исключительно на сущностных ОП. Такие связи не возникают и в том случае, если все действующие ОП в системе носят атрибутивный характер, а стабильность всех атрибутов, на которых построены такие принципы, приблизительно совпадает. В этом случае отдельные элементы просто получают возможность для перемещения по вертикали в иерархической системе, характер же внутрисистемных связей при этом не меняется. Однако при сочетании атрибутивных и сущностных ОП инверсивные связи становятся реальностью. Сущностный ОП в этом случае составляет основу для стабильного местонахождения элементов в структуре, а атрибутивный ОП обеспечивает возможность изменения направленности векторов внутрисистемных связей. Если же в системе задействованы одни только атрибутивные ОП, но стабильность упомянутых атрибутов применительно к разным ОП неодинакова, инверсивные отношения также возможны: в этом случае тот ОП, который основан на более стабильном атрибуте, временно берет на себя функции сущностного ОП.

Из этих формальных свойств инверсивных связей прямо следует, что количество и значение инверсий в иерархической системе прямо зависит от количества и разнообразия задействованных в данной системе ОП. В этом отношении, ввиду своей чрезвычайной сложности, система «человек» поистине не знает себе равных [12]. Если рассматривать не все аспекты иерархического устройства данной системы, а ограничиться только иерархией УМП по Н.А. Бернштейну, то и здесь мы обнаруживаем минимум восемь одновременно действующих ОП. Это количественный, хронологический, функциональный

(определяющий порядок взаимного управления), содержательный (поскольку один УМП формирует содержание другого), таксономический, пространственный и морфологический ОП (последние два отвечают за пространственное расположение органов и систем и их взаимную нераздельную сопряженность). Некоторые из этих ОП должны быть отнесены к категории сущностных (например, генетический и морфологический). Другие (например, содержательный и функциональный) – ОП, несомненно, атрибутивные. Следует отметить, что в социальных системах, на которых до настоящего времени было сосредоточено основное внимание общей теории систем, такого разнообразия мы не встретим; а некоторые ОП, такие, как морфологический принцип, вообще присущи живому организму, но не «организму» социальному. Поскольку социальные системы лишены такого многообразия ОП, которое присуще системе «человек», инверсивные отношения часто оказывались вне исследовательского внимания.

Теперь возникает вопрос: не является ли термин «инверсивная связь» синонимом обратной связи?

Известно, что обратная связь широко применяется в автоматических системах управления и контроля; действует обратная связь также во всех живых организмах. В чем же радикальное различие между инверсией и системой с обратной связью? Как известно, классическая обратная связь – это воздействие результатов функционирования какой-либо системы на характер этого функционирования. Таким образом, обратная связь принципиально подразумевает иерархические отношения, но только отношения весьма специфические. Иерархия в данном случае строится на принципе, согласно которому результаты функционирования отчуждаются от функционирующей системы или объекта. Результат при этом рассматривается отдельно, как нижерасположенный по отношению к функционирующей системе иерархический уровень или присущий такому уровню атрибут. Разумеется, в том случае, когда в такой специфической иерархии результат функционирования (низший уровень) будет оказывать влияние на вышележащий уровень в иерархии (саму функционирующую систему), мы можем говорить одновременно как о наличии обратной связи (неважно – положительной или отрицательной), так и о наличии инверсии.

Но если мы говорим о том, что иерархическая структура представляет собой универсальный принцип организации сложных систем, то нам не следует ограничивать данное понятие одними только иерархическими системами, в которых нижележащий уровень суть результат деятельности уровня вышележащего или представляет собой носитель этого результата в атрибутивной форме. В подавляющем большинстве случаев наблюдается совсем другая форма иерархической соподчиненности. Далее, поскольку и инверсии являются универсальной формой

отношений – мы должны быть готовы рассматривать инверсии во всех иерархических структурах, в которых они присутствуют, а не только там, где инверсия и обратная связь представляют собой идентичные понятия.

SYSTEM "HUMAN": FEEDBACK AND INVERSION

D.A. Sevostianov

Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper presents the philosophic analysis of inversion and hierarchical relations in "Human" system. The main problem presented here is a ratio of inversion and feedback in the system. Inversion is a universal mechanism in the hierarchical systems. As a rule the highest level in the hierarchy is a leading one. However, often the inversion relations take place, when the lower level in the hierarchy becomes leading. Thus, inversion and the feedback are conjugated, but not identical meanings.

Key words: hierarchy, inversion, feedback, system "human"

Литература

1. Анохин П. К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем // Принципы системной организации функций. – М.: Наука, 1973. – С 5-61.
2. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. – М.: Наука, 1990. – 496 с.
3. Бурков В.Н., Новиков Д.А. Теория активных систем: состояние и перспективы. – М.: Синтег, 1999. – 128 с.
4. Гольдштейн Г.Я. О несистемности общей теории систем // Известия ТРТУ. Тематич. выпуск «Актуальные вопросы экономики, менеджмента и права». – Таганрог, 2004. – №4 (39). – С. 71-75.
5. Квейд Э. Анализ сложных систем. – М.: Советское радио, 1969. – 520 с.
6. Коренкова Н.Е., Олейник Ю.Н. Психомоторика в структуре интегральной индивидуальности человека // Психологический журнал. – 2006. – Т.27, №1. – С.54-66.
7. Новиков Д.А. Теория управления организационными системами. – 2-е изд. – М.: Физматлит, 2007. – 584 с.
8. Новиков Д.А., Цветков А.В. Механизмы функционирования организационных систем с распределенным контролем. – М.: ИПУ РАН, 2001. – 118 с.
9. Новосельцев В.И. Теоретические основы системного анализа. – М.: Майор, 2006. – 592 с.
10. Оруджев З.М. К вопросу о возникновении человеческого разума // Вопросы философии. – 2009. – №12. – С. 68-79.
11. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. – М.: Радио и связь, 1993. – 316 с.
12. Сулимов В.А. Персона как вызов // Философские науки. – 2009. – №12. – С. 45-55.
13. Фейгенберг И.М. Николай Бернштейн: от рефлекса к модели будущего – М.: Смысл, 2004. – 239 с.

© АРИСТОВА Е.С., ЗАЙДМАН А.М., ЕЛЯСИН П.А., МАШАК А.Н., ГОЛУБЕВА И.А., ХОРОШЕВСКАЯ Я.А., ШКЛОВЧИК О.В.
УДК 572.79.652 (751.1)

НАСЕЛЕНИЕ ЮГА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ В ЭПОХУ НЕОЛИТА – ЭНЕОЛИТА И БРОНЗЫ – АДАПТАЦИЯ К ЭКСТРЕМАЛЬНЫМ ФАКТОРАМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

Е.С. Аристова, А.М. Зайдман, П.А. Елясин, А.Н. Машак, И.А. Голубева, Я.А. Хорошевская, О.В. Шкловчик
Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра анатомии человека, зав. – д.м.н., проф. А.Н. Машак.

Резюме. Исследован 251 скелет разной степени сохранности, относящихся к эпохе энеолита и к эпохе бронзы. Изучались признаки адаптации в органах посткраниального скелета гревних популяций Западной Сибири. Сопоставление данных о строении костной системы индивидов из погребений могильника Сопка-2, выявило существенные различия в микроанатомической организации костной ткани жителей разных исторических периодов. Мужское население эпохи энеолита имело довольно высокий рост, рост женщин значительно ниже. У мужчин из эпохи бронзы длина тела меньше более, чем на 10 см. Длина тела женской популяции практически не меняется.

Ключевые слова: адаптация, посткраниальный скелет, костная ткань.

Изучение взаимоотношений человеческих популяций с окружающей средой даёт возможность выявить экологическую изменчивость как качество, присущее *Homo sapiens* на протяжении всей истории его существования. Адаптивные типы популяций человека как норма биологической реакции на взаимодействие с условиями среды обитания является производным от экологической изменчивости. Воздействие на организм человека окружающей среды со всеми её компонентами, будь то климатические условия или своеобразия ландшафта, не вызывает никаких сомнений. В условиях современной цивилизации и благодаря техническому прогрессу влияние на человеческий организм многочисленных факторов природной среды значительно снижается. На первое место встают проблемы, связанные с техногенными факторами и их последствиями [3]. При этом в современной науке существует возможность изучить степень, глубину и возможные механизмы взаимоотношений человека и природной среды в их изначальных условиях, исключающих факторы техногенного характера. Такую возможность предоставляет палеоантропология. Изучение человека настоящего и прошлого позволяет говорить о человеке будущего, позволяет строить краткосрочные прогнозы физического здоровья и состояния отдельных систем представителей будущих поколений [9]. Процессы взаимодействия человека со средой человека, которые происходили на протяжении тысячелетий, формируют механизмы адаптации, которые обеспечивают прогрессивное развитие популяций [3]. Недостаточность механизмов адаптации снижает степень надёжности, устойчивости биосистемы на популяционном уровне. Это способствует развитию новых форм жизнедеятельности, которые могут рассматриваться как патология или болезнь.

Аристова Елена Серафимовна – к.м.н., доцент кафедры анатомии НГМУ; тел. 8(383)2251524.

Зайдман Алла Михайловна – д.м.н., проф., Заслуженный деятель науки, заведующая отделом морфологии и теоретических исследований вертебральной патологии Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии.

Елясин Павел Александрович – к.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии НГМУ; e-mail: elyasin@ngs.ru.

Материалы и методы

В работе были исследованы скелетные останки 11 индивидов из эпохи неолита (VI – V тыс. до н.э.), 42 индивидов, относящихся к эпохе энеолита (IV – III тыс. до н.э.) и 199 индивидов, относящихся к эпохе бронзы и принадлежащие носителям кротовской культуры (начало и середина II тыс. до н.э.). Весь скелетный материал является частью коллекции из разновременного могильника Сопка – 2, расположенного на территории Венгеровского района Новосибирской области [7]. Для определения размеров костей и пропорций посткраниального скелета были использованы классический остеометрический метод [1, 6], метод определения индексов (пропорций). Проанализировано 15 линейных признака, 7 указателей пропорций [1,6]. Идентификация изменений со стороны суставных поверхностей проводилась по 6 – ти балльной системе [5, 13]. Степень развития апофизов костей определяли по 3 – х балльной системе [5]. Помимо обобщённых показателей развития рельефа длинных костей определялись оценки развития «функциональных комплексов» элементов рельефа. В каждом случае «функциональный комплекс» определялся как набор элементов рельефа, являющихся местами начала и прикрепления мышц и связок, обеспечивающих активность суставов и соответствующих сегментов конечностей, вовлечённых в определённый двигательный акт [5]. Используя программу палеопатологических исследований [2], фиксировали признаки дегенеративно-дистрофических изменений в суставах, видимые патологические изменения костей. Использовались гистологические и рентгенологические методы исследования. Для приготовления гистологических препаратов кусочки кости фиксировали в 12% формалине, декальцинировали в соляной кислоте, обезвоживали, заливали гранулированным парафином с воском. Срезы окрашивали гематоксилин и эозином. Используя методы гистоморфометрии костной ткани [8, 10, 11, 14], подсчитывалось число остеонов, их толщина и плотность расположения. Измерялись диаметры каналов остеонов.

Результаты и обсуждение

Остеометрическая характеристика. Длина тела в мужских выборках эпохи неолита и энеолита, вычисленная по методу Пирсона и Ли и формуле Г.Ф. Дебеца [1, 6] составляет в среднем 170,3 у мужского населения эпохи неолита и 173,0 см эпохи энеолита. Таким образом, жители обеих эпох отличались довольно высоким ростом. Рост женского населения эпохи неолита оставляет 154,2 см, эпохи энеолита – 153,5 см. Уровень полового диморфизма по показателям роста достаточно высок. В эпоху бронзы рост мужского населения снижается с средним на 12-14 см по сравнению с эпохой неолита. Продольные размеры тела у женского населения снижаются незначительно – на 1-2,5 см. Показатели массивности трубчатых костей в мужских сериях идентифицируются как гипермассивные, в обеих женских выборках – как среднемассивные. Степень развития рельефа в неолитической выборке – мужская популяция – верхняя конечность – 2,3 балла и нижняя конечность – 1,7 баллов, у женского населения – верхняя конечность – 2,1 балла, нижняя – 1,3 балла. У мужского населения эпохи энеолита – верхняя конечность – 2,8 балла, нижняя конечность – 2,4 балла. В женской выборке степень развития апофизов верхней конечности – 2,3 балла, нижней конечности – 1,9 баллов. У жителей эпохи бронзы эти показатели незначительно увеличиваются как в мужской, так и в женской выборках. Коэффициент полового диморфизма существенно снижается. Для мужской популяции эпохи бронзы характерно значительное изменение пропорций тела в сторону укорочения среднего сегмента нижних конечностей (берцово – бедренный указатель).

Палеопатологический анализ. Используя программу палеопатологических исследований [2], мы выявили и попытались классифицировать целый ряд заболеваний, характерных для жителей данных эпох. На костях осевого скелета популяции встречается весь спектр дегенеративно-дистрофических заболеваний. В целом, более 80 % взрослого населения было подвержено тем или иным заболеваниям позвоночного столба. В некоторых случаях, на костях женских скелетов выявлялось по несколько нозологических форм. Однако степень выраженности, глубина патологических изменений у мужчин значительно выше. Поскольку изучаемая неолитическая выборка мала и представлена неполными скелетами, проведение полного палеопатологического анализа не представлялось возможным. В неповреждённых неолитических захоронениях многие останки лишены дистальных отделов конечностей, отсутствуют проксимальные эпифизы трубчатых костей. В двух из 11 захоронениях – в метаэпифизарной области бедренных костей выявлены дефекты округлой формы с гладкими краями, которые, возможно, являются следствием воспалительных процессов. Для костей конечностей жителей эпохи бронзы характерны изменения, маркирующие пролонгированный механический и пищевой стресс.

Внутренняя структура трубчатых костей. Гистоархитектоника костной ткани. Костные структуры динамически изменяются в зависимости от степени механической нагрузки

на костный орган. Именно механическая нагрузка вызывает в костных структурах различные адаптивные реакции [4, 8, 10]. Компактизация, то есть увеличение объёма компактного вещества трубчатых костей является реакцией костного органа на пролонгированные механические нагрузки. Известно, что процесс компактизации с биологической точки зрения является реакцией малоэффективной [8, 9, 10, 12, 14]. Следствием компактизации, как правило, являются процессы формирования дополнительных полостей в костном органе. Нами были выявлены различные по степени выраженности признаки декомпактизации диафиза трубчатых костей. В некоторых случаях участки кости, прилежащие к эндосту, полностью разрушены. На гистологических препаратах определяется картина остеоцитарного остеолита разной степени выраженности – от расширения остеоцитарных лакун и канальцев костной ткани и разряжения костного вещества вокруг канала остеона, до почти полного рассасывания костной ткани. В неолитической выборке признаки разряжения костной ткани были выявлены во всех образцах костной ткани. Некоторые фрагменты компактного вещества не имеют остеонного строения и представлены волокнистой костной тканью. Встречаются участки разряжения костной ткани, которая содержит колонии микроорганизмов. Структурные изменения костной ткани жителей эпохи энеолита и бронзы характеризуются наличием многочисленных микропереломов и трещин в компактном веществе, гипертрофией трабекулярных пакетов спонгиозы, расширенными каналами остеонов. Гистологическая картина костей жителей эпохи бронзы характеризуется признаками нарушения баланса между процессами остеосинтеза и резорбции костной ткани. Выявляется большое число остеокластических лакун, а на поперечных срезах компактного вещества – базисных многоклеточных единиц ремоделирования костной ткани.

Период существования неолитических культур на территории Западной Сибири по мнению учёных характеризуется как климатический оптимум. Это период наступления так называемой «неолитической революции», которая соответствует повсеместному переходу от присваивающего типа ведения хозяйства к производящему. С другой стороны, эта эпоха распространения новых агрессивных факторов, связанных с зоонозными инфекциями, таких как бруцеллёз, туберкулёз и некоторых микотических инфекций. Многие из этих заболеваний протекают с вовлечением костной системы. Возможно, этим объясняется небольшое число захоронений этого периода, отсутствие частей скелета. Выявленное в нашей работе большое число патологических состояний скелета, а также бедность сопроводительного инвентаря, видимо, подтверждают предположение В.И. Молодина [7] о неких трагических событиях, которые происходили в эпоху неолита на территории Барабинских степей. Эпоха энеолита соответствует суббореальному климатическому периоду, который характеризуется снижением среднегодовых температур на 4,5 °С и аридизацией ландшафта. На костях скелета жителей эпохи энеолита появляются признаки адаптации скелета к гипотермии – увеличение объёма кровотока в костях

скелета (возрастает площадь каналов остеона), увеличивается степень развития рельефа, связанная с повышенной мышечной активностью. Для жителей эпохи бронзы характерно существенное изменение продольных размеров тела, изменение его пропорций. На примере выявленных особенностей сделан вывод о постепенном характере адаптации изучаемых популяций к низкотемпературным условиям с образованием дифференцированных адаптивных вариантов. Морфологические изменения затрагивали в первую очередь такие показатели, как гистологическая структура кости, объем костномозгового пространства трубчатых костей, их массивность. Во вторую – размеры и линейные пропорции посткраниального скелета.

POPULATION OF SOUTH WEST SIBERIA IN NEOLITHIC – ENEOLITHIC AND BRONZE AGES – ADAPTATION TO EXTREME ENVIRONMENTAL FACTORS

E.S. Aristova, A.M. Zaidman, P.A. Elyasin, A.N. Mashak,
I.A. Golubeva, Y.A. Khoroshevskaya, O.V. Shklovchik
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We examined 251 human skeletons with different safety degrees. The skeletons were referred to Eneolithic and Bronze Eras. Adaptation features of postcranial skeleton of ancient populations from West Siberia were studied. Comparison of bone system structure from Sopka-2 interment showed significant differences in micro anatomical organization of bone tissue of inhabitation of different historical periods. Males of Eneolithic period were rather tall, women were much lower. Men from Bronze period were by more than 10 sm. The body length of female population did not significantly change.

Key words: adaptation, postcranial skeleton, bone tissue.

Литература

1. Алексеев В.П. Остеометрия. Методика антропологических исследований. – М.: Наука, 1966. – 251с.

2. Бужилова А.П. Палеопатология в биоархеологических реконструкциях. Историческая экология человека. – М.: Изд-во Института археологии РАН, 1998. – С. 87-146.

3. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. – Новосибирск, 1980. – 192 с.

4. Корнилов Н. В. Аврунин А. С. Адаптационные процессы в органах скелета. – СПб.: МОРСАР. – 2001. – 296 с.

5. Медникова М.Б. Описательная программа балловой оценки степени развития рельефа длинных костей. Историческая экология человека. – М.: Изд-во Института археологии РАН, 1998. – С. 161-165.

6. Медникова М.Б. Остеометрическая методика в биоархеологических реконструкциях. Историческая экология человека. – М.: Изд-во Института археологии РАН, 1998. – С. 38-86.

7. Молодин В.И. Памятник Сопка – 2 на реке Оми. – Новосибирск: Изд-во Института археологии и этнографии СО РАН, 2001. – Т. 1. – 128 с.

8. Некачалов В. В. Патология костей и суставов. – СПб.: Sotis, 2000. – 285 с.

9. Никитюк Б.А., Коган Б.И. Адаптация скелета спортсменов. – Киев: Здоровье, 1989. – 267 с.

10. Ревелл П.А. Патология кости. – М.: Медицина, 1992. – 368 с.

11. Akkus O., M. Adar, B. Schaffler. Age-related changes in physicochemical properties of mineral crystals are related to impaired mechanical function of cortical bone // Bone. – 2004. – Vol. 34. – P. 443-453.

12. Aristova E. S., Chikisheva T. A., Seidman A. M. Pituitary dwarfism in an early bronze age individual from Tuva // Archaeology Ethnology & Anthropology of Eurasia. – 2005. – Vol. 21. – P. 27-34

13. Shultz M. Paleohistopathology of bone: a new approach to the study of ancient diseases // Year books of physical anthropology. – 2001. – Vol.32. – P. 1-42.

14. Wang, X., Puram S. The toughness of cortical bone and its relationship with age // Ann. Biomed. Eng. – 2004. – Vol. 32, № 1. – P. 123-135.

Здоровье, образ жизни, экология



© ДРОБЫШЕВ В.А., ГУВАКОВА И.В., КУЗНЕЦОВА Л.А.

УДК 616.839-085.847:681.31:796

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И ИГРОВОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ В КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У АТЛЕТОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

В.А. Дробышев, И.В. Гувакова, Л.А. Кузнецова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра восстановительной медицины, зав. – д.м.н., проф. В.А. Дробышев;

Региональный центр спортивной подготовки «ШВСМ», директор – А.Г. Бухашеев.

Резюме. У спортсменов с симпатикотоническим типом вегетативной регуляции корректирующие мероприятия, включающие транскраниальную электростимуляцию и игровое биоуправление, улучшили показатели вегетативного статуса в виде снижения уровня централизации регуляторных механизмов вегетативной нервной системы и увеличения общей

мощности спектра variability сердечного ритма. При раздельном использовании методов, транскраниальная электростимуляция оказывает большее, по сравнению с игровым биоуправлением, влияние на состояние надсегментарного и сегментарного аппаратов вегетативной нервной системы, позитивно влияет на уровень реактивной тревожности.

Ключевые слова: вегетативный тонус, реактивность, транскраниальная электростимуляция, игровое биоуправление.

Занятия циклическими видами спорта предъявляют высокие требования к состоянию вегетативной нервной системы (ВНС) атлетов, что в ряде случаев определяет развитие вегетативной дисфункции — ВД [1,2]. Тренировочные макроциклы, ориентированные на развитие скоростных характеристик спортсмена, приводят к залповому включению стресс-реализующих механизмов, протекающих с гиперактивацией симпатического отдела ВНС [3]. Вегетативная дисфункция определяет снижение соревновательной результативности, рост травматизма и манифестации латентно текущих заболеваний, представляет один из триггерных механизмов развития кардиоваскулярной патологии [5]. Коррекция ВД у спортсменов составляет актуальную проблему спортивной медицины, поскольку ее решение необходимо для повышения толерантности миокарда к физическим нагрузкам [3]. Вегетокорректирующее влияние транскраниальной электростимуляции (ТЭС) стволовых структур мозга в комплексе с игровым биоуправлением, потенцирующим активность парасимпатических влияний на миокард, могут явиться перспективными немедикаментозными методами вторичной профилактики нарушений вегетативного статуса у спортсменов [4,6].

Материалы и методы

Обследовано 46 юношей и девушек - мастеров и кандидатов в мастера спорта, при среднем возрасте $21,3 \pm 1,5$ года, занимающихся более пяти лет циклическими видами спорта (легкая атлетика, лыжные гонки, биатлон, плавание и велоспорт), у которых согласно анализа variability ритма сердца (ВРС), преобладала активность симпатического отдела вегетативной нервной системы. В группу контроля включены 30 практически здоровых спортсменов, рандомизированных с основной группой по полу, возрасту, видам спорта и спортивной квалификации. Исследование проводилось в базовом периоде тренировочного процесса, характеризующимся выполнением интенсивных физических нагрузок.

Оценка вегетативного статуса осуществлялась на программном комплексе «Поли-Спектр-Ритм» (регистрационное удостоверение НСФТ 004999.001-14 от 09.12.2004): исходный тонус определяли согласно спектрального и временного анализа ВРС при 5-минутной фоновой записи

(ФЗ), вегетативную реактивность и обеспечение деятельности - по данным активной ортостатической пробы (АОП) и 7-минутной регистрации спектрограммы [5]. Оценивались параметры общей мощности спектра (ТР), показатель высокочастотных (HF) и низкочастотных (LF) колебаний; выраженность очень низкочастотных колебаний (VLF), характеризующих влияние высших вегетативных центров на подкорковый сосудодвигательный центр. Вегетативную реактивность парасимпатического отдела ВНС определяли по коэффициенту K30:15, симпатического отдела — по отношению индекса напряжения в покое (ИН1) к индексу напряжения в АОП (ИН2); вегетативное обеспечение оценивали по приросту показателя LF/HF и динамике волн LF и VLF диапазона в АОП [5]. Состояние сегментарных (LF, HF) и надсегментарных (VLF) механизмов ВРС оценивали по индексу централизации (IC) по формуле Н.Б. Хаспековой (1996 г.): $IC = (HF + LF)/VLF$. Оценку психологического состояния проводили согласно тестов Спилберга-Ханина (1987), опроснику Т.А. Немчена (1983) и самочувствие-активность-настроение (САН).

Корректирующий комплекс включал игровое биоуправление и транскраниальную электростимуляцию от аппарата ТРАНСАИР-01В. Первая методика выполнялась на программно-аппаратном комплексе «БОС-Пульс» (регистрационное удостоверение Минздрава РФ №29/03010300/0231-00 от 28.04.2000) и включала темы «Вира!» и «Ралли»: сессия из 6 попыток проводилась ежедневно в течение 20 минут, общее число сессий - 10 [8,9]. В процедурах ТЭС, реализуемых по лобно-затылочной методике, использовался импульсный биполярный ток силой до 3 мА, временная экспозиция - 20 минут; общее количество ежедневно проводимых процедур - 10-12.

При анализе данных использовались методы параметрической описательной статистики, интервальные переменные были протестированы на соответствие закону нормального распределения при помощи теста Колмогорова-Смирнова. Фактические данные представлены в виде средней арифметической (M) и её ошибки (m). Для определения достоверности различий зависимых выборок при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента для парных наблюдений. При распределении признака, отличающегося от нормального, применяли T — критерий Вилкоксона для зависимых наблюдений. Критический уровень в исследованиях принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Особенностями структуры сердечного ритма у спортсменов с ВД явилось достоверное увеличение, относительно

Дробышев Виктор Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой восстановительной медицины НГМУ; e-mail: Doctorvik@yandex.ru.

Гувакова Ирина Вячеславовна — заведующая отделением медико-биологического обеспечения ГАУ ДОНСО Региональный центр спортивной подготовки «ШВСМ»; e-mail: guvakova@rambler.ru.

Кузнецова Лариса Александровна — к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики СО РАН; e-mail: larisa.kuz@mail.ru.

контрольных значений, показателя очень низкочастотной составляющей (VLF% - $49,2 \pm 3,2\%$ по сравнению с $22,5 \pm 1,1$, $p < 0,05$), значимое уменьшение вклада автономного контура регуляции (HF% - $14,6 \pm 0,3\%$ по сравнению с $41,7 \pm 1,6$, $p < 0,05$) и показателя общей мощности спектра (1145 ± 24 мс²/Гц по сравнению с 5787 ± 202 мс²/Гц, $p < 0,05$). На вовлечение надсегментарных структур в процессы дисбаланса звеньев ВНС указывал индекс централизации, в 5 раз превышающий контрольные показатели ($5,7 \pm 0,8$ усл.ед. и $1,1 \pm 0,4$ усл.ед. соответственно, $p < 0,05$). По результатам АОП выявлялось снижение отношения ИН2/ИН1 от аналогичных контрольных значений ($0,4 \pm 0,05$ усл.ед. по сравнению с $0,7 \pm 0,03$ усл.ед., $p < 0,05$), что косвенно указывало на неадекватность реагирования симпатико-адреналовой системы. Таким образом, показатели variability ритма сердца у спортсменов с ВД свидетельствовали о состоянии перенапряжения и характеризовались недостаточностью приспособительных механизмов на воздействие нагрузки [1].

Исследование психофизиологических показателей выявляли признаки дисфункции гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса [2]: уровень реактивной тревожности превышал контрольные значения на $59,2\%$ ($49,5 \pm 1,9$ баллов против $31 \pm 1,1$, $p < 0,05$); показатель самочувствия в опроснике САН имел средние значения ($4,5 \pm 0,7$ против $6,5 \pm 0,8$ баллов в контрольной группе, $p < 0,05$), а настроения – снижен на $46,2\%$ ($3,5 \pm 0,6$ против $6,5 \pm 0,2$ баллов соответственно, $p < 0,05$); выраженность нервно-психического напряжения превышала контрольные значения в 1,3 раза ($56 \pm 0,5$ баллов против $44 \pm 0,3$, $p < 0,05$).

Методом случайной выборки спортсмены были разделены на три группы, включая: 1-я (20 человек), где атлетам проводился комплекс методик (ТЭС и игровое биоуправление), 2-я (12 человек) и 3-я (14 человек), где осуществлялись только транскраниальная электростимуляция или только тренировки игрового биоуправления соответственно. К завершению курса профилактических воздействий у обследованных атлетов выявлялись изменения показателей вегетативного статуса (табл. 1). Наибольшая коррекция была зафиксирована в 1-й группе, где показатель баланса ВНС (LF/HF) снизился в 4,8 раза, тогда как во 2-й – в 2,6 раза, а в 3-й – 1,9 раза ($p < 0,05$). Позитивным явилось достоверное уменьшение (в 1,7 раза) у спортсменов всех подгрупп вклада VLF- компонента в структуру спектра до условной нормы и приближение значений к контрольным цифрам, а также снижение вклада симпатического звена ВНС в регуляцию кровообращением, выявляемое по соотношению $VLF < LF < HF$. Увеличение вклада парасимпатической системы в структуру спектра (HF) составило в 1-й группе $34,1\%$ против 17% – во 2-й и 14% – в 3-й соответственно ($p < 0,05$). Индекс централизации (IC) снизился в 6 раз от исходных значений в 1-й группе, указывая на переход вегетативной регуляции с центрального к более низким уровням управления, тогда как в группах транскраниальной электростимуляции (2-й) и игрового биоуправления (3-й) меньше

Таблица 1

Показатели спектрального анализа и структура спектральной мощности у спортсменов с вегетативной дисфункцией на фоне различных корригирующих воздействий (фоновая запись и активная ортостатическая проба)

Показатели	1-я группа (n = 20)			
	До коррекции		После коррекции	
	ФЗ	АОП	ФЗ	АОП
TP, мс ² /Гц	1054±225	799±25	6045±184*^	2531±181*^
LF/HF,(усл.ед.)	2,4 ±1,7	4,8±0,3	0,46±0,5*^	3,4±0,2*^
VLF,%	44,2±3,2	67,6±3,6	25,3±0,2*^	29,3±0,2*
LF,%	38,6±8,8	37,1±1,4	23,9±1,4*	54,3±2,5*
HF,%	14,2±0,7	7,6±0,4	48,3±0,7*^	16,3±3,1*
IC (усл.ед.)	6,0±0,7	-	1,0±0,1*^	-
2-я группа (n = 12)				
TP, мс ² /Гц	1236±113	891±34	4931±81*	1125±67*
LF/HF,(усл.ед.)	2,6±0,1	5,9±0,4	1,0±0,4*	4,2±0,5*
VLF,%	52,6±8,5	67,4±4,2	30,8±5,7*	24,6±1,7*
LF,%	31,8±7,4	42,1±3,1	31,3±1,6*	60,8±2,4*
HF,%	14,1±0,4	7,2±0,4	31,1±1,4*	14,4±5,3
IC (усл.ед.)	5,3±0,1	-	1,9±0,3*	-
3-я группа (n = 14)				
TP, мс ² /Гц	1076±103	741±14	3513±76*	1215±27*
LF/HF,(усл.ед.)	2,5±0,1	5,2±0,1	1,3±0,4*	4,6±0,5*
VLF,%	49,3±3,5	51,4±2,1	29,8±0,5*	30,6±1,7*
LF,%	31,8±0,4	38,18±1,7	30,3±1,1	49,8±2,4
HF,%	18,1±0,7	7,3±0,2	32,1±1,4*	19,4±5,3
IC (усл.ед.)	4,4±0,7	-	1,8±0,2*	-

Примечание: * – достоверность различий в группах до и после коррекции ($p < 0,05$); ^ – достоверность различий между группами после коррекции ($p < 0,05$). ФЗ-фоновая запись, АОП-активная ортостатическая проба, TP-общая мощность спектра, LF/HF-показатель баланса отделов вегетативной нервной системы, VLF,% -очень низкочастотные колебания, LF,% -низкочастотные колебания, HF,% -высокочастотные колебания, IC-индекс централизации.

– в 2,8 раза и 2,4 раза соответственно ($p < 0,05$). На лучшее функциональное состояние ВНС у атлетов 1-й группы указывало увеличение общей мощности спектра TP (мс²/Гц) – в 5 раз, в то время как во 2-й и 3-й группах – только в 3 раза ($p < 0,05$). Выявленные после коррекции позитивные сдвиги в вегетативной реактивности свидетельствовали об адекватной симпатической и парасимпатической реактивности, но не имели достоверных различий между группами. Вегетативное обеспечение осуществлялось за счет прироста волн LF-диапазона ($LF > HF > VLF$), при этом, увеличение показателя LF/HF наблюдалось в 1-й, 2-й и 3-й подгруппах в 7,4; 4,2 и 3,5 раз соответственно.

По завершении корригирующих мероприятий наиболее значимые изменения вегетативного тонуса были зафик-

сированы у обследованных в 1-й группе: преобладания симпатикотонической активности отмечено не было, преваляирование парасимпатической регуляции имело место у 27,8%, тогда как у большей части осмотренных (72,2%) выявлялся сбалансированный тип. Во 2-й группе – повышенная активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС выявлялась в 8,3% случаев, а сбалансированный тип – у сопоставимого с 1-й группой числа атлетов (83,4%). Менее показательная динамика была зафиксирована у спортсменов из 3-й группы, где преобладание симпатических влияний выявлялось у 14,2% осмотренных, значимо превышая аналогичные показатели в других группах, тогда как сбалансированный тип регуляции и преваляирование парасимпатического звена ВНС- регистрировались у 78,5% и 7,1% соответственно.

Коррекция вегетативного баланса сопровождалась позитивными сдвигами в функции надсегментарных структур (рис. 1).

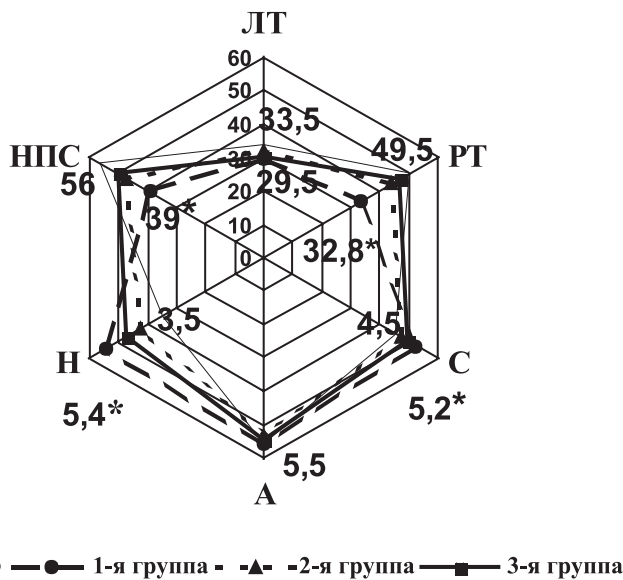


Рис. 1. Динамика психофизиологического статуса в группах спортсменов после коррекции.

Примечание: * - достоверность различий до и после коррекции ($p < 0,05$).

ЛТ – личностная тревожность, РТ – реактивная тревожность. С – самочувствие, А – активность, Н – настроение; НПС – выраженность нервно-психического напряжения.

Так, у спортсменов 1-й группы отмечено снижение уровня личностной тревожности – на 14,2%, тогда как реактивной – на 50,3%, уровень нервно-психического напряжения снизился на 44,4%. Во 2-й и 3-й группах динамика аналогичных параметров оказалась меньшей: показатель реактивной тревожности снизился на 12,9% и 7,4% соответственно, нервно-психического напряжения – на 19,3% и 12,4% соответственно.

Таким образом, у спортсменов с вегетативной дисфункцией по симпатикотоническому типу достоверное улучшение показателей вегетативной регуляции и психоэмоциональных показателей наблюдается при комбини-

рованном применении транскраниальной электростимуляции и игрового биоуправления. Изолированное использование транскраниальной электростимуляции определяет переход от надсегментарных к автономным регуляторным механизмам, тогда как игровое биоуправление, оказывает меньшее воздействие на корковые структуры ЦНС. Навыки саморегуляции, полученные атлетом в процессе БОС-воздействия могут рассматриваться как средства профилактики вегетативных вариаций в условиях тренировочной и соревновательной деятельности.

TRANSCRANIAL ELECTRIC STIMULATION AND GAME BIOCONTROL FOR CORRECTION OF AUTONOMOUS PATHOLOGY IN ATHLETES OF CYCLICSPORTS

V.A. Drobyshev, I.V. Guvakova, L.A. Kuznetsova
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We design an express method to measure aldosterone by inversion voltamperometry. During the experiments the composition and concentrations of background solution, potential and electrolysis time, optimal rate for potential sweeping were determined. Measuring g electrode was glassy carbon. Reference electrode was made from silver chloride.

Key words: Aldosterones, voltamperometry, express method.

Литература

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестн. аритмологии. – 2001. – №24. – С. 65-86.
2. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. – М.: Медицина, 2003. – 752 с.
3. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. – М.: Советский спорт, 2007. – 195 с.
4. Лебедев В.П., Малыгин А. В. Разработка и внедрение в клиническую практику нового метода транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапия). – СПб.: Центр ТЭС, 2004. – 241 с.
5. Михайлов В.М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. – 2-е изд. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2005. – 290 с.
6. Редько Н.Г., Джафарова О.А., Бахтина И.А. Эффективность игрового биоуправления при лечении и реабилитации психосоматических заболеваний // Вестн. НГУ. – Новосибирск. – 2007. – Т. 5, №2 – С. 33-36.

© ПОСПЕЛОВА Т.И., ГРИЦАЙ Л.Н., НЕЧУНАЕВА И.Н., ЛЯМКИНА А.С., ОБГОЛЬЦ Ю.Н.

УДК 616-006.442:614.2

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

Т.И. Поспелова, Л.Н. Грицай, И.Н. Нечунаева, А.С. Лямкина, Ю.Н. Обголец

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, зав. д.м.н., проф. Т.И. Поспелова;

МУЗ ГКБ №2, городской гематологический центр, г. Новосибирск, гл. врач — д.м.н., проф. Л.А. Шпагина.

Резюме. Качество жизни (КЖ) является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости. Большое значение имеет изучение КЖ больных в онкогематологии, где принципиально изменились подходы в лечении, улучшился прогноз. В данной работе обследовано 57 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). В момент постановки диагноза выявлено снижение показателей КЖ по шкалам, отражающим физический компонент здоровья. Зарегистрированы существенные отличия показателей КЖ у пациентов с ЛХ, имеющих генерализованные стадии заболевания, экстранодальные поражения. В динамике терапии и в период полной клинико-гематологической ремиссии отмечается рост большинства показателей КЖ.

Ключевые слова: качество жизни, лимфома Ходжкина.

Качество жизни — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [6].

На совместной конференции Национального института рака США и Американского общества клинической онкологии постулировано, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости, более важным, чем первичный опухолевый ответ [7, 14].

Анализ качества жизни при планировании лечения онкологических больных представляется важным не только с позиций необходимости учета индивидуальных черт больного, но и в связи с данными о высокой корреляции уровня качества жизни с показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей [8].

Большое значение имеет изучение качества жизни больных в онкогематологии, где принципиально изменились подходы в лечении, улучшился прогноз для больных гемобластозами.

В настоящее время разрабатывается большое количество цитостатических препаратов и средств симптоматической терапии, которые, устраняя ряд патофизиологических реакций в организме больного, отчетливо улучшают качество его жизни. Так, в лечении анемического синдрома при различных заболеваниях все шире используется стимулятор эритропоэза — эритропоэтин. Показано, что препарат эффективен при ряде онкологических, гематологических и общесоматических заболеваний, сопровождающихся анемическим синдромом [1, 3].

Имеются данные о прогностическом значении качества жизни у онкогематологических больных [8]. Результаты изучения качества жизни у больных агрессивными лимфомами в многоцентровых рандомизированных исследованиях, выполненных Северной группой по изучению лимфом (Nordic Lymphoma Group), позволили установить, что показатель общего качества жизни больных до лечения — информативный прогностический признак в отношении выживаемости [14]. Динамическое исследование качества жизни после лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг больного в периоде реабилитации, отслеживать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты терапии.

При ряде опухолей лимфоидного происхождения удается добиться высокого процента ремиссий и хороших показателей общей выживаемости больных [1, 2, 3]. К таким заболеваниям относится лимфома Ходжкина.

Лимфома Ходжкина (ЛХ) является злокачественным клональным заболеванием лимфатической системы, происходящим из В-клеток зародышевых центров [3].

В конце 70-х годов XX века лимфома Ходжкина стала одним из первых онкологических заболеваний, которое было признано потенциально излечимым и за последние полвека превратилось в высококурабельное [3]. По данным зарубежных исследований, как частота полных ремиссий, так и 5-летняя безрецидивная выживаемость больных при использовании лечебных программ последнего поколения превышают 90% во всех прогностических группах [10]. Лимфома Ходжкина стала первым заболеванием, которое поставило перед гематологами и врачами других специальностей совершенно новую проблему — проблему поздних осложнений лечения. Поздние осложнения терапии не только снижают качество жизни больных, как например, бесплодие, но и угрожают самой жизни излеченных пациентов при развитии вторых опухолей. По данным Стенфордского университета, в структуре смертности больных

Поспелова Татьяна Ивановна — г.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ; e-mail: post_gem@mail.ru, postatgem@mail.ru.

Грицай Людмила Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ Росздрава; e-mail: post_gem@mail.ru, dub_31@mail.ru.

Нечунаева Ирина Николаевна — к.м.н., заведующая отделением гематологии МУЗ ГКБ №2, г. Новосибирск; e-mail: post_gem@mail.ru.

лимфомой Ходжкина первое место занимает смерть от прогрессирования заболевания, на долю которого приходится 41%, второе место – смерть от вторичных опухолей – 26%, и третье – от кардиососудистых заболеваний (16%) [10]. Таким образом, успехи в лечении больных ЛХ поставили перед врачами серьезную проблему изучения и улучшения качества жизни длительно живущих больных.

Целью настоящего исследования явилась оценка качества жизни больных лимфомой Ходжкина на всех этапах заболевания: в момент диагностики опухолевого процесса, при проведении программной полихимиотерапии и в период полной клинико-гематологической ремиссии.

Материалы и методы

Группу обследуемых составили 57 пациентов, находившихся на госпитализации и диспансерном учете в 2004-2006гг. в гематологическом Центре города Новосибирска.

Больные были обследованы до лечения, после проведения 4-6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и на этапе полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР). Средний возраст обследуемых составил $32,8 \pm 3,4$ года. По полу распределение было следующим: 26 (45,4%) мужчин и 31 (54,5%) женщина. Большинство пациентов – 25 человек (44%) имели II стадию заболевания, у 23 больных (40,3%) определялась III стадия заболевания, у 9 человек (15,7%) диагностирована IV стадия заболевания. Наличие Б-симптомов, к которым относятся немотивированная лихорадка выше 38°C в течение 3-х суток, проливные ночные поты и снижение массы тела на 10 % и более за последние 6 месяцев, отмечено у 66,6% больных (38 чел.).

В соответствии с классификацией REAL (1994 г.), утвержденной ВОЗ в 2001г., у наибольшего числа обследованных был смешанно-клеточный вариант и нодулярный склероз: у 35 (61,5%) и у 19 (33,3%) человек соответственно, больные с лимфоидным истощением встречались в 3,5% случаев (2 чел.) и у одного пациента диагностировано лимфоидное преобладание, вариант «богатая лимфоцитами классическая болезнь Ходжкина» в данном исследовании не встречена ни у одного больного.

При обследовании больных лимфомой Ходжкина экстранодальные поражения зарегистрированы у 15 больных (26,3%), преобладали специфические инфильтраты в легких у 12 пациентов (21%), в трех случаях (5,3%) имело место поражение плевры и костей.

Всем больным ЛХ проводилась программная полихимиотерапия. В терапии использовались стандартные протоколы I-II линии: COPP, ABVD и BEACOPP, включающие кардиотоксичные, гепатотоксичные, нефротоксичные, нейротоксичные и миелотоксичные препараты. Контрольную группу составили 57 человек – представляющие «здоровую» популяцию. Средний

возраст опрошенных был равен $40 \pm 4,6$ лет; распределение по полу: женщин 28 (49,4%) и 29 мужчин (50,6%).

Для оценки качества жизни использовался унифицированный международный опросник SF-36. Опросник содержит 8 концепций здоровья, которые наиболее часто измеряются в исследованиях и более всего подвержены влиянию заболевания и лечения.

Результаты и обсуждение

При исследовании показателей качества жизни больных лимфомой Ходжкина в момент диагностики заболевания, они были достоверно снижены по сравнению с группой контроля только по шкалам, отражающим физический компонент. Так, самые низкие показатели качества жизни регистрировались по шкалам ролевого физического функционирования (РФФ), витальности (В) и общего здоровья (ОЗ): РФФ – $42, \pm 5,33$ балла в группе больных ЛХ и $59,6 \pm 4,91$ балла в группе контроля, $p < 0,01$; В – $47,7 \pm 2,94$ против $58,4 \pm 2,62$ балла в контроле, $p < 0,03$; ОЗ – $49,4 \pm 2,76$ и $57,1 \pm 2,32$ балла соответственно, $p < 0,01$. Значения шкал социального функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья, не отличались от таковых в контроле. Полученные данные, по-видимому, связаны с развитием синдрома опухолевой интоксикации, который имел место у большинства больных и проявлялся наличием Б-симптомов у 66,6 % обследуемых, ограничением физической активности, развитием болевого синдрома у 47,3 % пациентов. В то же время, выявленные изменения по шкалам, отражающим психологический компонент, вероятно, связаны с тем, что в группе больных ЛХ преобладали лица молодого возраста, большинство из которых были позитивно настроены, менее серьезно относились к своему здоровью.

При анализе показателей качества жизни больных ЛХ в период проведения курсовой противоопухолевой терапии регистрировалось достоверное улучшение показателя качества жизни только по шкале боли с $55,1 \pm 3,71$ балла у пациентов до начала терапии до $75,5 \pm 3,67$ баллов у больных в период лечения ($p < 0,0001$), что связано с уменьшением

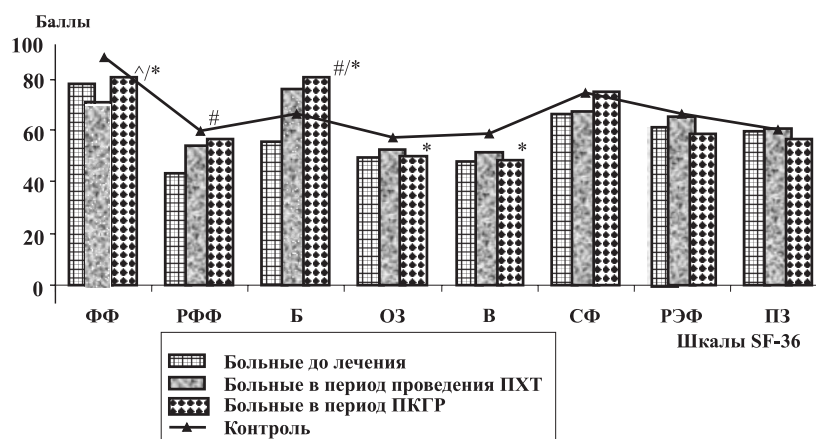


Рис. 1. Динамика показателей качества жизни больных лимфомой Ходжкина.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, # – $p < 0,01$ по сравнению с группой больных ЛХ до начала терапии, ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой больных ЛХ в период проведения ПХТ.

объема опухолевой массы под действием противоопухолевой терапии, купированием болевого синдрома.

В период полной клинико-гематологической ремиссии отмечено улучшение показателей качества жизни по шкалам ролевого физического функционирования, боли, социального функционирования, которые достигали уровня контроля; в то же время достоверно низкими по сравнению с контролем сохранялись показатели КЖ по шкалам физического функционирования, общего здоровья и жизнеспособности (рис. 1).

Согласно Международной клинической классификации, лимфома Ходжкина делится на четыре стадии: I-II стадии заболевания считаются локальными, а III-IV – генерализованными [3]. В результате распределения больных по стадиям установлено, что для пациентов с генерализованными стадиями лимфомы Ходжкина (III-IV), которые регистрировались в 56 % случаев, было характерно достоверное снижение показателей качества жизни по сравнению с пациентами, у которых диагностирована II стадия заболевания по шкалам ФФ – $73,1 \pm 4,62$ балла у пациентов с III-IV стадией по сравнению с $83,8 \pm 2,98$ баллами у пациентов со II стадией, $p < 0,05$, ролевого физического функционирования – $45,3 \pm 4,87$ балла в группе пациентов с генерализованными стадиями и $56,9 \pm 4,77$ балла у пациентов с локальными стадиями процесса, $p < 0,05$, СФ – $63,5 \pm 4,64$ балла у пациентов с III-IV стадией по сравнению с $78,3 \pm 2,56$ баллами у пациентов со II стадией, $p < 0,05$ и ролевого эмоционального функционирования – $57,3 \pm 7,1$ и $80,2 \pm 6,49$ баллов соответственно, $p < 0,01$ (рис. 2).

Снижение показателей качества жизни, вероятно, обусловлено увеличением опухолевого субстрата (bulky disease), который регистрировался в 34,6 % случаев; симптомов интоксикации (Б-симптомов), которые были выявлены в момент диагностики заболевания при III-IV стадиях у 66,6 % обследуемых; изменением внешнего вида молодых пациентов, что приводит к ограничениям в физической, эмоциональной и социальной сферах. По шкалам боли, общего здоровья и психического здоровья не было выявлено различий в группах пациентов с локальными и генерализованными стадиями заболевания, что, возможно, объясняется компенсированностью состояния большинства пациентов.

Сравнительный анализ показателей качества жизни у больных с Б-симптомами свидетельствовал о достоверном снижении КЖ по большинству исследуемых шкал по сравнению

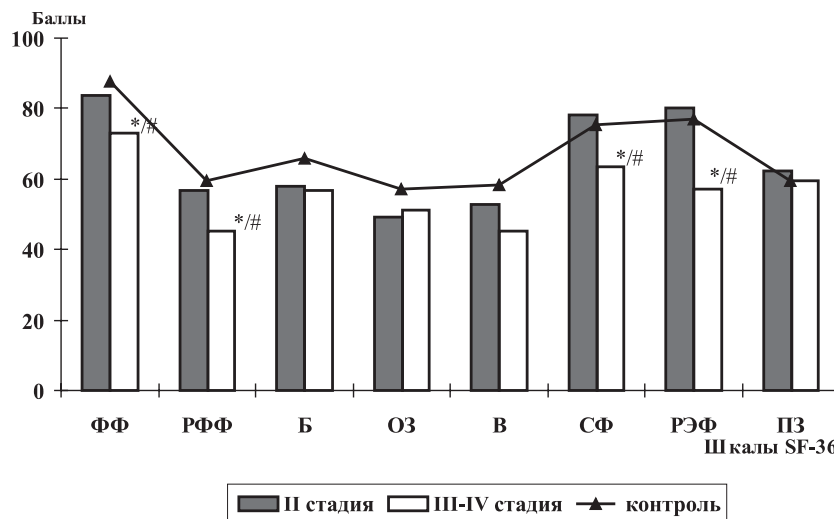


Рис. 2. Показатели качества жизни больных лимфомой Ходжкина в зависимости от стадии заболевания.

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению группой больных локальной стадией, # - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

с пациентами, у которых Б-симптомы отсутствовали и контролем: по шкале ФФ на 18%, РФФ на 40%, ОЗ на 17%, В на 16% и СФ на 27% (табл. 1).

Диссеминация опухолевого процесса при ЛХ и проникновение опухолевых клеток в экстралимфатические органы также приводила к статистически значимому снижению качества жизни у больных ЛХ по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли и жизнеспособности: ФФ – $64,4 \pm 7,82$ балла в группе пациентов с экстранодальными поражениями по сравнению с $87,7 \pm 1,91$ баллами в группе контроля, $p < 0,0001$; РФФ – $37,2 \pm 6,05$ балла по сравнению с $59,6 \pm 4,91$ баллами соответственно, $p < 0,05$; Б – $46,4 \pm 6,81$ балла в груп-

Таблица 1

Показатели качества жизни больных лимфомой Ходжкина в зависимости от наличия Б-симптомов

Шкалы	Контроль (n=57)	Б-симптомов нет (n=19)	Б-симптомы есть (n=38)
	1	2	3
Физическое функционирование	$87,7 \pm 1,91$	$81 \pm 5,29$ $p_{1-2} < 0,01$	$67,8 \pm 4,49$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
Ролевое физическое функционирование	$59,6 \pm 4,91$	$67,1 \pm 8,56$	$40,1 \pm 6,63$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
Боль	$65,9 \pm 3,43$	$62,2 \pm 5,61$	$55,2 \pm 4,69$
Общее здоровье	$57 \pm 2,32$	$57,6 \pm 3,62$	$47,6 \pm 3,48$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,001$
Витальность	$58,4 \pm 2,62$	$53,9 \pm 4,07$	$45,2 \pm 3,56$ $p_{1-3} < 0,03$ $p_{2-3} < 0,03$
Социальное функционирование	$68,8 \pm 3,44$	$76,4 \pm 4,76$ $p_{1-2} < 0,05$	$55,3 \pm 4,61$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,01$
Ролевое эмоциональное функционирование	$75,5 \pm 5,37$	$70,8 \pm 5,85$ $p_{1-2} < 0,05$	$42,1 \pm 7,3$ $p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Психическое здоровье	$59,7 \pm 2,49$	$61,2 \pm 4,13$	$58,5 \pm 2,91$

Примечание: n – число больных в группе.

пе больных с экстранодальными поражениями и $65,9 \pm 3,43$ балла в группе контроля, $p < 0,01$; В – $47,5 \pm 4,57$ балла у больных с экстранодальными поражениями и $58,4 \pm 2,62$ балла в контроле, $p < 0,05$. Выявленные изменения КЖ у пациентов с экстранодальными поражениями объясняются невозможностью выполнять в полном объеме бытовые нагрузки, ограничением двигательной и социальной активности, изменениями эмоционального фона.

Таким образом, у больных лимфомой Ходжкина в момент диагностики заболевания выявлено снижение показателей качества жизни по шкалам, отражающим физический компонент здоровья в сравнении с группой контроля. Наиболее низкие показатели качества жизни регистрируются у пациентов с ЛХ, имеющих генерализованные стадии заболевания: по шкалам физического функционирования на 13 %, ролевого физического функционирования на 20 %, социального функционирования на 19 % и ролевого эмоционального функционирования на 28 %. Показатели КЖ ниже в группе больных с Б-симптомами и экстранодальными поражениями. На этапе проведения полихимиотерапии показатели качества жизни больных ЛХ улучшаются, за исключением шкалы физического функционирования, а в период ремиссии достигают уровня контроля.

Изучение качества жизни у больных лимфомой Ходжкина раскрывает многоплановую картину болезни: позволяет понять, что традиционные критерии оценки терапевтической эффективности, опирающиеся на широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь физическую составляющую картины болезни, тогда как качество жизни дает представление об основных сферах жизнедеятельности пациента: физической, психологической, духовной, социальной, финансовой.

LIFE QUALITY OF THE PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA

T.I. Pospelova, L.N. Gricay, I.N. Nechunaeva,
A.S. Laymkina, U.N. Obgolz
Novosibirsk State Medical University

Abstract. Life quality (LQ) is a second (after survival) important criterium in estimation of anti tumor therapy. Investigation of LQ in oncohematological patients is very important, because the treatment approaches were principally modified and prognosis has been improved. We examined 57 patients with Hodgkin's lymphoma. The decrease of LQ indexes on scales of physical component of the health at the moment of examination was observed. Significant differences in LQ indexes were detected among patients with generalized stages of the disease and with extranodular lesions. Growth of majority of LQ indexes was found out during the therapy period and in the period of full clinical and hematological reconvalence.

Key words: life quality, Hodgkin's lymphoma, scale, patients.

Литература

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2007. – 576с.
2. Демина Е.А. Лимфома Ходжкина. Возможности современной терапии первичных больных // Рус. медиц. журн. – 2004. – Т. 12, №19 (219). – С. 1113.
3. Демина Е.А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2006. – 44 с.
4. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – СПб: Нева, 2002. – 320с.
5. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследования качества жизни в клинической медицине // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 96-99.
6. Cella D.F. Quality of life in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma // Oncology. – 2003. – Vol. 12, № 5. – P. 697-721.
7. Coates A. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer // J. Clin. Oncology. – 2004. – № 10. – P. 1833-1838.
8. Curbow B., Bowie J.V., Martin A.C. et al. Quality of life in cancer chemotherapy randomized trials // Quality of Life Research. – 2005. – Vol. 6. – 684 p.
9. Hayabuchi N., Jingu K., Miyoshi M. et al. Radiotherapy and chemotherapy in stage I and II non-Hodgkin's lymphomas of Waldeyer's ring // J. Jpn. Soc. Cancer Ther. – 2000. – Vol. 25. – P. 1428-1436.
10. Jerkeman M., Kaasa S., Kvaloy S. et al. Health-related quality of life, as assessed by the EORTC QLQ-C 30 (v 1.0), in patients with aggressive lymphomas treated with CHOP or MACOP-B in a multicentre randomized trial by the Nordic Lymphoma Group // Ann. Oncol. – 1998. – Vol. 9, № 4. – P. 230-238.
11. Motsch C., Begall K. Quality of life following therapy of advanced pharyngeal carcinomas- radical surgery versus radiotherapy // Quality of Life Research. – 2003. – Vol. 6. – № 7. – 692 p.
12. National Comprehensive Cancer Network Guideline for Cancer Pain. In The Complete Library of NCCN Oncology Practice Guideline. NCCN Inc. – 2000. – P. 596.
13. Osoba D. The quality of life committee of the Clinical Trials Group of the national cancer institute of Canada: organization and functions // Quality of Life Research. – 2002. – № 1. – P. 211-218.
14. Uyl-de Groot C.A., Hagnbeek A., Verdonck L.F. et al. Cost-effectiveness of ABMT in comparison with CHOP chemotherapy in patients with intermediate- and high-grade malignant non-Hodgkins lymphoma (NHL) // Bone Marrow Transplantation. – 2001. – Vol. 16. – P. 463-470.

Вопросы практического здравоохранения



© МАКСИМОВА Е. Г., БОНДАРЬ И. А.

УДК 616.379-008.64-06-008.64-005

ДЕКОМПЕНСАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА И ЧАСТОТА ПОЗДНИХ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Е. Г. Максимова, И. А. Бондарь

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И. О. Маринкин;
кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. И. А. Бондарь; ГБУЗ НСО
Государственная Новосибирская областная клиническая больница; гл. врач – И. Н. Нагорная.

Резюме. Проанализирована частота развития сосудистых осложнений в зависимости от степени компенсации сахарного диабета I типа по уровню HbA1c, гликемии натощак и после еды, общего холестерина, артериального давления. Помимо гипергликемии отмечено влияние гиперлипидемии и АД на частоту развития сосудистых осложнений у взрослых (18 лет и старше) больных с СД I типа.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, декомпенсация, частота осложнений.

Сахарный диабет (СД) является глобальной медико-социальной проблемой XXI века: количество больных превышает 200 миллионов человек, а к 2025 году достигнет 380 миллионов. Основную группу представляют больные с СД типа 2, СД I типа наблюдается в 10 – 15% случаев. В России распространенность СД I типа среди взрослых в последнее десятилетие увеличилась и достигла 213,2 - 224,5 на 100 000 населения [4].

СД приводит к нарушению всех видов обмена в организме, что способствует развитию поздних сосудистых осложнений [2; 8]. Для СД I типа характерными сосудистыми осложнениями являются микроангиопатии. Гипергликемии отводится ведущая (иницирующая) роль в развитии сосудистых осложнений СД [2]. Диабет вызывает дисбаланс жирового обмена, который проявляется повышением уровня холестерина (ХС) и триглицеридов. При I типе СД нередко повышается артериальное давление (АД) вследствие автономной нейропатии и диабетической нефропатии (ДН) [9].

Самым надежным маркером компенсации углеводного обмена при СД признан гликированный гемоглобин (HbA1c) [9]. Широкомасштабное исследование у пациентов с СД I типа (DCCT) [15] показало четкую зависимость развития сосудистых осложнений СД от уровня HbA1c. В настоящее время считается, что повышение HbA1c является предиктором развития сосудистых осложнений СД [5; 11].

В литературе обсуждаются и другие факторы риска развития сосудистых осложнений СД. M. L. Marcovecchio et al. (2009 г.) обнаружил у 20% пациентов с СД I типа увеличение показателей липидного обмена по сравнению с целевыми значениями, что повлияло на развитие осложнений. По мнению И. И. Дедова и О. М. Смирновой [15], значимыми факторами риска для ретинопатии были высокое АД, дислипидемия и гипергликемия [6]. По данным И. П. Роговой [7], развитие диабетической нефропатии в первые годы заболевания и быстрое ее прогрессирование обусловлено манифестацией СД в пубертатном периоде, автором не выявлено взаимосвязи развития ДН с полом обследуемых пациентов, длительностью СД и уровнем гликемии. K. Raile et al. [14] считают факторами риска развития нефропатии уровень HbA1c, АД, дислипидемию, продолжительность СД и мужской пол. E. S. Kilpatrick et al. [12] было показано, что пре- и постпрандиальная гликемия одинаково может влиять на развитие микрососудистых осложнений СД.

Следовательно, не все исследования подтверждают взаимосвязь только гипергликемии с развитием сосудистых осложнений при СД I типа. Данные литературы свидетельствуют, что появление микрососудистых осложнений зависит от комплекса факторов (гиперлипидемия, гипертония, возраст манифестации СД I типа). Целью данного исследования явилась оценка частоты осложнений СД I типа в зависимости от компенсации или декомпенсации углеводного и липидного обмена, уровня АД по данным регистра СД I типа районов Новосибирской области.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 954 карт регистра больных СД I типа, проживающих в сельских районах Новосибирской области. Всего было 510 мужчин (53,5%) и 444 женщины (46,5%); взрослые больные (18 лет и старше)

Максимова Елена Григорьевна – врач-эндокринолог ГБУЗ НСО Государственная Новосибирская областная клиническая больница, консультативно-диагностическая поликлиника, Областной диабетологический центр; e-mail: lemax40@yandex.ru.

Бондарь Ирина Аркадьевна – г.м.н., проф., зав. кафедрой эндокринологии НГМУ; e-mail: bondaria@oblmed.nsk.ru.

составляли 82,9% (791 человек), дети 10,3% (98 человек), подростки 6,8% (65 человек). Средний возраст пациентов с СД I типа был 31,0 год (21,0; 45,0), средняя длительность СД I типа – 8,0 лет (4,0; 15,0), средний возраст манифестации СД I типа – 31,0 год (12,0; 31,0).

Статистический анализ проводится при помощи программ Statistica 6,0 и Биостат. Проверка на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Данные с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, данные с распределением, отличным от нормального, как медиана, 25 и 75 процентиля. Для определения различий между группами использовался критерий χ^2 , достоверность различий считали при $p < 0,05$.

Показатели компенсации углеводного, липидного обмена и АД для различных возрастных групп использовались согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1]. Все пациенты были поделены на 2 группы – находящиеся в состоянии компенсации или в декомпенсации углеводного, липидного обмена и уровня АД.

Результаты и обсуждение

Средний уровень гликемии, HbA1c, холестерина и АД в различных возрастных группах представлен в табл. 1.

Показатели компенсации углеводного и липидного обмена и АД

Показатель	HbA1c, %	ГН, ммоль/л	ППГ, ммоль/л	ОХ, ммоль/л	АД сист., мм.рт.ст	АД диаст., мм.рт.ст
Возрастная группа						
0 – 6 лет	7,8 ± 2,1	5,5 ± 1,3	9,5 ± 3,1	4,2 ± 0,9	89,0 ± 14,9	58,7 ± 12,0
7 – 12 лет	8,6 ± 2,5	7,1 ± 2,9	9,9 ± 3,4	4,4 ± 1,1	97,2 ± 10,8	64,0 ± 7,7
13 – 17 лет	9,3 ± 2,8	7,2 ± 2,5	9,8 ± 3,7	4,5 ± 1,1	106,7 ± 10,1	69,2 ± 6,7
18 лет и старше	7,3 (6,6; 8,6)	7,6 (6,4; 9,3)	9,1 (7,8; 11,2)	5,0 (4,4; 5,8)	125,2 ± 16,3	79,5 ± 9,2

Выявлено, что состояние компенсации углеводного обмена среди пациентов старше 18 лет по уровню HbA1c достигнуто у 43,1% (268 из 622 чел.), по гликемии натощак (ГН) у 26,0% (206 из 791), по постпрандиальной гликемии (ППГ) у 28,7% (169 из 588), по уровню общего ХС у 31,5% (274 из 869), по уровню ТГ у 72,9% (81 из 111), по уровню АД у 81,0%. По всем трем показателям (HbA1c, ХС, АД) – 13,2% (78 чел. из 590).

Оказалось, что при увеличении HbA1c более 7,0 % у взрослых статистически значимо возрастала частота автономной нейропатии (с 31,7% до 44,1%, $\chi^2 = 9,291$, $p < 0,05$). По другим осложнениям достоверной разницы в частоте осложнений в зависимости от уровня HbA1c не выявлено (табл. 2). При повышении уровня ГН более 6,5

Таблица 2
Частота осложнений СД I типа у взрослых (18 лет и старше) в зависимости от уровня HbA1c

Осложнения	HbA1c < 7,0% n = 268 (43,1%)		HbA1c ≥ 7,0% n = 354 (56,9%)	
	абс	%	абс	%
Диабетическая ретинопатия	164	61,2	240	67,8
Автономная нейропатия	85	31,7	156	44,1*
Периферическая нейропатия	157	58,6	218	61,6
Диабетическая нефропатия	134	50,0	199	56,2

Примечание: критерий χ^2 ; * – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

ммоль/л, по сравнению с пациентами, находящимися в компенсации, статистически значимо чаще регистрировалась диабетическая ретинопатия (67,4% и 54,9% соответственно, $\chi^2 = 8,467$, $p < 0,05$). Однако, по данным Y.J. Cheng et al., уровень HbA1c лучше отражает распространенность ретинопатии, чем тощаковая гликемия [10]. При гликемии натощак более 6,5 ммоль/л по сравнению с пациентами, имевшими ГН менее 6,5 ммоль/л, увеличивалась частота макроангиопатии ног с 29,6 до 40,0% ($\chi^2 = 6,593$, $p < 0,05$). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) регистрировалось только в группе больных с уровнем ГН более 6,5 ммоль/л у 14 человек (2,4%). При повышении ППГ выше 8,0 ммоль/л частота ретинопатии составила 68,5% по сравнению с 56,2% у компенсированных пациентов ($\chi^2 = 7,453$, $p < 0,05$). По другим осложнениям статистически значимых различий в частоте осложнений в зависимости от постпрандиальной

Таблица 1

гликемии не получено.

Таким образом, анализ частоты осложнений у взрослых показал, что при декомпенсации СД по уровню HbA1c, ГН и ППГ значительно возрастает частота микрососудистых осложнений (автономной нейропатии, диабетической ретинопатии) и макрососудистых осложнений (макроангиопатии ног).

Был проведен анализ степени достижения компенсации у детей и подростков и частоты развития осложнений СД. Дети в возрастной группе 0 – 6 лет (15 чел.) по гликемии натощак были компенсированы на 100%, по постпрандиальной гликемии – 75,0% (9 из 12 чел.), по уровню HbA1c – 73,3% (11 из 15), нормальный уровень ХС был у 63,6% (7 из 11), АД менее 130/80 мм.рт.ст. было

Таблица 3

Частота осложнений СД I типа в зависимости от уровня холестерина у всех исследуемых больных

Осложнения \ Холестерин	Холестерин < 4,5 ммоль/л (n= 274)		Холестерин ≥ 4,5 ммоль/л (n= 595)	
	Абс.	%	Абс.	%
Диабетическая ретинопатия	110	40,1	387	65,0*
Автономная нейропатия	70	25,5	227	38,2*
Периферическая нейропатия	104	38,0	365	61,3*
Макроангиопатия ног	52	19,0	238	40,0*
Диабетическая нефропатия	111	40,5	311	52,3*
СДС	28	10,2	92	15,5*
Стенокардия напряжения	4	1,5	35	5,9*
Инфаркт миокарда	0	0	5	0,8
ОНМК	-	-	11	1,8

Примечание: критерий χ^2 , * – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

у 100%. В возрастной группе 7 – 12 лет (48 чел.) по ГН компенсированы 83,3% (40 из 48 чел.), по ППГ 59,5% (22 из 37), по уровню HbA1c 54,3% (25 из 46), по уровню ХС – 56,8% (21 из 37), по уровню АД – 100%. По всем показателям (HbA1c, ХС, АД) компенсированы 31,1% детей до 12 лет (19 из 61). В группе 13 – 17 лет (100 чел.) по ГН компенсированы только 55,0% подростков (55 из 100), по ППГ – 37,2% (29 из 78), по уровню HbA1c – 39,1% (36 из 92), по уровню ХС – 64,4% (56 из 87), по уровню АД – 100%. По всем показателям (HbA1c, ХС, АД) компенсированы 26,3% (21 из 80) подростков 13 – 17 лет.

В возрастной группе до 6 лет у 1 ребенка (6,7%) наблюдалась задержка физического развития и у 1 ребенка (6,7%) – периферическая полинейропатия (у девочки, болеющей СД I типа в течение 5 лет с возраста 1 года). В возрастной группе 7 – 12 лет нефропатия зафиксирована у 18,8% (9 чел.), периферическая полинейропатия – у 10,4% (5 человек), задержка физического развития – у 12,5% (6 человек) и диабетическая ретинопатия – у 8,3% (4 чел.). В целом осложнения СД в возрасте 0 – 12 лет были у 17 человек. Появление осложнений у детей зависело от длительности СД и декомпенсации углеводного обмена. В возрастной группе 13 – 17 лет при повышении уровня HbA1c выше 8,0%, по сравнению с пациентами, имеющими уровень HbA1c < 8,0%, статистически значимо увеличивалась частота диабетической нефропатии с 11,1% до 39,3% ($\chi^2 = 7,246$, $p < 0,05$). Также отмечалась увеличение частоты автономной нейропатии с 5,6% до 17,8% ($p = 0,164$). При сравнении частоты осложнений у пациентов,

имеющих декомпенсацию по гликемии натощак и по постпрандиальной гликемии, не выявлено достоверной разницы в частоте осложнений, что можно объяснить резкими колебаниями гликемии в течение суток. Частота осложнений не зависела от пола, что подтверждается данными других авторов [3]. Таким образом, декомпенсация СД по уровню HbA1c в подростковом возрасте приводит к увеличению частоты микрососудистых осложнений (диабетической нефропатии, автономной нейропатии).

У всех пациентов с СД I типа (включая детей и подростков), декомпенсированных по уровню ХС, по сравнению с пациентами, имеющими целевой показатель уровня ХС, была выше частота микрососудистых осложнений: ретинопатии (65,0 и 40,1%, $\chi^2 = 46,484$, $p < 0,05$), автономной нейропатии (38,2 и 25,5%, $\chi^2 = 12,693$, $p < 0,05$), периферической полинейропатии (61,3 и 38,0%, $\chi^2 = 40,374$, $p < 0,05$), нефропатии (52,3 и 40,5%, $\chi^2 = 9,918$, $p < 0,05$). Также возрастала частота макрососудистых осложнений: макроангиопатии ног с 19,0% до 40,0% ($\chi^2 = 36,347$, $p < 0,05$), синдрома диабетической стопы (СДС) – с 10,2% до 15,5% ($\chi^2 = 3,904$, $p < 0,05$), стенокардии напряжения с 1,5% до 5,9% ($\chi^2 = 7,559$, $p < 0,05$) (табл. 3). Таким образом, гиперхолестеринемия способствует повышению частоты как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений СД.

При повышении систолического АД выше 130 мм.рт.ст., по сравнению с пациентами, имеющими целевой уровень АД, повышалась частота ретинопатии с 50,1% до 81,4% ($\chi^2 = 57,771$, $p < 0,05$), автономной нейропатии – с 28,3% до 49,7% ($\chi^2 = 30,107$, $p < 0,05$), периферической полинейропатии – с 46,7% до 76,0%, ($\chi^2 = 49,603$,

Таблица 4

Частота осложнений СД I типа в зависимости от уровня АД

Осложнения \ АД	АД систолическое				АД диастолическое			
	≤ 130 мм.рт.ст. (n= 771)		> 130 мм.рт.ст. (n= 183)		≤ 80 мм.рт.ст. (n= 777)		> 80 мм.рт.ст. (n= 177)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диабетическая ретинопатия	386	50,1	149	81,4*	398	51,2	137	77,4*
Автономная нейропатия	218	28,3	91	49,7*	221	28,4	88	49,7*
Периферическая нейропатия	360	46,7	139	76,0*	368	47,4	131	74,0*
Макроангиопатия ног	200	25,9	107	58,5*	204	26,3	103	58,2*
Диабетическая нефропатия	326	42,3	126	68,9*	337	43,4	115	65,0*
СДС	77	10,0	48	26,2*	82	10,5	43	24,3*
Стенокардия напряжения	18	2,3	26	14,2*	22	2,8	22	12,4*
Инфаркт миокарда	3	0,4	2	1,0	3	0,4	2	1,2
ОНМК	2	0,3	12	6,6	4	0,5	10	5,6*

Примечание: критерий χ^2 , * – достоверность различий между группами, $p < 0,05$.

$p < 0,05$), макроангиопатии ног – с 25,9% до 58,5% ($\chi^2 = 70,255$, $p < 0,05$), диабетической нефропатии с – 42,3% до 68,9% ($\chi^2 = 40,819$, $p < 0,05$), СДС – с 10,0% до 26,2% ($\chi^2 = 32,857$, $p < 0,05$), стенокардии напряжения с 2,3% до 14,2% ($\chi^2 = 44,729$, $p < 0,05$) и ОНМК – с 0,3% до 6,6% ($\chi^2 = 36,331$, $p < 0,05$). Увеличение диастолического АД также влияло на частоту макро и микроангиопатий (табл. 4). Следовательно, повышение АД выше целевых значений приводит к увеличению частоты микрососудистых и макрососудистых осложнений СД.

Проведенный анализ влияния декомпенсации СД на частоту осложнений показал значительное увеличение микро- и макроангиопатий при гипергликемии, увеличении АД и гиперхолестеринемии. Организация медицинской помощи больным СД I типа должна проводиться с учетом полученных данных: частоты декомпенсации СД в различных возрастных группах и коррекции не только углеводного обмена, но и нарушений липидного обмена и АД.

Таким образом, большинство больных СД I типа, проживающих в районах Новосибирской области, имеют декомпенсацию СД. По трем показателям (HbA1c, ХС, АД) компенсированы 13,2% взрослых пациентов, 31,3% детей до 12 лет и 26,3% подростков 13 – 17 лет.

Выявлена достоверная ($p < 0,05$) взаимосвязь частоты микроангиопатий (ретинопатии, нефропатии, автономной нейропатии) с уровнем гликемии.

На развитие микро- и макрососудистых осложнений СД I типа оказывало влияние повышение уровня холестерина и артериального давления.

DECOMPENSATION OF TYPE 1 DIABETES AND FREQUENCY OF LATE VASCULAR COMPLICATIONS

E. G. Maksimova, I. A. Bondar
Novosibirsk State Medical University

Abstract. Using data on the rate Hb1c, fasting glycemia and after meal, total cholesterol and blood pressure we analyzed the frequency of vascular complications in relation with the level of type 1 diabetes compensation on. Additionally to hyperglycemia, it was noted that hyperlipidemia and blood pressure influenced vascular complications development in adult patients (18 years and older) with type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes, decompensation, frequency of complications.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, 4-е изд. – Москва, 2009. – 104 с.
2. Аметов А. С. Перспективы развития диабетологии // Терапевт. архив. – 2005. – №10. – С.5-9.

3. Андрианова Е. А., Александрова И. И., Максимова В. П. и др. Оценка степени компенсации углеводного обмена и распространенности диабетических осложнений у детей в возрасте до 14 лет в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2007. – №1. – С.24-29.

4. Дедов И. И., Сунцов Ю. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом. – М.: Медицина для Вас, 2004. – 96с.

5. Дедов И. И., Шестакова М. В. Проблема контроля качества диабетологической помощи в России по данным на январь 2007 г. // Сахарный диабет. – 2008. – №3. – С.55-57.

6. Дедов И. И., Смирнова О. М. Диабетическая ретинопатия: современные проблемы (взгляд диабетолога) // Сахарный диабет. – 2008. – №3. – С.4-7.

7. Рогова И. П. Влияние клинико – биохимических, генетических, гемостатических факторов на развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 1 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 22с.

8. Сунцов Ю. И., Дедов И. И., Шестакова М. В. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки качества лечебной помощи больным. – М., 2008. – 66 с.

9. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1072 с.

10. Cheng Y. J., Gregg E. W., Geiss L. S. et al. Association of A1C and Fasting Plasma Glucose Levels With Diabetic Retinopathy Prevalence in the U.S. Population. Implications for diabetes diagnostic thresholds // Diabetes Care. – 2009. – Vol.32. – P.2027-2032.

11. Cohen R. M., Smith E. P. Frequency of HbA1c discordance in estimating blood glucose control // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2008. – Vol.11. – P.512-517.

12. Kilpatrick E. S., Rigby A. S., Atkin S. L. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2006. – Vol.29. – P.1486-1490.

13. Marcovecchio M. L., Neil Dalton R., Toby Prevost A. et al. Prevalence of abnormal lipid profiles and the relationship with the development of microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2009. – Vol.32. – P.658-663.

14. Raile K., Galler A., Hofer S. et al. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. Effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex // Diabetes Care. – 2007. – Vol.30. – P.2523-2528.

15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // New. Engl. J. Medicine. – 1993. – Vol.329. – P.977-986.

© МЕДВЕДЕВА О.В., ОСИПЕНКО М.Ф., ЖУК Е.А.

УДК 616.379-008.64-06:616.3-008.13

СИНДРОМ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ДИСПЕПСИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

О.В. Медведева, М.Ф. Осипенко, Е.А. Жук

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. М.Ф. Осипенко; МСЧ ГУВД по НСО, начальник – Е.М. Косованов.

Резюме. Изучена структура синдрома диспепсии у больных сахарным диабетом типа 2. Диспепсические симптомы у больных без органической патологии пищеварительного тракта значительно ассоциируются с параметрами компенсации углеводного обмена, диабетическими осложнениями. Хеликобактерная инфекция чаще диагностируется у больных сахарным диабетом, коррелирует с худшими показателями углеводного обмена, диабетическими осложнениями и выраженностью диспепсических симптомов. Качество жизни больных сахарным диабетом с неорганической диспепсией по всем шкалам хуже, чем у пациентов без диспепсии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, синдром диспепсии, *Helicobacter pylori*, качество жизни.

Частота гастроэнтерологических жалоб в общей популяции составляет 5-70%, среди больных сахарным диабетом (СД) типа 2 – 67% [4,7]. При этом чаще наблюдаются симптомы патологии верхних отделов пищеварительного тракта. В то же время исследование причин, особенностей синдрома диспепсии у пациентов с СД малочисленны и фрагментарны.

Цель настоящей работы: изучить структуру и проявления синдрома неорганической диспепсии у больных СД, роль *Helicobacter pylori* (НР) инфицированности, компенсации углеводного обмена, диабетических осложнений и психологического статуса в формировании диспепсических симптомов.

Материалы и методы

В исследование включены 107 больных СД типа 2, наблюдающиеся в МСЧ ГУВД по НСО. Больные разделены на 3 группы. Основную группу (n = 44), составили пациенты с СД и синдромом неорганической диспепсии, и 2 группы сравнения. В одну из них (n = 31) вошли больные СД без синдрома диспепсии, в другую (n = 32) – пациенты с органическим вариантом диспепсии. Во всех группах преобладали мужчины (68,5%).

Критерием включения было наличие у пациентов СД типа 2, который был верифицирован в соответствии с рекомендациями ВОЗ методом неоднократного измерения уровня гликемии. Больных тестировали с помощью анкеты на наличие симптомов диспепсии (боль, вздутие, переполнение, дискомфорт в эпигастрии, раннюю насыщаемость, тошноту). Диспепсический синдром диагностировали, если симптом/симптомы отмечались на протяжении последних 3 месяцев

при общей продолжительности не менее 6 месяцев.

Критериями исключения были состояния и заболевания в стадиях, требующих неотложного вмешательства, нарушения когнитивной функции, а также, так называемые, «симптомы тревоги» (лихорадка, необъяснимое похудание, желудочно-кишечное кровотечение и др.).

Всем пациентам проведено общеклиническое и лабораторное обследование, изучение гликемического профиля, уровня гликированного гемоглобина А1с (HbA1c), клинический, биохимический и инструментальный скрининг диабетических осложнений. При абдоминальном ультразвуковом исследовании и эзофагофиброгастродуоденоскопии (ЭФГДС) выявляли органические причины синдрома диспепсии. У всех пациентов при ЭФГДС забирали материал для цитологического исследования на НР.

Психологический статус оценивали по уровню общей тревожности при помощи опросника Спилбергера – Ханина. Для оценки качества жизни (КЖ) использовали опросник SF – 36. Показатели вегетативной дисфункции изучали с помощью опросника Вейна.

Статистическая обработка проведена с применением пакетов программы SPSS, v.13,0 и включала создание базы данных, проверку качества подготовки информации, характера распределения признака и статистический анализ. Рассчитывали средние значения (M) и среднеквадратическое отклонение (m), результаты представлялись в виде $M \pm m$. Отношение шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ) рассчитывали по таблицам сопряженности. Относительное количество случаев в группах сравнивали методом хи-квадрата. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента Пирсона. Результаты рассматривались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Структура синдрома диспепсии у больных с неорганической и органической диспепсией продемонстрирована на рис. 1.

Осипенко Марина Федоровна – г.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета НГМУ; e-mail ngma@bk.ru.

Медведева Олеся Викторовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета НГМУ; врач-ординатор терапевтического стационара МСЧ ГУВД по НСО г. Новосибирск; e-mail lesenok_805@mail.ru.

Жук Елена Альбертовна – г.м.н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета НГМУ г. Новосибирск; e-mail ezhuk@mail.ru

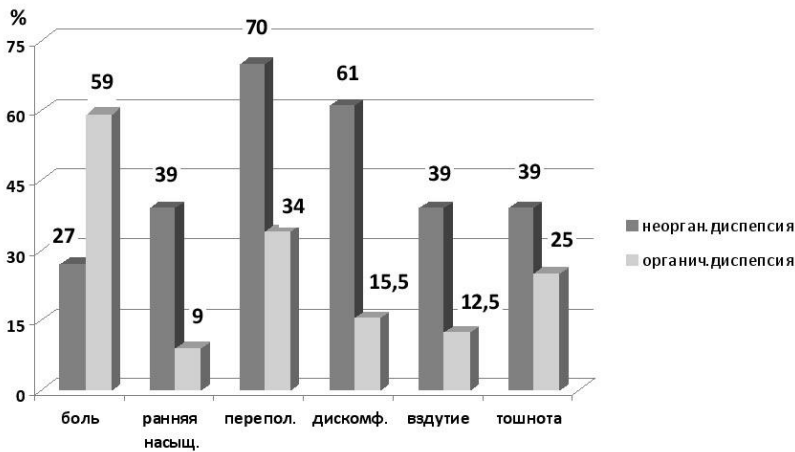


Рис. 1 Структура синдрома диспепсии в основной и группе сравнения.

Как видно из рис. 1, самыми частыми симптомами у больных СД с неорганической диспепсией были чувство переполнения и дискомфорта в эпигастрии, реже наблюдались ранняя насыщаемость, вздутие и тошнота, очень редко – боль. В группе сравнения преобладали боль, чувство переполнения в эпигастрии, тошнота, редко наблюдались дискомфорт, вздутие и ранняя насыщаемость. Таким образом, для больных СД типа 2 с неорганической диспепсией характерна симптоматика дискинетического варианта, у пациентов с органической патологией пищеварительного тракта диспепсия носит характер язвенноподобного варианта.

Обследование пациентов по данным литературы выявляет распространенность быстрой насыщаемости, чувства переполнения, тошноты и рвоты, которые ассоциируются с продолжительностью СД типа 2 [10]. 68% пациентов с СД типа 2 отмечают раннюю насыщаемость и переполнение, 41% – тошноту [7].

Для изучения взаимосвязи диспепсических симптомов с разными факторами (возраст, пол, длительность СД, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, показатели гликемии, диабетические осложнения, НР инфицированность, уровень тревожности, КЖ, вегетативная дисфункция) мы воспользовались в основной группе методом бинарной логистической регрессии.

Установлено, что симптом переполнения ассоциировался с наличием у пациента ИБС (ОШ 9,1, 95% ДИ 3,1-26,7, $p=0,001$), диабетической нейропатии (ОШ 3,3, 95% ДИ 1,2-8,7, $p=0,015$), диабетической ретинопатии (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,0-7,4, $p=0,03$), уровнем HbA1c (ОШ 1,69, 95% ДИ 1,0-2,60, $p=0,02$), постпрандиальной гликемией (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,0-1,52, $p=0,03$), вегетативной дисфункцией (ОШ = 1,09, 95% ДИ 1,003-1,19, $p=0,04$), общей тревожностью (ОШ = 1,07, 95% ДИ 1,0-1,13, $p=0,02$) и КЖ (ОШ для разных шкал КЖ 0,94-0,97 при $p=0,002-0,01$).

Ощущение дискомфорта в эпигастрии чаще наблюдалось при длительном течении заболевания (ОШ = 1,12, ДИ 1,0-1,23, $p=0,01$), наличии у пациента диабетической нейропатии (ОШ 4,7, 95% ДИ 1,68-13,4, $p=0,03$), диабетической ретинопатии (ОШ 3,36, 95% ДИ 1,25-9,0, $p=0,016$), ИБС (ОШ 3,3,

95% ДИ 1,2-8,9, $p=0,01$), НР инфицированности (ОШ 3,18, 95% ДИ 1,18-8,5, $p=0,02$).

Чувство дискомфорта ассоциировалось с уровнем HbA1c (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,38-4,1, $p=0,002$), базальной гликемией (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,0-2,2, $p=0,024$) и постпрандиальной гликемией (ОШ 1,4, 95% ДИ, $p=0,003$), а также с худшим КЖ (ОШ 0,96-0,97 для разных шкал при $p=0,003-0,02$).

Шанс появления тошноты в 6,3 раза был выше при наличии у больного диабетической ретинопатии (95% ДИ 1,9-20,7, $p=0,002$) и ассоциировался с худшими показателями КЖ (ОШ 0,94-0,98 для разных шкал при $p=0,002-0,015$). Шанс возникновения ранней насыщаемости ассоциировался с общей тревожностью пациентов (ОШ = 1,09, 95% ДИ 1,01-1,16, $p=0,013$) и низким КЖ (ОШ для разных шкал КЖ 0,94-0,98 при $p=0,006-0,04$). Ощущение вздутия и боли в эпигастрии ассоциировались только с худшими показателями КЖ (ОШ 0,94-0,98 для разных шкал при $p=0,009-0,01$). Тошнота в 6,63 раза чаще диагностировалась при наличии диабетической ретинопатии (ОШ 6,63, 95% ДИ 1,9-20,7, $p=0,02$).

При сравнении у пациентов основной группы были продемонстрированы более высокие показатели постпрандиальной гликемии ($9,47 \pm 3,0$ и $8,3 \pm 1,5$ ммоль/л, $p=0,05$) и уровня HbA1c ($7,5 \pm 1,3$ и $7,0 \pm 0,79\%$, $p=0,03$), чем в группе сравнения без симптомов диспепсии. В основной группе было больше пациентов с диабетическими осложнениями относительно группы сравнения (ретинопатия наблюдалась у 50% и 19% больных, $p=0,006$, нейропатия у 64% и 32%, $p=0,007$).

Гипергликемия способствует нарушению сенсорной функции пищеварительного тракта, замедлению желудочного опорожнения и появлению диспепсических симптомов [8]. В то же время, нарушенное опорожнение желудка сопровождается замедленным всасыванием пищи и медикаментов и может способствовать затруднению достижения компенсации углеводного обмена [2]. Гастроэнтерологическая форма автономной нейропатии упоминается у пациентов с СД в генезе синдрома диспепсии. При этом известно, что автономная нейропатия легче формируется на фоне гипергликемического синдрома [12].

В возникновении диспепсических жалоб у больных СД обсуждается роль НР инфекции. В нашем исследовании пациенты основной группы чаще были НР инфицированными (58% против 27% больных группы сравнения, $p=0,007$). Шанс появления чувства дискомфорта в эпигастриальной области был в 3,18 раз выше при наличии у пациентов НР инфицированности.

НР, участвуя в формировании диспепсии, вызывая нарушение моторики желудка, повышает висцеральную чувствительность, а также вызывает высвобождение цитокинов и увеличивает проницаемость слизистой оболочки желудка в результате воспаления [1].

Таблица 1

Шкалы КЖ у больных основной и группы сравнения (M±m)

Шкалы КЖ	Больные основной группы	Больные группы сравнения	p
Шкала физического функционирования, баллы	61,5 ± 24,5	75,3 ± 20,1	0,012*
Шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, баллы	23,8 ± 33,6	43,5 ± 43,2	0,03*
Шкала интенсивности боли, баллы	41,2 ± 18,5	65 ± 25,2	0,001*
Шкала общего состояния здоровья, баллы	37,1 ± 15,9	45,1 ± 12,9	0,023*
Шкала жизненной активности, баллы	44,3 ± 16,9	56,4 ± 14,4	0,002*
Шкала социального функционирования, баллы	62,4 ± 22,2	74,0 ± 21,4	0,027*
Шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, баллы	65,1 ± 41,3	74,1 ± 36,2	0,33
Шкала психического здоровья, баллы	58,1 ± 13,4	66,4 ± 13,7	0,011*

Примечание: * - статистически достоверные различия.

Методом регрессионного анализа установлена ассоциация НР инфекции с диабетическими осложнениями, которые прогрессируют с нарастанием продолжительности болезни. Шансы выявления НР у пациентов основной группы были в 3,18 раз выше при наличии диабетической ретинопатии, в 1,94 раза выше при наличии диабетической нефропатии и в 1,88 раза выше при наличии диабетической нейропатии.

Не исключено, что микроангиопатия слизистой желудка создает благоприятные условия для колонизации НР [3]. По мнению М. Persico с соавт., пациенты с СД, осложненным диабетической нейропатией, имеют более высокий риск НР инфицирования (74%), чем пациенты без нейропатии (26%), $p < 0,01$ [4]. Исследования и N.E. Gulcelik с соавт. показали большую частоту НР инфицированности у пациентов с СД и корреляцию НР с диспепсическими симптомами (60,3%

больных СД были НР инфицированными) [5]. В то же время N. Guvener с соавт. не выявили зависимости между НР инфицированностью и автономной нейропатией [6].

Используя регрессионный анализ, мы выявили ассоциацию НР инфицированности с показателями углеводного обмена: уровнем базальной и постпрандиальной гликемии, HbA1c. У пациентов основной группы с НР был

хуже контроль углеводного обмена, чем у больных без НР (HbA1c $7,69 \pm 1,4\%$ и $7,2 \pm 0,8\%$, $p = 0,02$). Риск появления симптомов переполнения и дискомфорта в эпигастрии у НР инфицированных больных был в 1,8 раза выше при декомпенсации углеводного обмена (95% ДИ 1,04-3,07, $p = 0,03$). Эти данные совпадают с результатами H.G. Peach и N.E. Barnett, которые обнаружили зависимость между наличием НР и повышенным уровнем базальной гликемии у больных СД типа 2 [9]. Кроме гипергликемии в литературе обсуждается роль возраста больных, женского пола, вредных привычек [3,13].

Следовательно, у пациентов с длительно текущим, плохо компенсированным, осложненным СД чаще выявлялась НР обсемененность преимущественно слизистой антрального отдела желудка.

Таблица 2

Корреляции шкал КЖ с разными факторами

Факторы	Шкалы КЖ							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Диспепсический синдром	$r = -0,287^*$ $p = 0,012$	$r = -0,0251^*$ $p = 0,03$	$r = -0,453^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,262$ $p = 0,023$	$r = -0,355^{**}$ $p = 0,002$	$r = -0,255^*$ $p = 0,027$		$r = -0,292^*$ $p = 0,011$
Женский пол	$r = 0,397^{**}$ $p = 0,0001$		$r = 0,241^*$ $p = 0,038$	$r = 0,303^{**}$ $p = 0,008$	$r = 0,428^{**}$ $p = 0,000$	$r = 0,282^*$ $p = 0,014$	$r = 0,327^{**}$ $p = 0,004$	$r = 0,349^{**}$ $p = 0,002$
Возраст	$r = -0,511^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,435^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,435^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,289^*$ $p = 0,012$	$r = -0,446^{**}$ $p = 0,000$	$r = -0,355^{**}$ $p = 0,002$	$r = -0,345^{**}$ $p = 0,002$	
Длительность СД	$r = -0,233^*$ $p = 0,044$	$r = -0,293^*$ $p = 0,011$	$r = -0,262^*$ $p = 0,023$	$r = -0,316^{**}$ $p = 0,006$	$r = -0,246^*$ $p = 0,033$			
Диабетическая ретинопатия			$r = -0,300^{**}$ $p = 0,009$	$r = -0,316^{**}$ $p = 0,006$				
Диабетическая нефропатия			$r = -0,286^*$ $p = 0,013$	$r = -0,271^*$ $p = 0,019$				
Диабетическая нейропатия			$r = -0,360^{**}$ $p = 0,002$	$r = -0,319^{**}$ $p = 0,005$	$r = -0,292^*$ $p = 0,011$			
Общая тревожность	$r = -0,643^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,382^{**}$ $p = 0,001$	$r = -0,562^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,603^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,678^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,488^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,433^{**}$ $p = 0,0001$	$r = -0,749^{**}$ $p = 0,0001$
Вегетативная дисфункция	$r = -0,278^*$ $p = 0,016$	$r = -0,288^*$ $p = 0,012$	$r = -0,388^{**}$ $p = 0,001$	$r = -0,403^{**}$ $p = 0,001$	$r = -0,320^{**}$ $p = 0,005$	$r = -0,335^{**}$ $p = 0,003$	$r = -0,258^*$ $p = 0,025$	$r = -0,357^{**}$ $p = 0,002$

Примечание: 1 - шкала физического функционирования, 2 - шкала ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, 3 - шкала интенсивности боли. 4 - шкала общего состояния здоровья, 5 - шкала жизненной активности, 6 - шкала социального функционирования, 7 - шкала ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, 8 - шкала психического здоровья; * - корреляция слабая, ** - корреляция умеренная; p - значимость различий (указаны только статистически достоверные корреляции признаков).

Показатель общей тревожности был несколько выше в основной группе, чем в группе без диспепсических симптомов (30,4 + 7,9 и 26,6 + 9 баллов, $p=0,05$). В основной группе была выше вегетативная дисфункция (43,9 + 8,4 и 38,9 + 8,8 балла, $p=0,015$). В табл. 1 представлены результаты изучения КЖ у пациентов основной группы и больных СД типа 2 без синдрома диспепсии (группа сравнения).

Как видно из таблицы, при максимальном уровне в 100 баллов, КЖ у больных СД типа 2 по всем шкалам ухудшается при наличии синдрома диспепсии. Наибольшее снижение КЖ зафиксировано по шкалам, характеризующим физическое здоровье.

КЖ больных в основной группе определялось не только наличием диспепсических проявлений. Показатели разных шкал коррелировали с женским полом, возрастом, длительностью СД, диабетическими осложнениями, общей тревожностью, вегетативной дисфункцией (табл. 2).

По данным S.L. Talley с соавт., повышенная тревожность, невротизация чаще выявлялись у пациентов с СД и синдромом диспепсии [11]. В работе A. Zetina-Lopez и соавт. диспепсические симптомы у пациентов СД типа 2 ассоциировались с более низкими параметрами физического здоровья [14].

Таким образом, структура синдрома диспепсии у больных СД типа 2 различается у пациентов с неорганической и органической диспепсией. Для больных с неорганической диспепсией характерна симптоматика дискинетического варианта, у пациентов с органической патологией пищеварительного тракта диспепсия носит характер язвенно-подобного варианта.

Симптомы неорганического диспепсического синдрома ассоциируются с гипергликемией, диабетическими осложнениями, продолжительным стажем СД, НР инфицированностью и не связаны с полом, возрастом, индексом массы тела. Уровень тревожности, вегетативная дисфункция выше, а КЖ хуже при наличии неорганической диспепсии.

Частота НР инфицированности у больных СД с синдромом неорганической диспепсии выше, чем у пациентов без диспепсии. Выявлены ассоциации между НР инфицированностью и компенсацией углеводного обмена, диабетическими осложнениями. Это лишний раз подчеркивает необходимость тщательного контроля гликемии для профилактики формирования симптоматики неорганического диспепсического синдрома.

КЖ больных с неорганической диспепсией хуже, чем у пациентов без диспепсии. Наибольшее снижение КЖ зафиксировано по шкалам, характеризующим физическое здоровье. Показатели разных шкал коррелируют не только с симптомами диспепсии, но с женским полом, возрастом, длительностью СД, диабетическими осложнениями, общей тревожностью, вегетативной.

NON ORGANIC DYSPEPSIA SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

O.V. Medvedeva, M.F. Osipenko, E.A. Zhuk
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We studied the structure of dyspepsia syndrome in patients with type 2 diabetes. Dyspepsia syndrome is significantly associated with the compensation metabolism parameters and diabetes complications in patients without organic pathology of alimentary tract. Helicobacter infection is more frequent detected in patients with diabetes and correlated with worth indexes of sugar metabolism, diabetes complications and expression of dyspepsia symptoms. The life quality of the patients with diabetes with non organic dyspepsia is lower than in patients without dyspepsia.

Key words: type 2 diabetes, dyspepsia syndrome, compensation of sugar metabolism, diabetes complication, Helicobacter pylori, life quality.

Литература

1. Решетников О.В. Helicobacter pylori и неязвенная диспепсия // Клинич. медицина. — 2002. — № 2. — С. 19-23.
2. Abid S., Rizvi A., Jahan F. et al. Poor glycaemic control is the major factor associated with increased frequency of gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus // J. Pak. Med. Assoc. — 2007. — Vol. 57, № 7. — P. 345-349.
3. Ciortescu I., Sfarti C., Stan M. et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2009. — Vol. 113, № 4. — P. 1048-1055.
4. Demir M., Gokturk H.S., Ozturk N.A. et al. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complication // Dig. Dis. Sci. — 2008. — Vol. 53, № 10. — P. 2646-2649.
5. Gulcelik N.E., Kaya E., Demirbas B. et al. Helicobacter pylori prevalence in diabetic patients and its relationship with dyspepsia and autonomic neuropathy // J. Endocrinol. Invest. — 2005. — Vol. 28, № 3. — P. 214-217.
6. Guvener N., Stanciu O.G., Trifan A. et al. Helicobacter pylori infection in patients with diabetes mellitus // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. — 2003. — Vol. 107, № 2. — P. 59-65.
7. Oh J.H., Choi M.G., Kang M.I. et al. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus // Korean. J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 24, № 4. — P. 309-317.
8. Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G. Gastroparesis and functional dyspepsia: excerpts from the AGA/ANMS meeting // Neurogastroenterol. Motil. — 2010. — Vol. 22, № 2. — P. 113-133.
9. Peach H.G., Barnett N.E. Helicobacter pylori infection and fasting plasma glucose concentration // J. Clin. Pathol. — 2001. — Vol. 54, № 6. — P. 466-469.
10. Quan C., Talley N.J., Jones M.P. et al. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a

longitudinal population study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 20, № 9. – P.888-897.

11. Talley N.J., Bytzer P., Hammer J. et al. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, № 4. – P. 1033-1038.

12. Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults // Clin. Geriatr. Med. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 407-435.

13. Xia H.H., Talley N.J., Kam E.P. et al. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with upper gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96, № 4. – P. 1039-1046.

14. Zetina-Lopez A., Custodio-Vazquez A., Hinojosa C. et al. Impact of gastrointestinal symptoms on health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus // Rev. Invest. Clin. – 2003. – Vol. 55, № 6. – P. 594-599.

© ПОПОВА Н.В., КУДЕЛЯ Л.М., БОНДАРЬ И.А.

УДК 616.248:616.441-008.64-06-07

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.В.Попова, Л.М. Куделя, И.А.Бондарь

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О.Маринкин; кафедра внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Н.Л. Тов; кафедра эндокринологии, зав. – д.м.н., проф. И.А.Бондарь.

Резюме. В статье представлено исследование клинического течения, функции внешнего дыхания, содержание циркулирующих иммунных комплексов и общего иммуноглобулина E у больных бронхиальной астмой в сочетании с первичным гипотиреозом и без гипотиреоза. Отмечены особенности течения бронхиальной астмы при сочетанной патологии: увеличение частоты дневных и ночных приступов удушья, скудность мокроты, частое выявление атрофического эндобронхита, менее выраженные нарушения бронхиальной проходимости, наличие у больных аллергического компонента в развитии бронхиальной астмы на фоне гипотиреоза.

Ключевые слова: бронхиальная астма, первичный гипотиреоз, функция внешнего дыхания, атрофический эндобронхит, глюкокортикостероиды.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей, основным патогенетическим механизмом которого является гиперреактивность бронхов, обусловленная воспалением, а основным клиническим проявлением – приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов [1, 2]. Бронхиальная астма изучена достаточно разносторонне, но по сей день остаётся мало раскрытым вопрос о сочетании БА с заболеваниями щитовидной железы. Во многих литературных источниках отмечено атипичное, более тяжёлое течение БА на фоне диффузного токсического зоба, узлового зоба, гипотиреоза [3,8]. Так, сдавление дыхательных путей увеличенной щитовидной железой, особенно при загрудинной локализации, вызывает раздражение ветвей вагуса с последующим бронхоспазмом, приводящим к механико-рефлекторному нарушению дыхания. У больных с большим зобом и БА отмечены тяжёлые приступы удушья [3]. При декомпенсированном гипотиреозе выявлено снижение жизненной ёмкости лёгких, нарушение центральной регуляции дыхания за счёт снижения потребности организма в кислороде и изменения уровня нейротрансмиттеров, таких как серотонин [4], гистамин [9]

в участках мозга, вовлеченных в контроль дыхания. Влияние гипотиреоза с тяжёлыми клиническими проявлениями на функцию внешнего дыхания определяется сочетанием нарушения проходимости верхних дыхательных путей со снижением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. При гипофункции щитовидной железы обнаружены отложения в соединительной ткани бронхов муцина и гликозаминогликанов, обладающих гидрофильными свойствами [4], отмечена мышечная дискоординация, центральные регуляторные нарушения, альвеолярная гиповентиляция, гипоксия и гиперкапния [3].

БА часто сочетается с аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунный тиреоидит с исходом в гипотиреоз, что наблюдается у части больных БА эндогенного и экзогенного характера при длительности заболевания более полутора лет и при наличии наследственной предрасположенности к аллергии [8]. На фоне нарушений функциональных состояний щитовидной железы происходит стимуляция или угнетение иммунной системы [5,6,7].

Таким образом, имеющиеся данные позволяют отметить влияние гипотиреоза на течение БА. Однако остаются неизученными клинические особенности БА, изменения функции внешнего дыхания (ФВД), иммунный статус и лечение БА у больных с гипотиреозом.

Целью нашего исследования было сравнительное изучение особенностей клинического течения БА, функций вне-

Попова Надежда Валерьевна – очный аспирант кафедры внутренних болезней лечебного факультета НГМУ; e-mail: nadezda@bk.ru.

Куделя Любовь Михайловна – г.м.н., проф. кафедры внутренних болезней лечебного факультета НГМУ; e-mail: oxu80@mail.ru.

Бондарь Ирина Аркадьевна – г.м.н., проф. зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета НГМУ; тел. 8(383)3159921.

шнего дыхания, содержание циркулирующих иммунных комплексов и общего иммуноглобулина Е у больных БА в сочетании с первичным компенсированным гипотиреозом по сравнению с больными БА без заболеваний щитовидной железы.

Материалы и методы

Обследованы 40 больных БА, которые были разделены на две группы: 1-ю группу составили больные БА с гипотиреозом, 2-ю группу — больные с изолированной БА. В 1-ю группу входили 20 женщин с БА в возрасте от 39 до 71 года, средний возраст — 57 ± 16 лет. У больных этой группы был диагностирован первичный компенсированный гипотиреоз, уровень тиреотропного гормона был до 4 мЕД/мл и объём щитовидной железы не превышал 2-6 см³ при норме до 18 см³. У всех больных 1-й группы был поставлен диагноз эндогенной неконтролируемой БА, из них у 10 больных имелся смешанный (экзогенный и эндогенный) вариант БА. У 10 пациентов БА была средней степени тяжести, у остальных 10 больных — тяжёлое течение. Во 2-ю группу (группу сравнения) входили 20 больных с изолированной БА в возрасте от 41 до 75 лет, средний возраст — 54 ± 8 лет, из них 3 мужчин и 17 женщин. У всех больных этой группы также был поставлен диагноз эндогенной неконтролируемой БА, из них у 5 больных имелся смешанный вариант БА. Все пациенты находились на лечении в пульмонологическом отделении Новосибирской областной клинической больницы. В исследование не включались пациенты с другими сопутствующими заболеваниями, а также пациенты, имевшие стаж курения на момент исследования или в предшествующий период жизни ≥ 10 пачка/лет.

Все больные получали базисную терапию БА, в которую входили ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), бронхолитики пролонгированного и короткого действия, муколитические препараты; при необходимости включалась терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС). В 1-й группе пациенты принимали тиреотропные препараты (L-тироксин) по показаниям и в необходимой дозировке.

Клиническую картину оценивали по изменению суммарного значения субъективных критериев, для чего была разработана балльная шкала оценки клинических показателей (табл. 1). Оценивалась выраженность одышки,

наличие дневных и ночных приступов удушья; наличие кашля, мокроты и её характер, а также охриплость голоса. Функциональное исследование внешнего дыхания было выполнено на установке Masterlab фирмы «Erich Jaeger» (Германия). В исследовании оценивали жизненную ёмкость лёгких (IVC), объём форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1) и тест Тиффно (FEV1/IVC). Для оценки обратимости бронхообструкции всем больным проводилась проба с бронхолитическим препаратом (беротеком). Для определения интенсивности воспалительных изменений бронхов проведено бронхологическое исследование фибробронхоскопом фирмы «Olympus». Для определения иммунного статуса определялось количественное содержание общего иммуноглобулина Е (IgE) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) сыворотки крови. Содержание общего IgE сыворотки крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы «Labodia-Xema» и результаты выражали в международных единицах на миллилитр, за норму принимали не более 100 МЕ/л. Содержание ЦИК определяли на спектрофотометре СФ-26 с лампой накаливания, длиной волны 450 нм, за норму принимали 48-50 условных единиц (у.е.) оптической плотности в 100 мл сыворотки крови.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel, BIostat. Для определения достоверности различий вычисляли t-критерий Стьюдента, при парных измерениях использовали разностный метод и критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы больных статистически значимо не различались по возрасту и продолжительности заболевания. При сборе анамнеза обнаружено, что во 2-й группе у 10 человек (в 50% случаев) наблюдались частые обострения БА (2-3 раза в год), тогда как в 1-й группе частые обострения БА были только у 4 пациентов (в 20% случаев, $\chi^2 = 1,15$, $p = 0,282$). У больных без гипотиреоза отмечены частые респираторные инфекции более чаще (у 14 пациентов, что составило 70% случаев), а у больных с гипотиреозом частые респираторные инфекции были только у 3 больных (в 15% случаев, $\chi^2 = 3,931$, $p = 0,047$). На момент обследования частота и выраженность дневных и ночных приступов удушья, а также количество использования β_2 — агонистов короткого действия были достоверно выше в

Таблица 1

Балльная шкала оценки некоторых клинических признаков бронхиальной астмы у наблюдаемых больных

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Одышка	нет одышки	при значительной физической нагрузке	при обычной физической нагрузке	одышка в покое
Наличие кашля	нет кашля	редкий кашель	приступообразный	постоянный
Наличие мокроты	нет мокроты	скудное количество (до 50 мл/сутки)	умеренное количество (50-100 мл/сутки)	обильное количество (более 100 мл/сутки)
Характер мокроты	нет мокроты	слизистый характер	слизисто-гнойный характер	гнойный характер
Дневные приступы удушья	нет приступов	1-3 приступа	4-6 приступа	более 6 приступов
Ночные приступы удушья	нет приступов	1 приступ	2 приступа	более 2 приступов
Охриплость голоса	нет охриплости	периодическая охриплость	постоянная охриплость	полная потеря голоса

1-й группе (табл.2). Больные этой группы имели постоянный малопродуктивный кашель со слизисто-гнойным характером мокроты (количество мокроты до 50 мл/сутки). Напротив, у больных БА без гипотиреоза был продуктивный кашель с мокротой преимущественно слизистого характера (количество мокроты более 100 мл/сутки). В 1-й группе у 15 больных (в 75% случаев) имела слабость ($\chi^2=0,011$, $p=0,917$), у 14 больных (в 70% случаев) отмечен тремор рук и тела ($\chi^2=9$, $p=0,003$) и у 10 больных (в 50% случаев) – резковыраженная потливость ($\chi^2=6,38$, $p=0,012$). Во 2-й группе тремора рук и тела, резковыраженной потливости у больных не было, слабость же отмечена у 16 пациентов (в 80% случаев). В 1-й группе у большинства больных отмечалась постоянная охриплость голоса, в то время как в группе сравнения охриплость голоса появлялась во время интенсивного лечения ИГКС через небулайзер. Таким образом, наличие более частой охриплости голоса у больных БА с сочетанной патологией можно объяснить не только использованием ИГКС, но и изменениями голосовых связок, обусловленных гипотиреозом.

Таблица 2

Основные клинические симптомы бронхиальной астмы

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
Одышка	2±0,13	2,13±0,14
Кашель	1,95±0,19	1,5±0,220
Наличие мокроты	1,47±0,21	1,73±0,18
Характер мокроты	2,26±0,23*	1,41±0,14*
Дневные приступы удушья	2±0,22*	0,91±0,45*
Ночные приступы удушья	2,25±0,21*	0,89±0,56*
Охриплость голоса	1,93±0,21	1,5±0,16
Использование β_2 -агонистов короткого действия	4±0,56 раз/сутки*	2±0,18 раз/сутки*

Примечание: * – различия между группами, $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

Исследование ФВД показало, что у больных 1-й группы нарушения функциональной способности лёгких выражены в меньшей степени, чем у больных 2-й группы. Так, у 9 больных (в 45% случаев) 1-й группы отмечено нарушение ФВД по обструктивному типу, в остальных случаях нарушений ФВД не было. В группе без сочетанной патологии обструктивные нарушения наблюдались значительно чаще (у 16 пациентов, что составило 80% случаев), ($\chi^2=0,719$, $p=0,396$). При этом средние показатели FEV1, IVC и теста Тиффно были выше у больных 1-й группы, по сравнению со 2-й группой (табл.3). Положительной проба с бронхолитическим препаратом с приростом показателей ФВД более 15% отмечена у 4 больных (45% случаев) в 1-й группе и у 10 больных (80% случаев) во 2-й группе ($\chi^2=1,15$, $p=0,282$). Следовательно, по результатам исследования ФВД больных обеих групп, выявлены более выраженные обструктивные нарушения у пациентов без сочетанной патологии щитовидной железы.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
FEV1,%	61,79±5,82*	53,45±5,22
FEV1/IVC,%	66,26±5,66	71,65±2,87

Примечание: * – различия между группами, $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; FEV1- форсированный выдох в первую секунду, FEV1/IVC- тест Тиффно, IVC- жизненная емкость легких.

Оценив результаты фибробронхоскопии, можно отметить, что статистически достоверно у 15 больных (в 75% случаев) 1-й группы имелся диффузный деформирующий атрофический эндобронхит, у остальных 5 больных (25% случаев) диагностирован 2-сторонний диффузный катаральный умеренно выраженный эндобронхит, тогда как во 2-й группе атрофический эндобронхит был лишь у 3 больных (15% случаев, $\chi^2=4,45$, $p=0,035$), а у остальных 17 пациентов был выявлен катаральный эндобронхит (85% случаев, $\chi^2=3,32$, $p=0,068$).

При исследовании уровня ЦИК и общего IgE в сыворотке крови установлено, что уровень ЦИК у больных обеих групп не выходил за пределы нормы, а уровень общего IgE был выше у пациентов 2-й группы, однако результаты не были статистически достоверными (табл.4).

Таблица 4

Содержание циркулирующих иммунных комплексов и общего иммуноглобулина E в сыворотке крови

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=20)
ЦИК, у.е. (N<50)	21,91±2,63*	11,4±1,79*
Ig E, ME/ml (N<100)	201,69±61,24	339±64,9

Примечание: * – различия между группами, $p < 0,05$ по критерию Стьюдента; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы, Ig E- иммуноглобулин E.

В лечении исследуемых больных в период обострения и в период ремиссии БА, отмечены особенности и различия при использовании СГКС. Так, в 1-й группе СГКС использовались у 12 больных (в 60% случаев), а во 2-й группе – у 7 больных (в 35% случаев, $\chi^2=0,447$, $p=0,504$). Однако в группе больных БА с гипотиреозом у 10 пациентов были короткие курсы (10-14 дней) лечения (в 50% случаев), а у 2 больных (в 10% случаев) – постоянная гормонотерапия с суточной дозой преднизолона 15-20 мг. Во 2-й группе короткие курсы лечения СГКС наблюдались у 1 человека (в 5% случаев, $\chi^2=4,392$, $p=0,03$), а постоянный приём СГКС был у 6 больных (в 20% случаев, $\chi^2=0,822$, $p=0,364$) с суточной дозой преднизолона 15-20 мг у 5 больных и 30 мг у 1 больного. Следовательно, при сочетанной патологии реже назначался постоянный приём СГКС. При анализе лечения ИГКС, выявлено, что в период обострения у всех больных 1-й и 2-й группы контроль над течением БА был достигнут при высоких дозах беклометазона (более 1000 мкг/сутки), а в период ремиссии- при средних дозах (500-1000 мкг/сутки).

Таким образом, у исследуемых больных БА на фоне гипотиреоза отмечено более частое сочетанное влияние экзогенных и эндогенных факторов. Клинические проявления БА на фоне гипотиреоза более выраженные, о чём свидетельствует достоверное увеличение частоты и выраженности приступов удушья в дневные и ночные часы среди больных БА с гипотиреозом. У пациентов с сочетанной патологией выявлено наличие сухого кашля или же кашля со скудноотделяемой мокротой, большая частота атрофического эндобронхита при менее выраженных нарушениях ФВД. Все вышеперечисленные особенности свидетельствуют о влиянии компенсированного гипотиреоза на клиническое течение БА. Анализируя лечение, проводимое у больных исследуемых групп, выявлено, что у больных БА в сочетании с гипотиреозом контроль над течением БА был достигнут на фоне высоких доз ИГКС и коротких курсов СГКС, не приводящим к формированию гормонозависимости.

CLINICAL PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN PATIENTS WITH HYPOTHYREOSIS

N.V. Popova, L.M. Kudelay, I.A. Bondar
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper presents the investigation of clinical course, external respiration function, the rate of circulated immune complexes and total immunoglobulin E in patients with bronchial asthma with and without hypothyreosis. Peculiarities of bronchial asthma with combined pathology were revealed: increased number of daytime and nighttime difficulties in breathing, poor sputum, more frequent of atrophic endobronchitis. Disturbances of bronchial flow and allergic component were less frequent in patients with bronchial asthma with hypothyreosis.

Key words: bronchial asthma, primary hypothyreosis, external respiration function, atrophic endobronchitis, glucocorticosteroids.

Литература

1. Денисова И.Н., Шевченко Ю.Л. Клинические рекомендации. — М: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 1147 с.
2. Лолор Г., Фишер Т., Адельман А. Клиническая иммунология и аллергология. — М: ПРАКТИКА, 2005. — 806 с.
3. Коровина О.В., Гаспарян Э.И., Ласкин Г.М. Бронхообструктивный синдром как «маска» гипотиреоза // Тез. докл.6 Национального конгресса по болезням органов дыхания. — 2006. — С. 78.
4. Меньшикова Н.В. Морфофункциональное состояние сегментарных бронхов и щитовидной железы у больных бронхиальной астмой: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Владивосток, 1997. — 20 с.
5. Carle A., Laurberg P., Knudsen N. et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism // Autoimmunity. — 2006. — № 39. — P. 497-503.
6. Hidaka Y., Kimura M., Yukiko I. et al. Increased Serum Concentration of Eosinophil-Derived Neurotoxin in Patients With Graves' Disease // Thyroid. — 2003. — Vol. 2, №13. — P. 129-132.
7. Sato A., Takemura Y., Yamada T. et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 1999. — Vol. 84, № 10. — P. 3602-3605.
8. Volzke H., Schwahn C., Kohlmann T. et al. Risk factors for goiter in a previously iodine-deficient region // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. — 2005. — Vol. 113, № 9. — P. 507-515.
9. Wang S. Y., Tung Y. C., Tsai W. Y. et al. Long-term outcome of hormonal status in Taiwanese children with Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Pediatr. — 2006. — № 165. — P. 481-483.

© КУИМОВ А. Д., ЛОЖКИНА Н. Г., БОБРОВА К.А., БАЛАБУШЕВИЧ Т. А., ПЕТРОВА Т.В., ФИЛИППОВА О.А., МЕТЕЛКИНА Н.В., ХОМЯКОВА Л.И.

УДК 616.127-006.8-084-003.93-005.2

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

А. Д. Куимов, Н. Г. Ложкина, К.А. Боброва, Т. А. Балабушевич, Т.В. Петрова,
О.А. Филиппова, Н.В. Метелкина, Л.И. Хомякова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. А.Д. Куимов.

Резюме. Обследовано 100 женщин, перенесших острый инфаркт миокарда, на стационарном и амбулаторном этапе реабилитации в течение, в среднем, 5,9 года. Определялись конечные клинические точки и параметры толерантности к физической нагрузке. Показана высокая эффективность и клиническая значимость реабилитации, начатой в стационаре. Наиболее эффективной, безопасной и физиологичной оказалась ходьба в умеренном, тренирующем режиме как метод долгосрочной реабилитации в домашних условиях в сочетании с умеренными бытовыми нагрузками.

Ключевые слова: инфаркт миокарда у женщин, физическая реабилитация, отдаленные результаты.

Половые различия имеют большое значение в клинике, прогнозе и вторичной профилактике инфаркта миокарда (ИМ) [2, 5, 6, 11, 12, 13, 14] Это связано с особенностями факторов риска ИБС у женщин: потеря эстрогенной защиты в период менопаузы, избыточная масса тела, гипертриглицеридемия, изменение психологического статуса, малоподвижный образ жизни, возраст старше 65 лет и др. [15]. Особенности факторов риска, ассоциированной патологии и клиники ИМ, а также пожилой возраст обуславливают значительные трудности в реабилитации и вторичной профилактике женщин, больных ИМ. На базе отделения неотложной кардиологии ГКБ №1 г. Новосибирска в течение последних 10-ти лет ведутся работы по индивидуализации реабилитации и вторичной профилактики женщин после ИМ [4,5,7,9]. Отслежены положительные результаты психологической и физической реабилитации на стационарном этапе. Особенно актуальным представляется оценить отдаленные результаты реабилитационных программ, сравнить их эффективность в динамике постинфарктного периода болезни, определить приверженность пациенток к рекомендациям, данным на стационарном этапе и определить меры, улучшающие прогноз болезни и качество жизни в домашних условиях.

Целью исследования явилось определение эффективности реабилитационных программ женщин, перенесших инфаркт миокарда, в домашних условиях, и выявление факторов, влияющих на вторичную профилактику болезни и улучшающих ее прогноз.

Материалы и методы

Данное исследование по реабилитации женщин было выполнено на стационарном этапе и продолжено на амбулаторном этапе в течение от 5,0 до 6,4 года (в среднем – 5,9 года) на базе отделения неотложной кардиологии ГКБ №1 г. Новосибирска. В исследование было включено 100 женщин в возрасте 46-78 лет (средний возраст 62,5 года) с острым инфарктом миокарда (ИМ). Характер исследования – открытое, контролируемое, методом параллельных групп. Все обследованные больные в стационаре распределялись на 2 группы: 1 - основную (активной реабилитации) – 75 женщин и 2 – группу сравнения (без активной реабилитации, только с использованием ЛФК) – 25 женщин. Основная группа была разделена на 3 подгруппы: 1 подгруппа – ходьбы по лестнице в тренирующем режиме – 25 человек (59,8 лет); 2 подгруппа – дозированной ускоренной ходьбы – 25 человек (61,5 лет); 3 подгруппа – ходьбы по ровной местности "в своем режиме" – 25 человек (64,9 года); Пациенткам основной группы проводилась психологическая реабилитация в форме "Школы больных ИМ".

В группу сравнения вошли 25 женщин, средний возраст составил 61,2 года. В группе сравнения женщины получали

только базисную медикаментозную терапию и ЛФК. При выполнении физических тренировок в домашних условиях женщин обучали ориентироваться на свои субъективные ощущения (утомление, усталость, боли в области сердца, одышка, ЧДД, ЧСС).

В отдаленном постинфарктном периоде (через 5,0 – 6,4 лет после ИМ) нами применялся тест 6-минутной ходьбы. Этот метод широко используется последние 4-5 лет в международной практике и позволяет оценить толерантность пациентов к физическим нагрузкам практически в любых условиях, используя минимальные технические средства. Контроль за физическими тренировками у женщин в домашних условиях проводился по телефону в первый год ежемесячно, далее с интервалом через 3-6 месяцев и через год, для коррекции физических нагрузок пациентки вызывались на повторный амбулаторный прием. Оценивались факторы риска и антропометрические данные женщин, приверженность пациенток к нашим рекомендациям по физической реабилитации в домашних условиях, а также к медикаментозным рекомендациям. Кроме того, отслеживались повторные госпитализации в отделение неотложной кардиологии по какой-либо причине ухудшения течения ИБС. Обязательным дополнением к физическим тренировкам было поддержание физической активности на определенном уровне и в быту. Для определения физической активности дома мы использовали шкалу физической активности Н.М. Амосова, А.Я. Бендет [1].

Результаты и обсуждение

Важно определить, как влияют навыки психологической и физической реабилитации, приобретенные в условиях стационара и последующего активного наблюдения, на течение и прогноз болезни. Прежде всего, это касается коррекции факторов риска ИБС у женщин. Выяснилось, что курят 8,6 % женщин в группе реабилитированных; 89,7 % соблюдают гипохолестериновую диету, а 10,3 % женщин не соблюдают диету; 51,7% похудели на 5-10кг, а масса тела повысилась у 6,9 % пациенток в реабилитированных группах. В группе сравнения курящих женщин – 11,76%, диету соблюдают – 64,7%, не соблюдают диету – 35,3%, снижение массы тела на 5-10кг произошло у 47,05%, и, наоборот, масса тела повысилась у 17,64%. Таким образом, в группе реабилитированных женщин стремление к здоровому образу жизни более очевидно, чем в группе сравнения.

Следующий важный раздел реабилитации касается приверженности больных к базисной медикаментозной терапии, назначенной на длительный (практически пожизненный) период лечения. Большинство женщин во всех группах, включая группу сравнения, получали современную терапию вторичной профилактики инфаркта миокарда и атеросклероза. Основными базисными препаратами являются ингибиторы АПФ (73,33 – 82,61 %), бета-блокаторы (86,67 – 92,94 %) и дезагреганты (69,57 – 100 %). Низкий процент использования статинов (13,33 – 30,0 %) отражает современное отношение к этим препаратам у нас в

Кушмов Андрей Дмитриевич – г.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии НГМУ; тел.: 8(383)2266614.

Ложкина Наталья Геннадиевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии НГМУ; тел.: 8(383)2266614.

Боброва Кристина Александровна – к.м.н., врач клиники факультетской терапии, г. Новосибирск; тел.: 8(383)2266614.

стране. Остальные препараты назначались по показаниям, основными из которых были: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и коронарная недостаточность. Частое использование нитратов (35,29 - 75,00 %) объясняется нестабильным характером течения болезни, связанным с возрастом больных и выраженным атеросклерозом.

К сожалению, приходится констатировать чрезвычайно низкий уровень использования инвазивных методов коррекции ИБС даже при вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда у женщин во всех наблюдаемых группах – в целом, менее 10% (10 женщин из 110).

Основные морфологические параметры сердца у женщин, перенесших инфаркт миокарда, по данным УЗИ через 5,9 года, находились в пределах нормы. Этому можно найти объяснение в том, что наиболее тяжелые пациентки, с выраженной сердечной недостаточностью и другими осложнениями острого инфаркта миокарда умерли за этот период и остались женщины с относительно сохраненной морфо-функциональной организацией левого желудочка. В то же время мы наблюдали во всех исследуемых группах выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДДЛЖ) по гипертрофическому типу, заключающуюся в снижении коэффициента Е/А меньше 1,0, что говорит о наличии диастолического ремоделирования левого желудочка.

Наибольшее значение для больных, перенесших ИМ, имеет определение функционального резерва сердца с помощью каких-либо нагрузочных проб и стресс-тестов [9, 10]. Рекомендация для этих целей велоэргометрическая проба (ВЭМ) в массовом порядке может использоваться только у мужчин, так как у женщин она мало приемлема ввиду физиологических (неумение ездить на велосипеде), клинических (артрозы, ожирение и др.) и возрастных особенностей [7]. Для оценки сердечной недостаточности и коронарного кровотока у женщин может быть применен тест с 6-минутной ходьбой, официально рекомендуемый для определения степени сердечной недостаточности по NYHA [10]. По-видимому, он может быть применим и у больных с ИБС, так как, во-первых, у них почти всегда присутствует та или иная форма и степень сердечной недостаточности, а, во-вторых, коронарная и миокардиальная недостаточность очень тесно патогенетически связаны между собой и могут тестироваться одним методом по лимиту физической нагрузки [8]. Всем нашим больным в отдаленном постинфарктном периоде был проведен тест с 6-минутной ходьбой по стандартной общепринятой методике. Как видно из табл.

1, толерантность к физической нагрузке достоверно выше ($p < 0,05$) в группах реабилитированных женщин по сравнению с нереабилитированной группой женщин.

Группа женщин, реабилитированных по методу «ходьбы в своем режиме», не показала достоверной разницы с группой сравнения, хотя ее результаты также выше и формально она (как и предыдущие группы реабилитированных женщин) относится к более низкому классу (ФК) по классификации NYHA – 11 (300-425 м), чем группа сравнения – 111 (150-300 м). Большой толерантности к физической нагрузке в этой группе мы и не ожидали, так как сюда вошли наиболее пожилые (64,9 года) и слабые в функциональном отношении женщины.

Второй показатель таблицы – «ежедневная ходьба в км» отражает, на наш взгляд, принципиальную позицию реабилитации в постинфарктном периоде, которая объясняет и другие эффекты вторичной профилактики в группах реабилитации. Понятно, что стационарный этап реабилитации является лишь «введением» в этот процесс и его эффекты не могут быть долгосрочными без «закрепления» на амбулаторном этапе. И одним из самых важных навыков, прививаемых в стационаре, является навык регулярной физической активности: его методика, психологическая мотивация и уверенность, обучение безопасности проведения тренировки и ее медикаментозной обеспеченности.

Мы видим, что основы физической реабилитации, привитые в первых трех группах пациенток, даже в наиболее слабой – группе «ходьбы в своем режиме», очень хорошо «закрепились» в виде ежедневной ходьбы от 2,4 до 4,0 км/день. А в группе сравнения, сопоставимой по основным клиническим и физическим параметрам, больные проходили не более 1,1 км/день. В двух последних группах, наиболее низких по физической активности мы наблюдаем и более высокий индекс массы тела (ИМТ) $> 30,0$, а в группе сравнения и наиболее высокий коэффициент ОТ/ОБ (0,88), что является еще одним неблагоприятным фактором качества жизни и прогноза болезни.

Представляет интерес определить наиболее распространенные физические нагрузки, используемые нашими пациентками. В группах активной реабилитации 100 % женщин занимались на протяжении всего постинфарктного периода ежедневной ходьбой от 4,0 до 2,4 км в день, в то время как в группе сравнения только 65 % женщин занимались этим

Таблица 1

**Показатели теста с 6-минутной ходьбой у женщин
в отдаленном постинфарктном периоде**

Показатели физической активности	Ходьба по лестнице	Ускоренная ходьба	Ходьба в «своем режиме»	Группа сравнения
Тест 6-минутной ходьбы, м	370,3±22,2	336,6±14,6	314,3±16,2	291,0±11,5*
Ежедневная ходьба, км	4,0±0,4	3,1±0,3	2,4±0,3	1,1±0,2**
Индекс массы тела	28,8±2,6	28,3±3,1	31,3±3,3	31,8±3,4
ОТ/ОБ	0,85±0,02	0,86±0,02	0,82±0,03	0,88±0,03

Примечания: * – достоверность $p < 0,05$ по сравнению с первой и второй группами; ** – достоверность $p < 0,01$ по сравнению с остальными группами. ОТ/ОБ – коэффициент отношения объема талии к объему бедер.

видом физической активности. Соответственно они показали и наименьшие цифры теста с 6-минутной ходьбой. Из других видов физической активности в группах реабилитированных обращает на себя внимание большой процент женщин (от 70 до 73,6 %), занимающихся физзарядкой, что также способствует физической тренированности. Важным разделом физической реабилитации является работа в саду, хотя она и носит сезонный характер. Ею занимались от 45 до 73,6 % женщин. Надо сказать, что этот вариант работы (посадка, полив грядок, прополка) является одним из наиболее энергозатратных (19,7-22,3 КД/мин, по Н.М. Амосову, А.Я. Бендету [1]), что требует тщательного самоконтроля.

Все женщины занимались работой по дому. Этот вид деятельности также достаточно энергозатратен: от 7,1 до 22,7 КД/мин и требует от женщин определенного самоконтроля. Основные виды физической активности женщин в отдаленном постинфарктном периоде составляют: самообслуживание – 100%, текущая работа по дому – 60,5% (мытьё окон, пола), мытьё посуды – 100%, стирка мелких вещей вручную – 68,54%, развешивание белья – 35,5%, работа с пылесосом – 30,4%, шитьё ручное и на машине 89,7%, работа на даче.

Даже наиболее слабые в функциональном отношении женщины в группе ходьбы «в своем режиме» активно занимались физическими тренировками. Это свидетельствует о том, что каждая женщина, перенесшая ИМ, может подобрать свой индивидуальный вариант нагрузки, мощность, продолжительность и темп. Есть прямая зависимость между физической активностью, ее разнообразием и толерантностью к физической нагрузке, определяемой по тесту с 6-минутной ходьбой. Так, больные из группы «ходьбы по лестнице» показали наибольшую продолжительность ежедневных прогулок – до 4,0 км в день, занятий физзарядкой и работой в саду – свыше 70 % и наилучшие данные теста с 6-минутной ходьбой – 370,3 метра.

Наибольшее число повторных госпитализаций за период наблюдения имело место в группе сравнения – 78 случаев; среди реабилитированных больных, наименьшее – в группе ходьбы по лестнице – 37. Особенно важными для нас являются госпитализации, связанные с прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (повторный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность), на снижение которых и направлены наши реабилитационные программы. Здесь наблюдаются те же закономерности частоты госпитализаций: наибольшая (71) – в группе сравнения и «ходьбы в своем режиме» (59) и наименьшая – в группах «ходьба по лестнице» (34) и «ускоренная ходьба» (35).

Повторный инфаркт миокарда, как одна из наиболее значимых конечных точек болезни, встретился в группе реабилитированных женщин в 11,2 %, а в группе нереабilitированных женщин – в 24 % случаев ($p < 0,05$), причем у двух больных дважды, что отражает более тяжелое течение постинфарктного периода в этой группе больных. В группе

реабilitированных женщин умерло 5 человек из 85 (6 %), а в группе сравнения (нереабilitированных женщин) – тоже 5 человек, но из 25 находившихся под наблюдением (20 %, $p < 0,01$). Все женщины были старше 70 лет и умерли (кроме одной, умершей от рака желудка) от сердечно-сосудистых осложнений: повторный ИМ – 6 человек, внезапная смерть – 2 человека, инсульт – 1 человек.

Таким образом, долгосрочное наблюдение – свыше 5 лет и оценка конечных точек (смертность, повторные инфаркты миокарда) вторичной профилактики ИБС у женщин, перенесших инфаркт миокарда, показало высокую эффективность физической и психологической реабилитации, начатой на стационарном этапе.

Наиболее оптимальным видом физических тренировок на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации является ходьба в умеренном режиме (до 110 шагов/минуту) в сочетании с домашними и бытовыми нагрузками.

Регулярная физическая активность женщин в умеренном режиме способствует улучшению функциональных показателей сердца и повышению толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы.

SECONDARY PREVENTION AND REHABILITATION IN WOMEN AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

A.D. Kuimov, N.G. Loshkina, T.A. Balabushevich,
K.A. Bobrova, T.V. Petrova, O.A. Filippova, N.V. Metelkina,
L.I. Homiykova
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We examined 100 women after myocardial infarction in the hospital and in outpatient stages of rehabilitation for 5.9 years in average. The final clinical points and parameters of physical load resistance were determined. The high efficiency and clinical significance of rehabilitation started in the hospital were shown. The most effective and safe way for long rehabilitation in home conditions was walking in mild training regime in combination with mild housekeeping load.

Key words: myocardial infarction in women, physical rehabilitation, remote results.

Литература

1. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце. – Киев.: Здоровья, 1984. – С. 84-97.
2. Аронов Д.М., Караджаева О. А. Некоторые аспекты физической и психологической реабилитации женщин, перенесших инфаркт миокарда // Терапевт. арх. – 1992. – № 3. – С. 89-93.
3. Беленков Ю.Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1996. – №1. – С. 4-11.
4. Боброва К.А. Особенности реабилитации и вторичной профилактики ишемической болезни сердца у женщин в постинфарктном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 24с.

5. Куимов А.Д. Инфаркт миокарда у женщин. — Новосибирск.: Наука, 2006. — 132с.
6. Куимов А.Д. Проблемы ишемической болезни сердца у женщин // Сибирское медицинское обозрение. — 2008. — № 4. — С. 20-26.
7. Куимов А.Д., Кинаш Н.И., Ложкина Н.Г. Инфаркт миокарда у женщин: факторы риска, клиника и вторичная профилактика // Консилиум. — 2001. — №2. — С.76-78.
8. Куимов А.Д., Якобсон Г.С. Инфаркт миокарда. Клинические и патофизиологические аспекты. — Новосибирск, Изд-во НГУ, 1992. — 227 с.
9. Ложкина Н.Г. Особенности реабилитации женщин с острым инфарктом миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск. — 2002. — 20с.
10. Лупанов В.П. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца у женщин // Терапевт. арх. — 1997. — № 4. — С.82-88.
11. Романова И.В. Особенности клинического течения инфаркта миокарда и психологического профиля женщин с различными соматотипами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск. 2006. — 22с
12. Цветкова Л.В. Клинические и психофизиологические особенности женщин репродуктивного возраста с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2000. — 21с.
13. Чурина С.К. Особенности патогенеза ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. — Л.: Наука, 1983. — 134с.
14. Якушева Е.Ю. Инфаркт миокарда у женщин. Особенности клиники и реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 2005. — 25с.
15. Chiamvimonvat V., Sternberg L. Coronary artery disease in women // Can.Fam.Physician. — 1998. — Vol.44. — P.2709-2717.

© ЗИНДОБРАЯ Ю.Е., ПОЗДНЯКОВА О.Н.

УДК 616.97:618.177+616.697

К ВОПРОСУ О НАРУШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТРИХОМОНИАЗОМ

Ю.Е. Зиндобрая, О.Н. Позднякова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н. проф. И.О. Маринкин;
кафедра дерматовенерологии и косметологии, зав. — д.м.н. проф. О.Б. Немчанинова.

Резюме. Урогенитальный трихомониаз является частой причиной возникновения простатита. В статье приводится анализ результатов клинико-лабораторного исследования, цель которого — выявление воспаления предстательной железы и нарушения фертильности у мужчин, больных урогенитальным трихомониазом. У пациентов снижается оплодотворяющая способность эякулята: уменьшается подвижность сперматозоидов, увеличивается число патологически измененных форм.

Ключевые слова: урогенитальный трихомониаз, простатит, спермограмма, фертильность, эякулят.

Одним из наиболее распространенных заболеваний мочеполовой сферы среди мужчин молодого и среднего возраста является простатит. По данным отечественных авторов, от 11% до 35% мужчин в возрасте от 20 до 40 лет страдают данным заболеванием и только незначительная часть обращается за медицинской помощью [3,5]. Это связано с обилием рекламы лекарственных препаратов и биологически-активных добавок в средствах массовой информации, что приводит мужчину к процессу самолечения, которое в большинстве случаев является необоснованным и бесполезным, а иногда и вредным для организма в целом.

Снижение потенции и репродуктивной функции придает социальную значимость этому заболеванию. Отсутствие четкой и правдивой информации о данной патологии, единого подхода в диагностике и тактике лечения (при показаниях) среди врачей урологов и дерматовенерологов отталкивает мужчин от профилактических мер (давно за-

бытая диспансеризация), а при развитии болезни приводит пациента к длительному походу по медицинским учреждениям в поисках адекватного лечения.

Наиболее частой причиной возникновения простатита являются инфекционные поражения урогенитального тракта, особенно трихомониаз, который, несомненно, способствует развитию острого и хронического простатита.

Важность этой проблемы связана с тем, что воспаление предстательной железы, вызванное ИППП, может значительно нарушать ее функции, обеспечивающие мужскую фертильность. При изменении свойств секрета простаты, вследствие воспаления, наблюдаются следующие изменения в сперме, снижающие способность мужчины к оплодотворению:

- снижение рН спермы в кислую сторону — так как при воспалении простаты в секрете начинают накапливаться кислые продукты патологического окисления. Кислая среда чрезвычайно губительна для сперматозоидов вызывая их обездвиживание и даже гибель;

- агглютинация сперматозоидов — их склеивание в основном головками, связанное с изменением физико-химических свойств секрета;

Зиндобрая Юлия Евгеньевна — врач дерматовенеролог ООО "МедюМед", г. Новосибирск; e-mail: yuliazindobraya@mail.ru, тел: 8(383)3548699.

Позднякова Ольга Николаевна — г.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии НГМУ; тел. 8(383)2740412.

- астеноспермия — снижение подвижности сперматозоидов, вызванное сдвигом pH в кислую сторону и нарушением выработки простатой лецитиновых телец, которые обеспечивают жизнедеятельность сперматозоидов [3].

Часто простатогенное снижение фертильности может быть связано с контаминацией микрофлоры на спермиях и их ранней акросомной реакцией.

Известно, что в предстательной железе осуществляется метаболизм половых гормонов, в связи с чем снижение ее андрогентрансформирующих свойств при воспалении может приводить к угнетению сперматогенеза [1]. Определенную роль в нарушении фертильности могут также играть нарушения копулятивной функции, связанные с длительно протекающим воспалительным процессом в предстательной железе. Установлено, что продолжительность и кратность перенесенных ИППП коррелируют со снижением фертильности у мужчин [2].

Учитывая изложенное, целью исследования являлось выявление частоты возникновения трихомонадного простатита и нарушения фертильности у мужчин, больных острыми и хроническими формами урогенитального трихомоноза.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета.

Клинико-лабораторное обследование было проведено в группе пациентов — 128 мужчин с острыми и хроническими формами урогенитального трихомоноза, обратившихся в поликлиническое отделение ГБУЗ НСО «НОКВД» г. Новосибирска за период с 1.10.2006 г. по 10.02.2009 г. Критерий включения в исследование: верифицированный диагноз урогенитального трихомоноза. При наборе группы учитывались следующие показатели: возраст, первичное или повторное заражение трихомонадной инфекцией, давность заболевания, наличие воспаления и *Tr. vaginalis* в секрете предстательной железы, исследование спермограммы.

Для определения субъективного состояния больных простатитом использовался I-PSS тест (Prostata Syndroms System). Эта оценка играет заметную роль в выраженности депрессивного синдрома, который, как известно, достаточно характерен для хронического простатита. Тест удобен для количественной оценки субъективных проявлений болезни (S) (рези при мочеиспускании, чувство дискомфорта над лобком, болезненный оргазм, неприятные ощущения в мошонке, в крестце или в пояснице, в области промежности и головки полового члена, повелительные позывы к мочеиспусканию, неоднократные ночные мочеиспускания, задержки при первом утреннем мочеиспускании) и качества жизни, оцениваемых самим пациентом (L) (отличное, хорошее, удовлетворительное, плохое, очень плохое, ужасное). Оценка общего состояния проводилась по сумме баллов: S + L (легкая степень — не более 7; средняя — от 8 до 19; серьезная — от 20 до 35; тяжелая — свыше 35).

Для диагностики ИППП использовались следующие методики: бактериоскопическое и бактериологическое исследование материала (соскоб из уретры, секрет предстательной железы, сперма). Клинический диагноз отражал

основное заболевание и сопутствующую патологию. Основной диагноз формулировался с учетом рекомендаций ВОЗ и Международной классификации болезней 10 пересмотра (раздел Б. 37.4). Результаты исследования обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

При исследовании наибольший процент трихомонадной инфекции выявлен в возрастной группе 20 - 29 лет — 41% (52 чел.), в группах 30-39 лет и 40-49 лет — 31% (40 чел.) и 25% (32 чел.) соответственно. В возрастных группах до 20 и старше 50 лет зарегистрирован одинаковый процент заболевших — 1,5% (по 2 чел.).

По поводу первичного заражения трихомонадной инфекцией обратилось — 26% (34 чел.), повторно — 74% (94 чел.). В исследуемой группе у 32% (42 чел.) пациентов отмечался острый процесс, давность заболевания менее 2-х месяцев, а у 68% (86 чел.) пациентов — хронический с давностью заболевания более 2-х месяцев. Трихомонадный уретрит — наиболее частая форма мочеполювого трихомоноза у мужчин. По литературным данным, в 30% случаев он протекает в острой форме, в 60-70% — в хронической форме или бессимптомно [4].

Исследование секрета предстательной железы показало, что в группе пациентов со «свежей» трихомонадной инфекцией у 71% (30 чел.) отмечалось наличие в ней воспалительного процесса (лейкоцитоз от 15-20 лейкоцитов до сплошь), а у 29% (12 чел.) воспаление отсутствовало. При этом *Tr. vaginalis* были обнаружены только у 8 пациентов с наличием воспалительного процесса в предстательной железе, тогда как у 22 чел. *Tr. vaginalis* в секрете отсутствовали, что свидетельствует о «реактивном» характере развития простатита.

В группе пациентов с хронической трихомонадной инфекцией воспалительный процесс в предстательной железе отмечался у 51% (44 чел.): лейкоцитоз в секрете от 15 до 45 лейкоцитов в поле зрения. *Tr. vaginalis* были обнаружены у 28% (24 чел.), из них только у 1 мужчины количество лейкоцитов в секрете предстательной железы было в норме.

Анализ спермограммы проводился в группе пациентов с хронической трихомонадной инфекцией (всего проведено 53 исследования). У 85% (45 чел.) в той или иной степени отмечалось нарушение подвижности сперматозоидов, которое определяется как астенозооспермия (астеноспермия).

Вопрос о связи хронического простатита и нарушений фертильности не имеет в настоящее время однозначного ответа. В связи с тем, что предстательная железа продуцирует около 30% семенной жидкости, обеспечивающей жизнеспособность сперматозоидов, их транспорт и оплодотворяющую способность, логично предположить, что изменение ее секреторной активности должно приводить к изменениям фертильности.

По результатам I-PSS тестирования, у 53% (68 чел.) отмечается легкая степень, у 45% (58 чел.) — средняя степень и у 2% (2 чел.) — серьезная степень выраженности симптомов простатита.

У больных хроническим простатитом нередко развиваются невротические расстройства. Они были замечены многими

исследователями еще на заре развития учения о заболевании. Б. Н. Хольцов (1909) писал, что встревоженные длительностью заболевания и не удовлетворительными результатами лечения больные хроническим простатитом фиксируют внимание на своем недуге, уходят в болезнь, преувеличивают имеющиеся у них расстройства [5]. В результате у них развивается неврастения, выражающаяся не только местными (нарушения мочеиспускания, расстройства половой деятельности, парестезии и боли), но и общими нервными расстройствами (уныние, глубокая меланхолия). Одним из факторов развития вторичного неврастенического синдрома при хроническом простатите может быть стресс.

Таким образом, полученные нами клинические и лабораторные данные свидетельствуют о том, что наибольший процент трихомонадной инфекции выявлен в возрастной группе 20-29 лет – 41%, это, вероятно, связано с наибольшей сексуальной активностью в данный возрастной период. У 68% обратившихся имело место хроническое течение заболевания. Исследование секрета предстательной железы показало, что в группе пациентов со «свежей» трихомонадной инфекцией даже при отсутствии *Tr. vaginalis* в секрете отмечается воспалительный процесс в предстательной железе, что свидетельствует о «реактивном» характере развития простатита. Все мужчины в 100% случаев отмечали ухудшение качества жизни по шкале I-PSS (Prostata Syndroms System). При исследовании спермограммы у 85% мужчин с хронической трихомонадной инфекцией отмечалось снижение подвижности сперматозоидов, что свидетельствует о нарушении фертильности у данной группы пациентов, и, следовательно, о высокой социальной значимости этой проблемы.

Уретрогенный простатит – одна из наиболее частых причин бесплодия. Тщательное выявление и успешное лечение даже бессимптомно протекающих хронических простатитов – путь к восстановлению утраченной фертильности. Учитывая высокую частоту развития простатита у больных урогенитальным трихомониазом с целью опти-

мизации терапии и профилактики осложнений рекомендуется проводить обследование предстательной железы у всех мужчин, больных этой инфекцией.

FERTILITY DISTURBANCES IN PATIENTS WITH ACUTE AND CHRONIC FORMS OF UROGENITAL TRICHOMONIASIS

Y. Zindobraya, O. Pozdnyakova
Novosibirsk State Medical University

Abstract. Urogenital trichomoniasis is a frequent reason of prostatitis development. The paper presents clinical and laboratory analysis which was aimed to reveal inflammation of prostate and fertility disturbances in men with urogenital trichomoniasis. In the studied ejaculate fertilization capacity decreased: sperm motility was less and the number of pathologically changed forms increased.

Key words: urogenital trichomoniasis, prostatitis, spermogramm, fertility, ejaculate.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э., Бобков Ю.А. Урология: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. – М.: Академия, 2005. – 448с.
2. Анискова И.Н., Дадашев С.Я., Гомберг М.А. Нарушение гематотестикулярного барьера как следствие хламидийной инфекции у мужчин, состоящих в бесплодном браке // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2006. – № 6. – С.24-28.
3. Арнольди Э.К. Хронический простатит, проблемы, перспективы, опыт. – Ростов – на-Дону: Феникс, 1999. – 314 с.
4. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальный трихомониаз // Лечащий врач. – 2003. – №7. – С. 15-19.
5. Хольцов Б.Н. Повреждения и заболевания предстательной железы. – СПб.: Государственное издательство, 1909. – С. 24.

© ШВЕЛИДЗЕ Е.В., КАРЕВА Н.П., ПАСМАН Н.М., ТРУНЧЕНКО Н.В.

УДК 618.1-002-085.83

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИЙ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

Е.В. Швелидзе, Н.П. Карева, Н.М. Пасман, Н.В. Трунченко

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин; кафедра восстановительной медицины, зав. – д.м.н., проф. В.А. Дробышев; Новосибирский государственный университет, ректор – д.х.н., проф. В.А. Собынин; кафедра акушерства и гинекологии, зав. – д.м.н., проф. Н.М. Пасман.

Резюме. Представлены результаты клинического исследования эффективности электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) и гирудотерапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у женщин. Установлено, что применение гирудотерапии и КВЧ-пунктуры способствует быстрому купированию болевого синдрома и уменьшению воспалительного процесса в органах малого таза. Показано, что у 40 % пациенток с ВЗОМТ имеются маркеры тромбофилии. Под влиянием комбинированного лечения происходит коррекция гиперкоагуляционных нарушений гемостаза: снижается гиперфибриногенемия и тромбинемия, повышается активность антитромбина III и фибринолиза.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания женских половых органов, КВЧ-пунктура, гирудотерапия, гемостаз.

В последние годы проблема хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин приобрела не только медицинский, но и социальный аспект. Широкая распространенность этих заболеваний среди женщин детородного возраста сопровождается ростом нарушений репродуктивной функции и снижением качества жизни за счет стойкого болевого синдрома и вторично возникающих вегетативных и психо-эмоциональных расстройств [6, 7].

Хронические ВЗОМТ характеризуются рецидивирующим течением, изменением эндокринного гомеостаза и склонностью к тромбофилиям, при которых велик риск развития тромбозов [1, 10]. Тромбофилические состояния являются одной из основных причин нарушений репродуктивной функции женщин детородного возраста. Повышению свертываемости крови способствует прием оральных контрацептивов, применяемых в комплексном лечении ВЗОМТ из-за сопутствующих эндокринных нарушений [4, 5, 9].

С целью профилактики и коррекции гиперкоагуляционных нарушений в комплексное медикаментозное лечение ВЗОМТ, основу которого составляет этиотропная антибактериальная терапия, при склонности к тромбофилии включают антиагреганты, антикоагулянты и венотоники [4, 6]. Длительное применение препаратов, входящих в стандартные схемы лечения, часто сопровождается развитием побочных эффектов и аллергических реакций, что приводит к редукции курса лечения и снижению его эффективности. К методам оптимизации консервативного лечения ВЗОМТ, позволяющим уменьшить медикаментозную нагрузку, относятся некоторые технологии восстановительной медицины, в частности, КВЧ-терапия и гирудотерапия (ГТ). Известно, что низкоинтенсивное электромагнитное излучение крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ), используемое в методе КВЧ-терапии, и биологически активные компоненты секрета медицинской пиявки обладают противовоспалительным, антиагрегантным и антиоксидантным действием, способствуют улучшению реологии крови [2, 3, 7]. Лечебные эффекты ЭМИ КВЧ базируются на его способности повышать защитные силы организма, что особенно актуально при рецидивирующем характере течения заболевания. Активация адаптационно-компенсаторных механизмов возрастает при воздействии ЭМИ КВЧ на точки акупунктуры, являющиеся зонами особого рефлекторного влияния на функциональное состояние органов и систем [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинированного применения электромагнит-

ного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ) и гирудотерапии (ГТ) на течение воспалительного процесса и состояние системы гемостаза при ВЗОМТ.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 78 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст – $30,8 \pm 4,3$ года). Хронический сальпингофорит диагностирован у 53 человек (68,0%), хронический эндометрит – у 14 (14,1%), оба заболевания имелись у 14 женщин (17,9%). Длительность заболевания составила от 1 до 7 лет, в среднем $2,9 \pm 0,72$ года. В исследование не включались больные с острым и/или специфическим воспалением, состояниями после операций на органах малого таза, уровнем гемоглобина менее 110 г/л.

До начала лечения заполнялась специальная карта-опросник, для оценки уровня боли использовалась миллиметровая визуальная аналоговая шкала (ВАШ), проводилось мануальное и ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Для изучения состояния гемостаза определялись активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активность антитромбина (АТ) III, плазминогена, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), концентрация фибриногена в плазме, оценивались XIIa-зависимый фибринолиз и агрегационная активность тромбоцитов.

Динамика болевого синдрома по ВАШ анализировалась каждые 5-7 дней на протяжении курса лечения, после окончания курса лечения повторно осуществлялись оценка гемостаза и УЗИ внутренних половых органов.

В зависимости от проводимой терапии все обследованные были рандомизированы на сопоставимые по возрасту и длительности заболевания группы: основную (50 чел.) и сравнения (28 чел.). В группе сравнения пациентки получали базисную терапию, которая включала антибактериальные, противовоспалительные препараты, а также комбинированные оральные контрацептивы, антиагреганты и антикоагулянты по показаниям. Пациенткам основной группы проводилась аналогичная базисная терапия, кроме препаратов, влияющих на гемостаз. Вместо низкомолекулярных гепаринов и антиагрегантов им назначалась КВЧ-пунктура в комплексе с гирудотерапией.

Для проведения КВЧ-пунктуры использовались аппараты «СЕМ-ТЕСН», «Стелла-2», частота электромагнитного излучения 42,19 ГГц и 53,53 ГГц. Курс лечения состоял из 12-15 процедур. Во время каждой процедуры воздействовали на 2-3 точки акупунктуры (ТА), расположенные в области крестца, передней брюшной стенки, и дистальные ТА общего действия. Для гирудотерапии использовались медицинские пиявки (*Hiruda medicinalis* ФС42-702-97), которые приставлялись нательно и/или интравагинально, от 1 до 5 на процедуру. Курс лечения состоял из 10-12 процедур, проводившихся 2-3 раза в неделю, общее количество пиявок на курс - от 30 до 50.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows 6,0.

Швелидзе Елена Валентиновна – врач-рефлексотерапевт ООО «Клиника профессора Пасман»; e-mail: elenaschvelidze@mail.ru.

Карева Нина Петровна – г.м.н., проф. кафедры восстановительной медицины Новосибирский государственный медицинский университет; e-mail: knpnsk@mail.ru.

Пасман Наталья Михайловна – г.м.н., проф., зав. каф. акушерства и гинекологии НГУ; e-mail: medic@nsu.ru.

Результаты и обсуждение

При обследовании до начала лечения установлено, что пациентки обеих групп имели сходные клинические характеристики по уровню боли, частоте эхографических признаков хронического воспалительного процесса в женских половых органах и маркеров гиперкоагуляционных нарушений гемостаза. Так, жалобы на умеренные или сильные боли преимущественно ноющего характера в нижних отделах живота и крестце предъявляли в основной группе 68,0% пациенток, в группе сравнения – 64,3% ($p > 0,05$). Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в среднем по группе составила, соответственно, $54,0 \pm 9,22$ мм и $51,3 \pm 7,16$ мм ($p > 0,05$). В основной группе выраженность болевого синдрома уменьшилась почти в 2 раза (с $54,0 \pm 9,22$ до $28,8 \pm 3,47$ мм, $p < 0,05$) после 3-5 процедур КВЧ-пунктуры и гирудотерапии, что соответствует 5-7 дню от начала лечения. В группе сравнения за такой же период времени интенсивность боли снизилась незначительно – с $51,3 \pm 7,16$ до $40,8 \pm 6,43$ мм ($p > 0,05$). К концу первого месяца лечения боли были полностью купированы у 92,0% пациенток основной группы, интенсивность болевого синдрома по ВАШ в среднем составила $2,3 \pm 0,41$ мм. В группе сравнения в аналогичные сроки болевой синдром был купирован у 64,3% пациенток, а средняя интенсивность боли снизилась до $19,5 \pm 5,43$ мм, что достоверно ниже, чем до начала лечения ($p < 0,05$), но существенно выше, чем в основной группе ($p < 0,01$).

Выраженный анальгезирующий эффект комбинированного применения КВЧ-пунктуры и ГТ можно объяснить влиянием этих методов на психоэмоциональное состояние пациенток и способностью ЭМИ КВЧ оказывать прямое обезболивающее действие [7]. Регрессу болевого синдрома способствовало более быстрое разрешение воспалительного процесса и уменьшение спаечных изменений у пациенток основной группы, что подтверждено динамикой ультразвуковой картины. До начала лечения ультразвуковые признаки, характерные для хронического эндометрита и/или сальпингоофорита [8], регистрировались в основной группе и группе сравнения с одинаковой частотой. После

курса лечения у женщин, получавших наряду с медикаментозной терапией ГТ и КВЧ-пунктуру, наблюдалась достоверная положительная динамика эхографической картины. В группе сравнения после 1-1,5 месяцев медикаментозного лечения существенных изменений данных УЗИ органов малого таза не зафиксировано (табл. 1).

При анализе показателей гемостаза до начала лечения установлено, что у 44,0% больных основной группы (22 чел.) и 46,4% пациенток группы сравнения (13 чел.) имелись маркеры тромбофилии. Наиболее часто в случае гиперкоагуляционных нарушений гемостаза отмечалось снижение активности антитромбина III, являющегося основным физиологическим ингибитором коагуляции, и XIIIa-зависимого фибринолиза, уменьшение АПТВ и повышение индуцированной агрегационной активности тромбоцитов. У каждой второй пациентки с нарушениями гемостаза были повышены концентрация фибриногена и уровень РФМК в плазме до значений, характеризующих тромбинемиию (табл. 2). Изменения активности плазминогена носили разнонаправленный характер. Количество тромбоцитов в периферической крови у всех пациенток было в пределах нормы от – от 180 до 350 тыс. в 1 мкл.

Под влиянием курса лечения у больных с тромбофилиями в обеих группах установлена положительная динамика показателей гемостаза. Так, уровень фибриногена снизился с $4,36 \pm 0,51$ до $3,14 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) в основной группе на фоне ГТ и КВЧ-пунктуры и с $4,02 \pm 0,50$ до $3,12 \pm 0,29$ ($p < 0,05$) в группе сравнения на фоне антикоагулянтной терапии. Показатель РФМК уменьшился с $62,5 \pm 4,56$ до $46,3 \pm 3,32$ мкг/мл ($p < 0,001$) и с $64,1 \pm 6,12$ до $47,5 \pm 3,74$ мкг/мл ($p < 0,01$) соответственно, в обеих группах достоверно увеличилась активность АТ III, фибринолиза и возросло исходно сниженное активированное парциальное тромбопластиновое время, характеризующее коагуляционный гемостаз. Агрегационная активность тромбоцитов на адреналин и тромбин, повышенная до начала лечения на 18% и 20%, под влиянием ЭМИ КВЧ и секрета пиявки достоверно снизилась и достигла контрольных значений. В

группе сравнения существенной динамики данного показателя не отмечено (табл. 2).

Следовательно, гирудотерапия в комплексе с КВЧ-пунктурой оказывает корригирующее действие на коагуляционное звено гемостаза у женщин с ВЗОМТ, активировывает антитромбин III и фибринолиз, а также способствует снижению повышенной агрегации тромбоцитов. Полученные результаты согласуются с данными других авторов о влиянии ЭМИ КВЧ и секрета *Hiruda medicinalis* на фибринолитическую систему

Таблица 1

Динамика ультразвуковых признаков воспалительных заболеваний женской половой сферы в процессе лечения

Данные УЗИ	Основная группа, % (n = 50)		Группа сравнения, % (n = 28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперэхогенные включения эндометрия	22,0	6,0*	21,4	17,9
Расширение вен миометрия	18,0	4,0	17,9	14,3
Односторонний и двусторонний гидросальпинкс	24,0	4,0*	21,4	17,9#
Жидкость в позадиматочном пространстве	12,0	2,0	10,7	7,1
Мягкость, болезненность матки при локации	10,0	4,0	10,7	10,7
Признаки спаечного процесса (девиация матки, припаянность яичника к ребру матки, нечеткость контуров яичников)	54,0	14,0*	50,0	35,7#

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с исходными значениями до лечения ($p < 0,05$); # – при сопоставлении со значениями в основной группе ($p < 0,05$).

Динамика показателей гемостаза под влиянием лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Основная группа (n = 22)		Группа сравнения (n = 13)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АПТВ, сек	38,6 ± 1,21	34,0 ± 1,62	36,8 ± 0,64*	33,6 ± 2,05	36,3 ± 0,83*
Фибриноген, г/л	2,0 – 4,0	4,36 ± 0,51	3,14 ± 0,43*	4,02 ± 0,50	3,12 ± 0,29*
РФМК, мкг/мл	32,7 ± 2,13	62,5 ± 4,56	46,3 ± 3,32***	64,1 ± 6,12	47,5 ± 3,74**
Антитромбин III, %	103,7 ± 8,44	80,8 ± 3,84	87,4 ± 2,17*	78,4 ± 7,92	89,3 ± 3,00*
ХПа-зависимый фибринолиз, мин	8,4 ± 2,28	13,2 ± 1,67	11,3 ± 0,32*	13,6 ± 1,88	10,7 ± 0,74*
Активность плазминогена, %	77-140	78,9 ± 6,17	88,6 ± 5,78	80,2 ± 8,43	89,5 ± 6,72
Агрегация тромбоцитов, %	58,3-64,2	71,7 ± 8,17	71,3 ± 6,55	70,3 ± 9,02	71,4 ± 7,63
АДФ					
Адреналин					
Тромбин					
Коллаген					
Фибриноген					

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ при сопоставлении значений показателей до и после лечения.

и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз при гиперкоагуляционных нарушениях [2, 3].

Таким образом, включение гирудотерапии и КВЧ-пунктуры в комплексное лечение ВЗОМТ обеспечивает быстрый регресс и купирование хронического болевого синдрома, встречающегося более, чем у половины женщин с воспалительными заболеваниями женских половых органов.

Гирудотерапия и КВЧ-пунктура оказывают корригирующее влияние на систему гемостаза у больных с ВЗОМТ, воздействуя на тромбоцитарный и плазменный компоненты.

КВЧ-пунктура и гирудотерапия потенцируют противовоспалительное действие медикаментозной терапии ВЗОМТ, о чем свидетельствует положительная динамика эхографической картины органов малого таза.

**THE EFFICIENCY OF RECOVERY MEDICINE
TECHNOLOGIES IN COMPLEX TREATMENT OF
INFLAMMATION DISEASES OF FEMALE GENITALS**

E.V.Shvelidze, N.P.Kareva, N.M.Pasman, N.V.Trunchenko
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The efficiency of high-frequency electromagnetic radiation and hyrudotherapy in complex treatment of chronic inflammatory diseases of pelvis organs in women were studied. It was found out that hyrudotherapy and high-frequency electromagnetic radiation provide the reduction of pain syndrome and inflammatory processes in pelvis organs. Markers of thrombophilia were revealed in 40% patients with inflammatory diseases of pelvis organs. The combine treatment corrects hypercoagulation hemostase disorders: decreases hyperfibrinogenemia and thrombinemia, increases the activity of antithrombin III and fibrinolysis.

Key words: chronic inflammation of female genitals, high-frequency electromagnetic radiation, hyrudotherapy, hemostasis.

Литература

- Илюхин А.Б., Прохоров Г.Г., Жирновой В.М. Тромбофилия и венозные тромбозы // Амбулаторная хирургия. – 2006. – №3 (23). – С. 3-8.
- Каменев О.Ю., Барановский А.Ю. Лечение пиявками. – СПб.: ИГ «Весь», 2006. – С. 198-207.
- Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002. – 190 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. – М.: «Russo», 2001. – С. 219-285.
- Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М.: Медицина, 2000. – С. 243-308.
- Рудакова Е.Б., Лузин А.А., Богданова О.Н. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 6-10.
- Суворова Н.А., Хрипунова Г.И., Синицын Н.И., Елкин В.А. Использование электромагнитного излучения миллиметрового диапазона низкой интенсивности в терапии хронических воспалительных заболеваний придатков матки // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2007. – №2 (46). – С. 28-33.
- Хачкурузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика, диагностические трудности и ошибки. – СПб.: ЭЛБИ, 2008. – С. 120-142.
- Kutteh WH, Triplett DA. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss // Semin Reprod Med. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 54-66.
- Rendrik F.F., Reitsma P.H. Genetic risk factors of venous trombosis // Hum. Genet. – 2001. – Vol. 109. – P. 369-384.

© ШИЛОВА Е.П., ПОДДУБНАЯ Л.В.

УДК 616.24-002.5-06-007.288-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПНЕВМОПЕРИТОНЕУМА В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ПОДРОСТКОВ

Е.П. Шилова, Л.В. Поддубная

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О.Маринкин;
кафедра фтизиопульмонологии, зав. – д.м.н., проф. Л.В. Поддубная.

Резюме. Проведено изучение возможности применения и эффективности комплексного лечения деструктивного туберкулеза легких у подростков с применением коллапсотерапии. В качестве метода коллапсотерапии использовали пневмоперитонеум. Получены высокие результаты лечения как по показателю прекращения выделения МБТ, так и по ликвидации деструктивных изменений в легких. Переносимость пневмоперитонеума была хорошей, осложнений не отмечено.

Ключевые слова: деструктивный туберкулез легких, подростки, лечение, коллапсотерапия, пневмоперитонеум.

В последнее десятилетие в России и во многих странах мира увеличилось число больных с деструктивными, прогрессирующими формами туберкулеза легких, как среди взрослых, так и среди детей и подростков. Одной из причин сложившейся ситуации является быстрое увеличение количества больных туберкулезом, вызванного лекарственно-устойчивым возбудителем, что создает значительные трудности при их лечении [1, 3, 7]. В создавшихся условиях, несмотря на совершенствование методов лечения больных туберкулезом, остается актуальным поиск новых путей повышения эффективности лечения деструктивных, в том числе и резистентных форм туберкулеза легких. В настоящее время доказано, что химиотерапия в комплексе с коллапсотерапией (пневмоторакс, пневмоперитонеум) повышает эффективность лечения больных туберкулезом легких. Однако по данным литературы, коллапсотерапевтические методы в комплексном лечении туберкулеза легких используются в основном у взрослых пациентов [2, 4, 6]. Сведений о применении этих методов в лечении больных туберкулезом подростков в литературе недостаточно [5].

Цель нашего исследования: изучить возможность применения коллапсотерапевтических методов лечения и их эффективность в комплексном лечении распространенных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 36 больных в возрасте 15-17 лет, лечившихся в детско-подростковом туберкулезном отделении туберкулезной больницы в 2006-2008 г.г. У

всех пациентов были диагностированы распространенные деструктивные процессы в легких, которые сопровождались выделением микобактерий туберкулеза (МБТ). Комплексное обследование пациентов включало изучение эпидемиологического анамнеза, проведение клинического обследования, лучевой и лабораторной диагностики, бактериологическое исследование мокроты, определение лекарственной чувствительности МБТ при поступлении и в динамике (1 раз в месяц). Все пациенты получали химиотерапию противотуберкулезными препаратами (4-5) в сочетании с патогенетической терапией. Противотуберкулезные препараты назначались с учетом данных о лекарственной чувствительности МБТ.

Для решения поставленной цели больные были разделены на 2 группы.

Первую (основную) группу составили 18 пациентов, в комплексном лечении которых использовали коллапсотерапию, вторую (контрольную) группу – 18 пациентов в лечении которых коллапсотерапия не применялась.

Группы больных по всем параметрам (пол, возраст, клиническая форма) были сопоставимы. В группах преобладали пациенты с инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада (66,7% и 72,2% соответственно), казеозная пневмония встречалась у 11,1% и 16,7%, диссеминированный туберкулез легких – у 22,2% и 16,7% больных соответственно группам. По результатам рентгено-томографического обследования органов грудной клетки определялись: поражение трех и более сегментов легких у 66,7% и 61,1% пациентов, деструктивный процесс был представлен сформированными полостями распада, преимущественно одиночными, у 44,4% и у 38,9% больных соответственно группам, у остальных – множественными участками деструкции

Шилова Елена Петровна – ассистент кафедры фтизиопульмонологии НГМУ; e-mail: korilka@ng.ru.

Поддубная Людмила Владимировна – д.м.н., проф., зав. каф. фтизиопульмонологии НГМУ; e-mail: podd@ng.ru.

легочной ткани, очаги бронхогенного обсеменения – у каждого второго. Лекарственно-устойчивые МБТ выделены у 7 больных (38,9%) основной группы и у 8 (44,5%) контрольной, из них у каждого второго установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ). Течение туберкулезного процесса у всех наблюдавшихся больных сопровождалось выраженными клиническими проявлениями (симптомами интоксикации, бронхолегочным синдромом), а у 4 больных наблюдалось кровохарканье.

В качестве метода коллапсотерапии применили пневмоперитонеум (ПП), для проведения которого использовали аппарат для наложения искусственного пневмоторакса. ПП поддерживали в течение 2-5 мес., средняя длительность курса составила 3,44±0,23 мес.

Пневмоперитонеум (введение газа в брюшную полость) накладывался после полного клинического обследования больного и формирования противотуберкулезной терапии (через 2-3 недели после поступления в стационар). При наложении ПП и формировании газового пузыря в брюшную полость изначально вводили 250 – 300 мл воздуха, через 2 дня повторяли введение с увеличением объема вводимого воздуха до 400-500 мл. После формирования газового пузыря инсuffляции газа в брюшную полость проводили 1 раз в неделю в объеме 500 мл. «Распускание» газового пузыря в брюшной полости проводили путём прекращения инсuffляций. Переносимость у пациентов была хорошей, осложнений не наблюдалось.

Критериями эффективности терапии являлись купирование клинических проявлений заболевания (симптомов интоксикации, бронхолегочного синдрома), прекращение выделения МБТ и ликвидация деструктивных изменений в легких.

Полученные результаты обрабатывали статистически с вычислением средней арифметической (М) и ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий (p) рассчитывали с использованием простого и парного критерия Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ динамики клинико-рентгенологических проявлений заболевания показал высокую эффективность комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких с использованием коллапсотерапии. Так, купирование интоксикационного синдрома было достигнуто у пациентов 1 группы в средние сроки 1,53±0,17 мес., а в контрольной только через 2,94±0,29 мес.; ($p < 0,05$).

Одним из основных показателей эффективности проводимого лечения при туберкулезе легких является прекращение выделения МБТ. При анализе динамики прекращения выделения МБТ в исследуемых группах определялась существенная разница (табл.1). Прекращение выделения МБТ было достигнуто у пациентов обеих групп через 1- 5 мес. лечения, при этом через 1 мес. от начала лечения – в одинаковом проценте случаев (у каждого пятого пациента - 22,2%). Это были пациенты со скудным бактериовыделением, без лекарственной устойчивости. Через 2 месяца лечения прекращение выделения МБТ достигнуто в основной группе у 55,5%, а в контрольной только у 16,7% больных. Таким образом, по истечении двух месяцев лечения МБТ в мокроте не определялись у 2/3 пациентов (77,7%) основной группы и только у 1/3 (28,9%) контрольной. Средние сроки прекращения выделения МБТ в группах составили 2,2±0,25 мес. и 3,1±0,35 мес., соответственно, ($p < 0,05$).

При анализе в динамике данных рентгенологического обследования органов грудной клетки у наблюдавшихся больных получены следующие результаты (табл.2). Ликвидация деструктивных изменений в легких и закрытие полостей распада достигнуты консервативным путем у большинства пациентов 94,4% и 83,4% соответственно группам. У большинства пациентов регрессия деструктивных изменений была достигнута в сроки 2-6 мес. от начала лечения. Деструктивные изменения не определялись через 4 месяца от начала

Таблица 1

Частота и сроки прекращения выделения МБТ в мокроте (мес.)

Группа	Количество больных в группе (n)	Из них МБТ+		Прекращение МБТ		Сроки прекращения бактериовыделения, (мес.)										Средние сроки М ± m (мес.)
		n	%	n	%	1		2		3		4		5		
						n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 (основная)	18	18	100	18	100	4	22,2	10	55,5	2	11,1	1	5,6	1	5,6	2,2±0,25*
2 (контрольная)	18	18	100	18	100	4	22,2	3	16,7	2	11,1	6	33,3	3	16,7	3,1±0,35*

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении исследуемых показателей.

Динамика ликвидации деструктивных изменений в легких и закрытия полостей распада у пациентов в исследуемых группах (мес.)

Группа	Количество больных в группе (n)	Закрытие полостей распада		Сроки ликвидации деструктивных изменений в легких и закрытия полостей распада (мес.)								Средние сроки М ± m (мес.)
				2		4		6		8		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 (основная)	18	17	94,4	8	44,4	7	38,9	2	11,1	-	-	3,4±0,34*
2 (контрольная)	18	15	83,4	1	5,6	6	33,3	7	38,9	1	5,6	5,1±0,38*

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении исследуемых показателей.

лечения у 83,3% больных основной группы и у 38,9% контрольной.

Средние сроки закрытия полостей распада составили $3,4 \pm 0,34$ мес. и $5,1 \pm 0,38$ мес. в группах сравнения соответственно, ($p < 0,05$).

Таким образом, использование коллапсотерапии (пневмоперитонеума) в комплексном лечении распространенных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков улучшает клинико-рентгенологическую динамику туберкулезного процесса и способствует достижению положительных результатов на более ранних сроках лечения. Инсуффляции газа в брюшную полость переносятся подростками хорошо, осложнений при проведении пневмоперитонеума не наблюдалось, что позволяет рекомендовать использование коллапсотерапевтических методов в комплексном лечении деструктивных форм туберкулеза легких у подростков. Показания для проведения пневмоперитонеума у подростков являются: инфильтративный туберкулез легких в фазе распада и обсеменения, казеозная пневмония, диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, деструктивный туберкулез легких с лекарственной устойчивостью МБТ, плохая переносимость противотуберкулезных препаратов.

THE EFFICIENCY OF COLLAPSE-THERAPY (PNEUMOPERITONEUM) TREATMENT OF DESTRUCTIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN TEENAGERS

E.P. Shilova, L.V. Poddubnaya
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The possibility to apply and efficiency of complex treatment with collapse-therapy of destructive pulmonary tuberculosis in teenagers were investigated. Pneumoperitoneum was used as a method of collapse-therapy. We obtained good

results as for cessation of Mycobacterium tuberculosis release and elimination of destructive lesions in the lung. Tolerability of pneumoperitoneum was good, complications were not recorded.

Key words: destructive pulmonary tuberculosis, teenagers, treatment, collapse-therapy, pneumoperitoneum.

Литература

- Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С.269.
- Васильева И.А., Багдасарян Т.Р., Чуканов Р.Б. и др. Эффективность применения комбинированной коллапсотерапии в лечении больных деструктивным туберкулезом легких, выделяющих лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 11. – С. 23-25.
- Михайлова Ю.В., Сон И.М., Скачкова Е.И. и др. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики) // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 1. – С. 5-10.
- Салмаханов А.Р., Гусейнов Г.К., Муталимов М.А. Коллапсотерапия в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. – 2009. – № 3. – С. 47-50.
- Туберкулез у детей и подростков / под ред. Л.Б. Худзик, Е.Я.Потаповой, Е.Н.Александровой. – М.: Медицина, 2004. – С.367.
- Чуканов В.И., Мишин В.Ю., Сигаев А.Т. и др. Эффективность искусственного пневмоторакса в лечении больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 8. – С. 22-24.
- Шилова М.В., Богородская Е.М. Распространенность туберкулеза в РФ // Туберкулез в Российской Федерации. – 2006. – С.45-52.

© КОНДЮРИНА Е.Г., ЗЕЛЕНСКАЯ В.В., ЁЛКИНА Т.Н., ГУЛЕВСКАЯ Н.Г., ШАБЛИЙ М.Г.

УДК 615.851:616-084-053.6

ПРОФИЛАКТИКА ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОДРОСТКОВ

Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская, Т.Н. Ёлкина, Н.Г. Гулевская, М.Г. Шаблий

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.О. Маринкин;

кафедра педиатрии ФПК и ППв, зав. — д.м.н., проф. Е.Г. Кондюрина.

Резюме. Среди подростков высока распространенность психосоматических расстройств, опасность перехода которых в хроническую соматическую патологию со стойким снижением качества жизни, определяет значимость их своевременной и эффективной профилактики. Трехмесячный курс терапии «Тенотеном детским» предотвращает развитие психосоматических расстройств, о чем свидетельствуют полученные результаты в виде достоверно позитивной динамики вегетативного гомеостаза и нервно-психического состояния у подростков, лечившихся «Тенотеном детским», в сравнении с тинейджерами, принимавшими плацебо.

Ключевые слова: подростки, психосоматическая патология, профилактика.

Подростковый возраст является одним из наиболее сложных, с медицинской точки зрения, периодов возрастной стратификации развития [5]. Его критичность связана с активизацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, определяющей интенсификацию сдвигов, дисбаланс в гормональном, адаптационном, психологическом звеньях гомеостаза, приводящих в совокупности с повышенным психоэмоциональным напряжением (ПЭН) вследствие дезадаптации к современному темпоритму жизни [6] (перегруженность школьной программы, необходимость ускоренной обработки информации, жесткая система оценки успехов с разделением детей на "способных" и "малоспособных", их сверхсоциализация с ощущением постоянной конкурсной гонки, нервозности, депрессии, чувства вины [2]) к формированию широко распространенных у подростков психосоматических расстройств (ПСР) [3]. Клиническая картина ПСР представлена помимо аффективных проявлений в виде слабо и умеренно выраженной депрессии невротического уровня обилием жалоб, характерных для синдрома вегетативной дисфункции (СВД) [4], по выраженности которых можно косвенно судить о степени ПЭН — чем интенсивнее, продолжительнее воздействие отрицательных эмоций, тем более значительны, стойки вегетативные нарушения и больше оснований для их хронизации.

С целью предупреждения развития и прогрессирования ПСР, находящегося в истоке патологии, определяющей многие демографические показатели, в частности, смертность и ее структуру, в период ПЭН для повышения

стрессоустойчивости необходим профилактический комплекс, включающий социальный, психологический и медицинский аспекты. Сложность реализации социального, требующего кардинальных изменений в сфере образования [6], и не всегда доступного психологического [2] компонентов, повышает интерес к вариантам медикаментозной профилактики ПСР в подростковом возрасте за счет мобилизации адаптационных возможностей организма.

Одним из препаратов, осуществляющих стресс-протекторное действие, необходимое для профилактики ПСР, является «Тенотен детский», относящийся к группам анксиолитиков, ноотропов, антидепрессантов, антигипоксантов, антиоксидантов. Он представляет собой смесь гомеопатических разведений аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100, отвечающему за сопряжение синаптических и метаболических процессов. Оказывая ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, «Тенотен детский» повышает активность стресс-лимитирующих систем, нормализует нарушенные процессы активации и торможения в ЦНС, улучшает память и внимание, не вызывает седативного, миорелаксантного, холинолитического действия, высокий профиль безопасности зарегистрирован в ряде исследований [1, 7]. В целях оценки эффективности применения перспективного для профилактики ПСР «Тенотена детского» интересна оценка вегетативного гомеостаза и нервно-психического состояния «практически здоровых» подростков в период повышенного ПЭН.

Материалы и методы

В рамках слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования в общеобразовательной школе города Новосибирска было обследовано 60 детей в возрасте от 12 до 16 лет (в том числе 36 (60%) девочек),

Кондюрина Елена Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППв, проректор по последипломному образованию НГМУ; e-mail: condur@ngs.ru.

Зеленская Вера Викторовна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии ФПК и ППв НГМУ; тел. 8 (383) 2236721.

Ёлкина Татьяна Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии НГМУ; 8(383) 2672622.

готовившихся к переводным экзаменам в III-IV учебных четвертях, то есть в период воздействия мощного стрессогенного фактора, способствующего развитию ПСР. Данные анамнеза и анализа амбулаторных карт показали, что уровень здоровья обследованных был характерен для посещающих организованные коллективы: преобладали дети со 2-3 группами здоровья, большинство из них имели сочетание факторов, способствующих развитию ПСР, среди которых ишемически-гипоксическое поражение ЦНС с синдромом минимальных церебральных дисфункций в анамнезе, хроническая очаговая инфекция, аллергические заболевания, рецидивирующие респираторные заболевания, наличие вредных привычек (курение, пивной алкоголизм) и др.

Согласно рандомизационного списка, исследуемые были разделены на 2 равные группы: 1 – дети, получавшие в качестве терапии «Тенотен детский», 2 – пациенты, принимавшие плацебо. Курс терапии составил 12 недель по 1 таблетке 3 раза в день. В динамике для изучения вегетативного гомеостаза использовались таблица А.М. Вейна, адаптированная для детского возраста, кардиоинтервалография (КИГ), измерение систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), электрокардиография (ЭКГ), клиноортостатическая проба (КОП), в рамках психологического тестирования для оценки психоэмоционального состояния и уровня тревожности применялись цветовой тест Люшера и шкала самооценки Спилбергера-Ханина соответственно.

Результаты и обсуждение

По таблице А.М. Вейна, адаптированной для детского возраста, диагноз «здоров» не был поставлен ни одному из обследованных, вегетативная лабильность выявлена у 2 (3,3%), вегетосудистая дистония (ВСД) по смешанному типу с преобладанием симпатикотонии, легкая форма – у 3 (5%), ВСД по смешанному типу с преобладанием ваготонии, легкая форма – у 12 (20%), ВСД по смешанному типу, легкая форма – у 9 (15%), ВСД по симпатикотоническому типу – у 2 (3,3%), ВСД по ваготоническому типу – у 10 (16,7%), ВСД по смешанному типу с преобладанием симпатикотонии – у 4 (6,7%), ВСД по смешанному типу с преобладанием ваготонии – у 18 (30%). При рандомизации группы значительно не отличались по структуре исходного вегетативного тонуса (ИВТ), динамика бальной оценки которого в процессе терапии в 1 группе была обусловлена уменьшением

симпатикотонических баллов, преимущественно, за счет купирования головных болей при возбуждении, беспокойного сна, проблем засыпания, повышенного САД, и ваготонических баллов, главным образом, вследствие исчезновения мигреноподобных цефалгий, головокружений, утомляемости, пониженного САД, ДАД, болей в животе, спастических запоров, тошноты, проблем просыпания, ЭКГ-признаков ваготонии (табл. 1). Во 2 группе отчетливой динамики ИВТ зафиксировано не было, у ряда подростков она была отрицательной с появлением новых жалоб.

Таблица 1

Бальная оценка ИВТ подростков по адаптированной таблице А.М. Вейна

Группа \ Баллы	Симпатикотония, балл			Ваготония, балл		
	исходно	через 3 мес.	p	исходно	через 3 мес.	p
1 группа	7,3±0,9	4,1±0,4	0,04	26,8±2,1	12,2±2,0	0,03
2 группа	8,1±0,8	7,8±0,7	*	24,9±1,9	23,2±1,9	*

Примечание: * – различия не достоверны.

При измерении АД на этапе включения в исследование значения, соответствующие возрастной норме, были отмечены у 26 (43%) подростков. В структуре патологии преобладала гипотония – чаще отмечалось изолированное снижение ДАД. В процессе терапии в группах были получены разнонаправленные сдвиги уровней АД: в 1 группе на 30% (с 47% в начале исследования до 77% через 3 месяца, $p = 0,04$) увеличился удельный вес значений АД, соответствовавших возрастной норме, во 2 группе они фиксировались с аналогичной частотой (40% и 47% соответственно), то есть продолжающееся воздействие стрессора не только не позволяло организму адаптироваться к его влиянию, но и могло стать, учитывая нейро-гормональные особенности, причиной перехода функциональных отклонений в органические с формированием ПСР, в виде артериальной гипертензии или гипотензии более чем у половины подростков.

Чаще других среди особенностей ЭКГ, отражающих отклонения от возрастной нормы, исходно регистрировались синусовая аритмия, превышающая допустимые 10%, выявленная у 54 (90%) подростков, и синдром ранней реполяризации желудочков (СРРЖ), как компенсаторное явление в ответ на преобладание симпатических влияний, – у 11 (18%) тинейджеров.

Трехмесячный курс терапии «Тенотеном детским» позволил скорректировать синусовую аритмию у 16 (53%) детей, которая стартово была зафиксирована у 28 (93%) тинейджеров, через 3 месяца – у 12 (40%, $p = 0,03$), параллельно снизилась распространенность СРРЖ с 17% до 7%, ($p = 0,1$). Во 2 группе статистически значимой динамики, подтверждающей адаптацию к стрессогену, получено не было (СРРЖ регистрировался у 6 (20%) подростков в начале и конце наблюдения, аритмия – у 26 (87%) и 24 (80%) соответственно), это свидетельствует о неадекватности стресс-реакции, недостаточном включении стресс-лимитирующих систем, что повышает риск перехода функциональных отклонений ЭКГ в более серьезные и прогностически неблагоприятные нарушения на фоне дезадаптации.

По исходным данным КИГ, ваготоническая направленность ИВТ была отмечена у 13 (21,7%) тинейджеров, эйтоническая – 34 (56,7%), симпатикотоническая – 6 (10%), гиперсимпатикотоническая – 7 (11,7%). Динамика ИВТ в 1 группе отражала сбалансированность взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что соответствовало увеличению с 53% до 83% удельного веса эйтонии, исчезновению гиперсимпатикотонии и уменьшению численности ваготоников до 2 (7%) человек. Среди подростков 2 группы в динамике было зафиксировано достоверное снижение распространенности эйтонии с 60% до 30% за счет её перераспределения в сторону гиперэргических влияний симпатического звена, исходно зарегистрированных у 5 (17%), через 3 месяца – у 15 (50%) тинейджеров, свидетельствующего о неадекватности

Динамика вегетативной реактивности по данным кардиоинтервалографии

Вегетативная реактивность, n (%)	1 группа		2 группа	
	исходно	через 3 мес.	исходно	через 3 мес.
асимпатикотоническая	5 (17%)	-	6 (20%)	7 (23%)
нормальная	10 (33%)	21 (70%)	11 (37%)	6 (20%)
гиперсимпатикотоническая	15 (50%)	9 (30%)	13 (43%)	17 (57%)

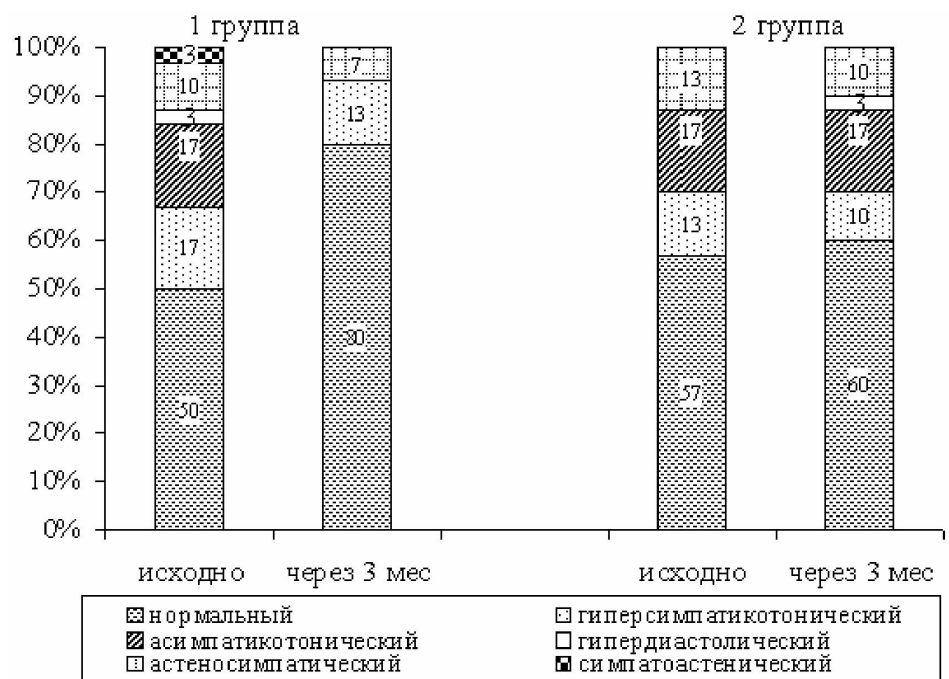


Рис. 1. Распределение вариантов КОП среди тинейджеров.

стресс-реакции, нарушении соотношения активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем с развитием дистресса и повреждающих эффектов общего адаптационного синдрома.

Стартово зафиксированный ответ организма на кратковременную нагрузку отражал неадекватность адаптационных реакций у большинства обследованных: асимпатикотоническая вегетативная реактивность (ВР) выявлена у 11 (18%) детей, нормальная – 21 (35%), гиперсимпатикотоническая – 28 (47%). В процессе терапии среди подростков 1 группы достоверно чаще (у 70%) регистрировался нормальный ответ в виде симпатикотонической ВР с параллельным снижением удельного веса гиперсимпатикотонической и нивелированием прогностически наиболее неблагоприятной, свидетельствующей об истощении адаптации, асимпатикотонической ВР (табл. 2). На фоне роста гиперэргической направленности ИВТ во 2 группе было зафиксировано увеличение удельного веса гиперсимпатикотонической ВР, что при продолжающемся воздействии стрессогенных факторов, приведет к срыву адаптации и развитию ПСР со снижением качества жизни, эффективности образовательного процесса.

Таблица 2

Исходно достаточный уровень вегетативного обеспечения (ВО) по КОП был выявлен у 32 (53%) подростков. Терапия «Тенотеном детским» позволила добиться купирования прогностически наиболее неблагоприятных – гипердиастиличес-

кого и асимпатикотонического вариантов КОП (рис. 1) за счет их перераспределения в сторону достаточного ВО — нормального варианта КОП, зарегистрированного по результатам пробы через 3 месяца у 80% тинейджеров, что свидетельствовало об адекватности стресс-реакции и переходе ВНС на более экономный уровень функционирования. Дети с исходно нормальной КОП на момент окончания исследования в 100% случаев сохранили оптимальное ВО с параллельным ростом удельного веса эйтонической направленности ИВТ. Во 2 группе статистически значимой динамики достаточного ВО зарегистрировано не было, сохранились, либо появились асимпатикотонический, гипердиастилический, другие патологические варианты КОП на фоне возросшей распространенности гиперсимпатикотонии, что в большей мере отягощает течение адаптации, ведет к её срыву при продолжающемся воздействии стрессогена.

Среди тинейджеров 1 группы по шкале самооценки Спилберга-Ханина стартово высокая тревожность была зарегистрирована у 25 (83%) из них, через 3 месяца - у 13 (43%). Во 2 группе росту данного показателя к концу наблюдения с 73% до 83%, способствовало развивающееся у большинства детей к исходу IV четверти переутомление с увеличением выраженности агрессии, конфликтности со сверстниками, учителями и родителями.

По результатам цветового теста Люшера, удовлетворительное и хорошее нервно-психическое состояние (НПС) в 1 группе исходно было выявлено у 17 (57%) детей, через 3 месяца — у 23 (77%), во 2 группе - у 20 (67%) и 12 (40%) соответственно. Стартово оптимальная и ориентированная на энергозатраты энергетическая мобилизованность организма (ЭМО), была зафиксирована у 10 (33%) учащихся 1 группы, через 3 месяца — у 21 (70%), во 2 группе — у 12 (40%) и 10 (33%) соответственно. Благоприятное состояние нервно-психической сферы пациентов по завершению курса терапии «Тенотеном детским», свидетельствовало об адекватном воздействии препарата на лимбическую систему, что в целом подтверждалось положительной динамикой основных показателей вегетативного гомеостаза. Наличие скорее плохого НПС и чрезмерной ЭМО по окончании 3-х месячного курса терапии внутри 1 группы может иметь несколько причин, в том числе глубокие семейные и внутриличностные конфликты, требующие, безусловно, не только медикаментозной, но и психотерапевтической помощи.

Таким образом, несмотря на продолжающееся воздействие стрессогенных факторов на современного подростка,

терапия «Тенотеном детским» в течение 3 месяцев, вследствие активации стресс-лимитирующих систем организма, позволяет профилактировать развитие ПСР за счет адекватности функционирования вегетативной нервной системы на фоне благоприятного психоэмоционального состояния ребенка.

PREVENTION OF PSYCHOSOMATIC PATHOLOGY IN TEENAGERS

E.G. Kondyurina, V.V. Zelenskaya, T.N. Elkina,
N.G. Gulevskaya, M.G. Shabliy
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The prevalence of psychosomatic disturbances among teenagers is high. They are dangerous because of their ability to become achronical somatic form with the stable decrease of life quality. It determines the importance the prevention means. We revealed the positive dynamics of vegetative and neuropsychic status in teenagers after "Treniten child" therapy in comparison with teenagers that received placebo. So three month therapy by "Treniten child" prevents the development of psychosomatic pathology.

Key words: teenagers, psychosomatic pathology, prevention.

Литература

1. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В. и др. Применение препарата Тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2009. — № 8. — С. 85-87.
2. Захаров А.И. Происхождение и психотерапия детских неврозов. — СПб.: КАРО, 2006. — 672 с.
3. Исаев Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей. — СПб.: Речь, 2005. — 400 с.
4. Козлова Л.В. Вегетативная дисфункция у детей и подростков. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 96 с.
5. Левина Л.И., Куликова А.М. Подростковая медицина. 2-е изд. переработанное и дополненное. — СПб.: Питер, 2006. — 544 с.
6. Литвиненко Н.В. Социально-психологическая адаптация школьников в критические периоды развития. — М.: Сфера, 2007. — 350 с.
7. Лобов М.А., Борисова М.Н., Осипова О.В. и др. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии // Педиатрия. — 2008. — № 5. — С. 107-109.

Менеджмент и здравоохранение



© КАЛИНИЧЕНКО А.В., ВАСИЛЬЕВ И.В., КАЙГОРОДОВ А.А., АВЕРЬЯНОВА Т.А., МАЛЬЦЕВ А.В.

УДК 614.2:616-082:681.31

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ ДЛЯ ОБСЛУЖИВАНИЯ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

А.В. Калининченко, И.В. Васильев, А.А. Кайгородов, Т.А. Аверьянова, А.В. Мальцев

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. – д.м.н., проф. А.В. Калининченко.

Резюме. В статье рассматриваются вопросы создания в здравоохранении компьютерных информационных баз данных, аспекты внедрения информационных систем в многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях на региональном уровне. Предложен алгоритм внедрения единой модели базовой клинической информационной системы «КИС ДОКА+» на уровне пилотного проекта в Новосибирской области. Подчеркнута значимость информационных ресурсов и технологий в управленческой и лечебной деятельности ЛПУ, что отвечает возросшим требованиям повышения доступности и качества всех видов медицинской помощи для населения России.

Ключевые слова: информационные ресурсы, информационные технологии, система управления здравоохранением, высокотехнологичная медицинская помощь.

Вопросы применения информационных технологий управления здравоохранением, как экономической системой, на современном этапе встали в один ряд с такой актуальной задачей, как эффективное использование ресурсов здравоохранения. В то же время специалисты в области информатизации отмечают сегодня ярко выраженную дезориентацию в отработке единой модели информатизации здравоохранения, попытки решения локальных задач, отсутствие стандартизации и системного подхода к разработке тех или иных программных комплексов автоматизации деятельности как отдельных лечебных учреждений, так и отрасли в целом [2]. Следует также отметить, что многие руководители ЛПУ в полной мере не осознают, какими информационными ресурсами они обладают.

В Российской Федерации с 01.01.2008г. вступил в силу национальный стандарт "Электронная история болезни. Общие положения" (ГОСТ Р 52636-2006) - первый национальный стандарт в области медицинской информатики.

Это долгожданный этап развития российского здравоохранения как для руководителей, врачей ЛПУ, так и для разработчиков программного обеспечения в сфере здравоохранения.

По мнению большинства специалистов, в здравоохранении классическая форма клинической истории болезни (ИБ) является одним из выдающихся достижений европейской культуры, образцом успешной, сбалансированной формализации описания состояния пациента, результатом многолетней деятельности сообщества врачей. В современных условиях лечение одного заболевания может представлять собой сложный комплекс из госпитализаций в разных медицинских учреждениях и диспансерного наблюдения. При этом заводится множество историй болезни и амбулаторных карт, доступ к которым для лечащего врача весьма затруднен даже внутри одной организации. Ориентироваться в "бумажной" информационной базе становится все труднее, требуются новые формы обобщения. Естественным эволюционным путём совершенствования лечебно-диагностического процесса является внедрение в медицинскую практику клинических информационных систем (КИС) и систем персонафицированного учета (ПУ) [1,3].

Калининченко Александр Викторович – д.м.н., проф. зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения НГМУ; тел. 8(383)2263514.

Кайгородов Алексей Алексеевич – гл. врач МУЗ ИЦГБ; тел. 8(383)4329555.

Аверьянова Татьяна Анатольевна – к.э.н., доцент, декан ФЭУУЗ;
e-mail: kav007@ngs.ru

Как отмечают многие специалисты, в области КИС, наблюдается настоящий «хаос», как среди медицинского программного обеспечения (ПО), так и в технологиях внедрения подобных систем. Причин этому называют много, не меньше предложено и решений [2,3]. Но следует признать, что даже в крупных медицинских учреждениях данная ситуация не решена на 100%.

Конечно, за прошедший период достигнуты определённые успехи, но, увы, это единичные случаи, а не система.

На наш взгляд, главная проблема информатизации российского здравоохранения заключается, прежде всего, в отсутствии развитой инфраструктуры и общей методологии внедрения современных информационных технологии в повседневную практику деятельности ЛПУ.

Кроме этого:

1. Зачастую отсутствуют специалисты в области информационных технологий (ИТ) (особенно в сельской местности);
2. Нет надёжных линий связи;
3. Отсутствует унифицированная «электронная карта пациента»;
4. Нет специализированных помещений для создания электронного архива ЛПУ и резервного копирования;
5. Отсутствуют системы компьютерной безопасности;
6. Нет систем специализированного медицинского мониторинга и анализа полученных данных;
7. Отсутствие общей медицинской инфраструктуры в регионе, области и др., значительно замедляет передачу персонифицированных данных о пациенте из одной больницы в другую;
8. Зачастую отсутствуют системы для проведения сеансов телемедицины, видеоконференций, дистанционного обучения и др., с использованием интернет-технологий;
9. Практически отсутствует электронная система накопительной информационной базы медицинской статистики и отчетной финансовой документации в ЛПУ.

В настоящий момент решение данных проблем в большей степени ложится на главных врачей ЛПУ. В то же время системный медико-экономический ана-

лиз, социально-демографический анализ становится неотъемлемой частью управленческой деятельности в здравоохранении. Обработка информации в ЛПУ на современном уровне позволяет обосновывать принятия управленческих решений, что усиливает их значимость, существенно расширяет доказательную базу клиницистов, способствует развитию клинического мышления в медицинском сообществе [6].

На рынке медицинского программного обеспечения предложены десятки различных МИС, что, безусловно, вводит в заблуждение руководителей здравоохранения, некоторые из которых принимают решение о создании собственных систем, тем самым, обрекая себя на огромные финансовые затраты, к сожалению часто без положительных результатов. [4].

Подобная ситуация в конце 90-х годов наблюдалась в сфере бухгалтерского программного обеспечения. В результате естественного отбора, в течение достаточно длительного времени, таких программ осталось совсем немного. Однако, думающие руководители здравоохранения прекрасно понимают, что нынешнее отставание в использовании современных информационных технологий оставляет российскую медицину на уровне прошлого века, и в дальнейшем это отставание будет только увеличиваться. Значит будут возрастать затраты на его преодоление [5].

Так что же делать? Сегодня принят национальный стандарт, накоплен большой многолетний опыт российской медицинской информатики, буквально на голом энтузиазме рождена отечественная телемедицина, есть желание руководителей и медицинского персонала двигаться вперёд. С чего начать?

Прежде всего мы считаем, что следует прекратить вкладывать средства в создание, развитие и поддержание индивидуальных проектов информатизации для ЛПУ, а направлять их на формирование комплексной корпоративной медицинской информационно-технологической инфраструктуры или, возможно, регионального медицинского информационного центра аутсорсинга и хостинга (МЦ) в сфере информационных технологий (ИТ) для обслуживания многопрофильных больниц, управляющих органов здравоохранения.

Что может дать этот проект многопрофильным ЛПУ? Прежде всего - это:

- подключение ЛПУ, принявших решение участвовать в проекте, высокоскоростными линиями связи к серверам (к базам данных информационного хранилища), расположенным в подобном центре (или создание информационно-технологической инфраструктуры регионального здравоохранения);

- установку единой унифицированной клинической информационной системы на серверах МЦ;

- обеспечение информационной безопасности передачи персональных данных;

- разработку программной подсистемы сбора деперсонализированных данных для централизованного хранения и обработки;

- разработку программной подсистемы анализа собираемых данных, как в реальном масштабе времени, так и в отсроченном режиме;

- разработку интерфейса врача для информирования в КИС о выявленных в результате централизованной обработки данных о важных событиях, связанных с обследованием и лечением пациентов;

- ведение мониторинга состояния здоровья населения региона;

- ведение мониторинга кадрового обеспечения здравоохранения.

Централизованное размещение серверов с установленной на них КИС, используемой в различных ЛПУ, обеспечит каждому из этих учреждений:

- высококвалифицированное техническое обслуживание оборудования для поддержки работоспособности в круглосуточном режиме установленной на нём системы;

- высокий уровень информационной безопасности;

- высокий уровень физической безопасности сервера и находящихся на нём всех оперативных и архивных данных о пациентах и их лечении;

- возможность ведения анализа стратегической и оперативной информации для принятия обоснованных управленческих решений.

Кроме этого, разработка программных подсистем сбора деперсонализированных данных о ходе лечения пациентов и их анализа, безусловно, полезна для принятия решений лечащим врачом о необходимых коррективах лечения и обследования, что приведёт к увеличению эффективности лечебно-диагностических процессов и

повысить уровень качества предоставляемой медицинской помощи.

Большую пользу получают руководители управления здравоохранением на всех уровнях, имея возможность осуществлять реальный мониторинг и контроль за состоянием дел в регионе, самой медицинской организации.

Внедрение данного проекта может быть ориентировано на следующие этапы:

1. Приобретение и инсталляция системной платформы для:

- обеспечения сбора, хранения и поддержки оперативного доступа персонала медицинских учреждений (сервер для обеспечения хостинга и аутсорсинга КИС);

- реализации интегрированной базы данных по указанным медицинским учреждениям, обеспечения WEB-интерфейсов и сервисов для доступа к интегрированным данным и развертывании аналитических приложений (Сервер СУБД, WEB-сервер, РНР, аналитика и др.).

2. Проведение работ по обеспечению необходимых характеристик каналов доступа со стороны участвующих медицинских учреждений к централизованным ресурсам в МЦ.

3. Установка программного обеспечения для поддержки WEB-хостинга, установка программных комплексов КИС, тестирование характеристик системы на конечном пользовательском уровне.

4. Разработка структуры интегрированной базы данных, разработка программных средств интеграции информации из среды КИС, разработка соответствующих WEB-сервисов взаимодействия с аналитическими предложениями и др.

5. Проведение тестовых испытаний, анализ полученных результатов и корректировка, и доработка программного обеспечения.

6. Анализ работы системы, учет оценки пользователей, принятие соответствующих решений по дальнейшему пути развития системы.

В качестве базовой клинической информационной системы, для реализации пилотного проекта в Новосибирской области нами рекомендована КИС ДОКА+. Основные критерии выбора - надёжность, дружелюбный интерфейс,

сервис и большой опыт практического применения (более 20 лет) [1].

Важным на начальном этапе внедрения информационных технологий для главного врача ЛПУ является задача согласования процессов реорганизации систем управления и делопроизводства с руководством областного здравоохранения.

Одной из серьезных проблем реализации данного проекта, на наш взгляд, является обеспечение информационной безопасности передачи персонализированных данных. Это краеугольный камень развития инфраструктуры здравоохранения. В данном случае возможно использование многолетнего опыта российской банковской сферы и системы электронных выборов, передача данных по выделенным каналам и, безусловно, совершенствование существующей нормативно-правовой базы.

Таким образом, эффективная медицинская информационная система является свидетельством зрелости лечебного учреждения, уровня организации, и дает следующие преимущества:

- единая методология позволяет выработать корпоративную культуру медицинской деятельности лечебного учреждения, базирующуюся на единых подходах, базах данных и обобщении накопленного опыта;
- использование единых стандартов документов учреждения, классификаторов, включая стандартизованные справочники, стандартизацию ввода и предоставления информации пользователям, минимизацию «бумажного» труда персонала создает единое информационное пространство учреждения;
- унифицированные подходы к организации трудовой и управленческой деятельности ЛПУ, что позволяет оптимизировать финансовые, кадровые и материально-технические ресурсы медицинского учреждения.

Данный подход позволит улучшить показатели медико-хозяйственной и лечебной деятельности медицинских организаций и выход на уровень международных стандартов.

Сегодня важным должно стать понимание того, что на внедрении информационной системы инновационные процессы не заканчиваются до тех пор, пока не будет проведен тщательный анализ их исполнения и не будут извлечены и систематизированы все полезные резуль-

таты, пригодные для использования в будущих проектах информатизации лечебного учреждения.

APPROACHES FOR DEVELOPMENT OF MEDICAL INFORMATION AND TECHNICAL INFRASTRUCTURE FOR MULTI-DISCIPLINARY HOSPITALS

A.V. Kalinichenko, I.V. Vasylev, A.A. Kajgorodov,
T.A. Averyanova, A.V. Maltsev
Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper discusses problems in development of computer information databases in healthcare system at regional level. We suggested the algorithm to apply a united base model of clinical information system «КИС ДОКА +» as a pilot project in Novosibirsk region. The importance of information resources and technologies for management and medical practice in hospitals was emphasized. This corresponds to high requirements as for availability and efficiency of medical care in Russia.

Key words: Information resources, information technologies in the system of healthcare managing and providing high technological medical help.

Литература

1. Вялков А.И., Кучеренко В.З., Райзберг Б.А. и др. Управление и экономика здравоохранения: учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 576-634.
2. Колясников С.А. Корпоративные информационные системы. Взгляд изнутри // <http://uralsoft.by.ru/>
3. Кузьменко В.Г., Баранов В.В., Шиленко Ю.В. // Менеджмент в здравоохранении // <http://www.it-med.ru/library/m/management.htm>
4. Ликстанов М.И. Организация внедрения информационной системы в крупной клинической больнице // Врач и информационные технологии. – 2008. – № 1. – С. 20-27.
5. Симаков О.В. О мерах по созданию государственной информационной системы персонализированного учета оказания медицинской помощи гражданам Российской Федерации // Доклад на заседании правительства РФ 16 октября 2008г.
6. Шульман Е.И., Глазатов М.В., Пшеничников Д.Ю. и др. Структурная модель клинической информационной системы // Информационные технологии. – 2004. – № 8. – С. 35-40.

© ДЖУПАРОВА И.А., БОРИСОВА О.А., АБРАШКИНА Е.А., ГОРБАТЮК Т.В., ГАЛАГУШ Л.Л., ЛУКЬЯНОВА В.М., ГОЛУБЕВА И.А., КУЗНЕЦОВА В.В.

УДК 615.12:614.27

О ФОРМИРОВАНИИ КОНКУРЕНТНОЙ СТРАТЕГИИ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

И.А. Джупарова, О.А. Борисова, Е.А. Абрашкина, Т.В. Горбатюк, Л.Л. Галагуш, В.М. Лукьянова,
И.А.Голубева, В.В. Кузнецова

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.О. Маринкин;
кафедра управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения,
зав. – к.фарм.н., доц. И.А. Джупарова.

Резюме. Разработана и апробирована методика формирования конкурентной стратегии. Методика включает анализ стратегических целей аптечной организации, выбор экономических показателей конкурентоспособности и варианта стратегии, а также оценку ее экономической эффективности.

Ключевые слова: аптечная организация, конкурентная стратегия.

В условиях финансового кризиса, выживания аптечных предприятий в жесткой конкурентной среде необходим экономически обоснованный выбор стратегических целей предприятия, путей и методов их достижения. Это реализуется фармацевтическим менеджментом в процессе формирования конкурентной стратегии, адекватной имеющимся ресурсам, условиям внешней и внутренней среды, влияющим на финансово-экономическую деятельность аптечного предприятия.

Целью исследования является разработка и апробация методики выбора конкурентной стратегии аптечной организации.

Материалы и методы

В основу исследования были положены показатели, характеризующие фармацевтическую деятельность аптечной организации. В процессе исследования применялись методы: контент-анализа, метод парных сравнений, метод анализа иерархий. Методика была апробирована на примере ООО «Флорафарм».

Результаты и обсуждение

Контент-анализ экономической и фармацевтической научной литературы по проблеме формирования конкурентной стратегии аптечного предприятия показал, что постановка задачи выбора конкурентной стратегии имеет

форму многокритериальной качественной оценки, включающей ранжирование вариантов стратегии по системе частных критериев [1,2].

Установлено, что частные критерии, по которым проводится оценка альтернативных вариантов стратегии предприятия, являются взаимозависимыми и качественно разнородными, а их количество достаточно велико и некоторые из них могут быть измеримы только в лингвистической шкале. Учитывая перечисленные выше существенные аспекты выбора, процедура оценки и подбора стратегии осуществлялась на основе применения метода анализа иерархий (МАИ) и его составной части метода парных сравнений (МПС), что позволило получить оптимальные многокритериальные решения.

В результате контент-анализа экономической и фармацевтической литературы установлено, что на выбор конкурентной стратегии аптечного предприятия оказывают влияние 4 группы факторов формирования стратегии и 15 критериев их составляющих:

1. Экономические факторы
 - 1.1. Динамика и доля рынка;
 - 1.2. Издержки;
 - 1.3. Ассортимент фармацевтических товаров.
2. Организационные факторы
 - 2.1. Структура и состав менеджмента аптечной организации;
 - 2.2. Система управления товарными запасами в аптеках;
 - 2.3. Система продвижения услуг (реклама, связь с общественностью);

Джупарова Ирина Алексеевна – к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения НГМУ; тел. 8(383) 225-07-13.

Борисова Ольга Александровна – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения НГМУ; тел. 8(383) 2250713.

Абрашкина Елена Алексеевна – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения НГМУ; тел. 8(383) 2250713.

2.4. Соблюдение фармацевтического порядка.

3. Технологические факторы

3.1. Материально-техническое оснащение аптечной организации.

4. Социальные факторы

4.1. Корпоративные особенности среды;

4.1.1. Предоставление дополнительных фармацевтических услуг;

4.1.2. Участие в реализации системы дополнительного лекарственного обеспечения;

4.1.3. Высокая квалификация и профессионализм фармацевтического персонала

4.1.4. Реализация наркотических средств, психотропных, сильнодействующих и ядовитых веществ;

4.1.5. Наличие корпоративной культуры аптечной организации.

Для выбора приоритетной группы факторов, лежащих в основе формирования конкурентной стратегии аптечных организаций, проводили их экспертную оценку по специально разработанной анкете.

Разработанная нами анкета состояла из двух разделов:

1. «Сведения об эксперте»;

2. «Совокупность групповых факторов формирования конкурентной стратегии аптечной организации».

Следует отметить, что формирование экспертной группы является важнейшей процедурой, определяющей качество экспертной оценки и включает определение количественного и качественного состава провизоров-экспертов.

При определении числа экспертов с заданной доверительной вероятностью λ и погрешностью γ использовали рекомендации Е.С. Вентцель о численности экспертов для научных медицинских исследований при $\gamma = 0,5$ с доверительной вероятностью 90 – 95%. Число экспертов, принявших участие в экспертной оценке составило 11 чел. при $\lambda = 90\%$.

Качественный состав экспертов определяли по уровню компетентности, включающему качественные характеристики эксперта (стаж работы по специальности, наличие ученой степени или звания и др.) и расчетный показатель (коэффициент аргументации). Качественный состав экспертной группы провизоров по уровню компетентности и коэффициенту аргументации составил 0,45, что является удовлетворительным в медико-биологических исследованиях.

Выбор групповых факторов формирования конкурентной стратегии проводили по анкетам-матрицам в соответствии с методом парных сравнений. Эксперт высказывал суждение на качественном уровне, для каждой пары групповых факторов формирования стратегии, используя шкалу отношений: «лучше», «хуже», «равно».

Полученные данные заносили в анкету-матрицу по каждому эксперту и фактору формирования конкурентной стратегии.

Перевод качественных характеристик в количественные производили с использованием принятых в методе парных сравнений количественных соотношений:

$$2, \text{ если } X_i > X_j$$

$$1, \text{ если } X_i = X_j$$

$$0, \text{ если } X_i < X_j$$

Статистическая обработка анкет экспертов включала:

1) определение величин L_{ij1} и L_{ij2} , представляющих собой частоты превосходства i -х факторов формирования конкурентной стратегии;

2) расчет суммарной частоты превосходства (L_{ij}) по формуле:

$$L_{ij} = L_{ij1} + L_{ij2} \quad (1)$$

3) определение средней суммарной частоты (\bar{L}_{ij}), которую рассчитывали по 4 группам факторов формирования конкурентной стратегии по формуле:

$$\bar{L}_{ij} = \frac{L_{ij}}{N} \quad (2)$$

где N -число экспертов;

4) нахождение общего числа проведенных каждым экспертом парных сравнений по формуле:

$$I = \frac{n \times (n-1)}{2} \quad (3)$$

где I - число суждений экспертов;

n – число групповых факторов формирования конкурентной стратегии

5. Расчет коэффициента весомости по основной формуле метода парных сравнений:

$$M_{ij} = \frac{\bar{L}_{ij}}{I} \quad (4)$$

где M_{ij} – коэффициент весомости i -го группового фактора формирования конкурентной стратегии.

\bar{L}_{ij} – средняя экспертная оценка или суммарная час-

тота превосходства i-го группового фактора формирования конкурентной стратегии.

Результаты расчета средней суммарной частоты превосходства и коэффициента весомости представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты расчета средней суммарной частоты превосходства и коэффициента весомости по групповым факторам формирования конкурентной стратегии

Групповые факторы формирования конкурентной стратегии предприятия	Обозначение	L _{ij}	M _{ij}
Организационные	X ₁	3,09	0,154
Экономические	X ₂	5,91	0,295
Технологические	X ₃	1,82	0,091
Социальные	X ₄	2,41	0,121

Из табл. 1 следует, что наиболее высокое значение коэффициента весомости у группы экономических факторов (0,295), поэтому для разработки функциональной стратегии использовали данный комплексный показатель.

Содержание экономического фактора формирования конкурентной стратегии раскрывают отдельные критерии. По разработанной нами анкете методом последовательного отбора из 15 критериев провизорами были отобраны 6 наиболее важных: ценовая политика; товарная политика; доля рынка; уровень издержек; уро-

вень входных барьеров рынка (лицензирование); уровень конкуренции.

Следующим этапом нашего исследования было проведение декомпозиции и представление задачи выбора конкурентной стратегии аптечной организации в иерархической форме (рис.1).

На следующем этапе провизоры-эксперты, в соответствии с методом анализа иерархий, составляли матрицы парных сравнений.

Таблица 2

Шкала суждений для оценки критериев

Суждение (Высказывание)	Степень значимости критериев
Равная важность критериев	1
Умеренное превосходство одного критерия над другим	3
Сильное превосходство одного критерия над другим	5
Значительное превосходство одного критерия над другим	7
Абсолютное превосходство одного критерия над другим	9
Промежуточные суждения между двумя соседними суждениями	2,4,6,8

На основе анализа и обобщения суждений экспертов-провизоров построили матрицу парных сравнений для 6 критериев (уровень 2).

На следующем этапе производили оценку альтернатив (уровень 3) с целью выбора наиболее эффективной функциональной стратегии, определяли численные значения глобальных приоритетов. Результаты расчетов приведены в табл. 3.

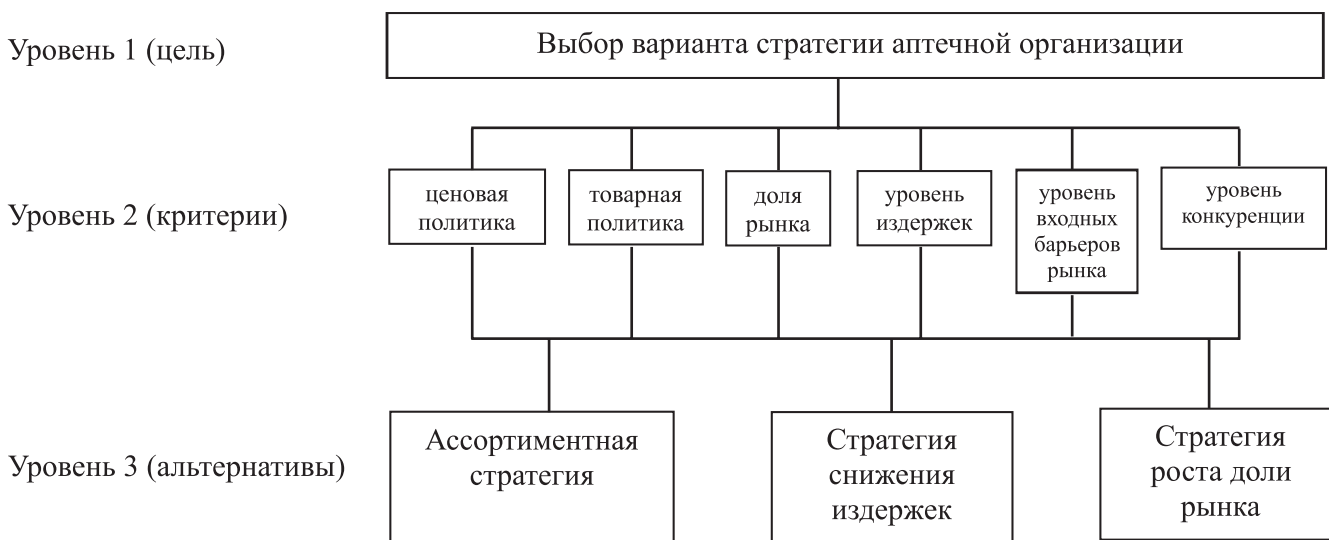


Рис. 1. Иерархия выбора конкурентной стратегии аптечной организации.

Результаты расчетов глобальных приоритетов по вариантам стратегии

Критерии экономического фактора формирования конкурентной стратегии						Глобальные приоритеты
ценовая политика	товарная политика	доля рынка	уровень издержек	уровень входных барьеров	уровень конкуренции	
Численное значение вектора приоритета						
0,08	0,27	0,23	0,19	0,1	0,12	
0,52	0,57	0,75	0,312	0,13	0,061	0,448 (Вариант А)
0,125	0,28	0,06	0,078	0,62	0,285	0,21 (Вариант Б)
0,36	0,143	0,2	0,61	0,25	0,65	0,337 (Вариант В)

Результаты расчетов глобальных приоритетов по вариантам стратегии

По значению обобщенных приоритетов альтернатив выбирали наиболее эффективную функциональную стратегию аптечной организации – ООО «Флорафарм». Результаты расчетов показали, что у варианта А (ассортиментной стратегии) наивысший глобальный приоритет - 0,448.

Анализ экономической эффективности ассортиментной стратегии проводили методом сопоставления по показателю рентабельности продукции, реализованной ООО «Флорафарм» до и после ее внедрения. Рентабельность реализованной продукции за текущий период (Рп1) составила 3%, за тот же период предыдущего периода (Рп0) - 2,1%. Эффективность данной методики составила:

$$Рп \text{ (отн.)} = Р1 / Р0 \times 100 \% = 3 / 2,1 \times 100 \% = 1,42\%.$$

Разработанная нами и апробированная на примере ООО «Флорафарм» методика выбора конкурентной стратегии позволила, не применяя дорогостоящих и громоздких расчетов, выявить проблемную функциональную область аптечного предприятия, детализировать проблему конкурентоспособности, соотнести ее с конкретным показателем, наличным ресурсом и функцией предприятия.

FORMATION OF COMPETITION STRATEGY OF PHARMACY ORGANIZATION

I.A Dzhuparova, O.A. Borisova, E.A. Abrashkina,
T.V. Gorbatuk, L.L. Galagush, V.M. Lukianova,
I.A. Golubeva, V.V. Kuznetsova
Novosibirsk State Medical University

Abstract. We developed and approved method to form competition strategy. The method includes analysis of strategic objectives of pharmacy organization, choice of economical indicators of competitiveness and strategy variants, estimation of their economical efficiency.

Key words: pharmacy organization, competitive strategy.

Литература

1. Азоев Г.Л., Челенков А.П. Конкурентные преимущества фирмы. – М.:ОАО Типография «Новости», 2000. – 256 с.
2. Кузин Б.И., Юрьев В.Н. Методы и модели управления фирмой. – СПб.: Питер, 2001. – 432 с.