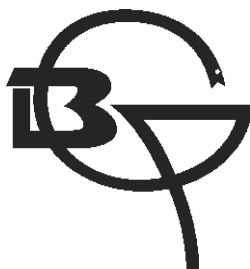


РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№4 (86) Часть 1

2012

ИРКУТСК

Главный редактор

С.И. Колесников

Зам. главного редактора

В.С. Рукавишников

Ответственный секретарь

Т.Г. Карпова

Редакционная коллегия

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

Д.В. Кулеш

И.В. Малов

В.В. Малышев

В.А. Сорокинов

В.В. Шпрах

Редакционный совет

И.П. Артюхов (Красноярск), С.В. Балахонов (Иркутск), Г.И. Бишарова (Чита), А.В. Говорин (Чита), Дж. Анн Гроссман (США, Нью-Йорк), А.А. Дзизинский (Иркутск), В.В. Дворниченко (Иркутск), В.В. Захаренков (Новокузнецк), Н.Ф. Измеров (Москва), В.К. Козлов (Хабаровск), В.В. Кожеников (Улан-Удэ), М.Т. Луценко (Благовещенск), Л.М. Макаров (Москва), В.Т. Манчук (Красноярск), П. Нямдаваа (Монголия, Улан-Батор), А.З. Плюснин (Финляндия, Хельсинки), Н.В. Протопопова (Иркутск), М.Ф. Савченков (Иркутск), Р.К. Салаяев (Иркутск), О. Сэргэлэн (Монголия, Улан-Батор), К. Такакура (Япония, Токио), Е.В. Уварова (Москва), Е.А. Шмелева (Москва), А.Г. Щуко (Иркутск)

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

ВСНЦ ЭЧ СО РАМН.

Тел. (3952) 20-98-05, 20-90-48, факс. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС77-47129 от 02 ноября 2011 г.

Основан в 1993 году.

Учредитель – Учреждение Российской академии медицинских наук Восточно-Сибирский научный центр экологии человека Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16).

Бюллетень включен в Реферативный журнал и Базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям "Ulrich's Periodicals Directory".

Бюллетень ВСНЦ СО РАМН входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 24347.

© Восточно-Сибирский научный центр экологии человека СО РАМН, 2012 г.

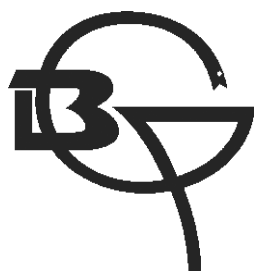
© Оригинал-макет РИО НЦРВХ СО РАМН, 2012 г., тел. (3952) 29-03-37.

Тираж – 500 экз.

Отпечатано в НЦРВХ СО РАМН, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N4 (86) Part 2

2012

IRKUTSK

Chief Editor

S.I. Kolesnikov

Deputy Chief Editor

V.S. Rukavishnikov

Executive secretary

T.G. Karpova

Editorial board

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

D.V. Kulesh

I.V. Malov

V.V. Malyshev

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

Editorial Council

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), S.V. Balakhonov (*Irkutsk*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), A.A. Dzizinskiy (*Irkutsk*), V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), N.F. Izmerov (*Moscow*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.T. Manchouk (*Krasnoyarsk*), P. Nyamdavaa (*Mongolia, Ulaanbaatar*), A.Z. Plusnin (*Finland, Helsinki*), N.V. Protopopova (*Irkutsk*), M.F. Savcheykov (*Irkutsk*), R.K. Salyajev (*Irkutsk*), O. Sergelen (*Mongolia, Ulaanbaatar*), K. Takakura (*Japan, Tokyo*), E.V. Uvarova (*Moscow*), E.A. Shmeliova (*Moscow*), A.G. Shchuko (*Irkutsk*)

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: 16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003

Presidium of ESSC HE SB RAMS.

Tel. (3952) 20-98-05, 20-90-48, fax. 20-98-13.

E-mail: sikol@sbamsr.irk.ru

Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС77-47129 of 2 November 2011.

The Bulletin has been founded in 1993.

Founder – Eastern-Siberian Scientific Center of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences (16, Timiryaseva str., Irkutsk, Russia, 664003).

Bulletin is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about the Bulletin is published in international question-answering system of periodicals and continued publications "Ulrich's Periodicals Directory".

Bulletin ESSC SB RAMS is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Subscription index 24347.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Аникин С.В., Яновой В.В. Синдром низкой резекции прямой кишки и его коррекция 11
- Белобородов В.А., Цмайло В.М., Колмаков С.А., Кузьменко К.П. Результаты лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами 15
- Белобородов В.А., Соботович Д.В., Колмаков С.А. Опыт миниинвазивного лечения кист поджелудочной железы 18
- Белобородов В.А., Кельчевская Е.А. Рецидивы кровотечения из острых язв и эрозий верхних отделов пищеварительного тракта 21
- Гунзынов Г.Д., Хитрихеев В.Е., Содномов Ч.В., Гармаев Б.Г., Саганов В.П., Будашеев В.П., Хаббинов Б.С. Панкреатодуоденальная резекция в лечении хронического панкреатита и рака поджелудочной железы 25
- Демин Д.Б., Солосин В.В., Григорьев А.Г., Фуньгин М.С. Об оптимизации хирургической тактики в лечении панкреонекроза 28
- Ермоленко Е.Г., Карипиди Г.К., Авакимян С.В., Шевляева М.А. Осложненные формы дивертикулярной болезни ободочной кишки в практике ургентной хирургии 32
- Желтовский Ю.В., Пешков Е.В., Подкаменный В.А. Новый подход в тактике лечения клапанного инфекционного эндокардита 35
- Исаханова П.Н., Зияев Ю.Н. Влияние бета-блокаторов и изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных дилатационной кардиомиопатией 39
- Коновалова О.Г., Лобанов С.Л., Размахнин Е.В., Ханина Ю.С., Житкова О.Ю. Оптимизация методов диагностики больных с токсическими и цирротическими поражениями печени 44
- Леонова С.Н., Камека А.Л., Рехов А.В., Цысляк Е.С. Изменение показателей регионарного кровотока при замещении дефектов большеберцовой кости у больных хроническим травматическим остеомиелитом 48
- Лубянский В.Г., Жариков А.Н. Основные патогенетические механизмы развития острых перфораций кишечника у больных с послеоперационным перитонитом 51
- Мугатасимов И.Г. Результаты применения однорядного шва кишечных анастомозов в неотложной хирургии 56

Clinical medicine

- Anikin S.V., Yanovoy V.V. Low rectum resection syndrome and its correction
- Beloborodov V.A., Tsmaylo V.M., Kolmakov S.A., Kuzmenko K.P. The results of treatment of patients with postoperative ventral hernias
- Beloborodov V.A., Sobotovitch D.V., Kolmakov S.A. Our experience of treatment of pancreatic cysts
- Beloborodov V.A., Kelchevskaya E.A. Relapses of bleeding from acute ulcers and erosions of upper digestive tract
- Gunzynov G.D., Khitrikheev V.E., Sodnomov Ch.V., Garmaev B.G., Saganov V.P., Budasheev V.P., Khabinov B.S. Pancreatoduodenal resection in the treatment of chronic pancreatitis and pancreatic cancer
- Demin D.B., Solosin V.V., Grigoryev A.G., Funyaev M.S. About an optimization of surgical tactics of pancreatonecrosis
- Ermolenko E.G., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Shevlyayeva M.A. Complicated forms of diverticular disease of the colon in the practice of emergency surgery
- Zheltofskiy Y.V., Peshkov E.V., Podkamennyi V.A. New approach to the treatment of valvular infectious endocarditis
- Isakhanova P.N., Ziyaev Yu.N. Effect of beta-blockers and study of aggregative activity of thrombocytes in patients with dilated cardiomyopathy
- Konovallava O.G., Lobanov S.L., Razmakhnin E.V., Khanina Yu.S., Zhitkova O.Yu. Optimization of methods for diagnostics of patients with toxic and cirrhotic liver lesions
- Leonova S.N., Kameka A.L., Rekhov A.V., Tsyslyak E.S. Change of indices of regional blood flow at the building of defects of shin-bone in patients with chronic traumatic osteomyelitis
- Lubyanskiy V.G., Zharikov A.N. Basic pathogenetic mechanisms of acute intestinal perforation in patients with postoperative peritonitis
- Mugatasimov I.G. The results of application of single-layer suturing of intestinal anastomoses in urgent surgery

Носков А.В., Яновской В.В. Превентивная нефропексия как профилактика осложнённого нефроптоза	60	Noskov A.V., Yanovskaya V.V. Preventive nephropexy as a prevention of complicated nephroptosis
Олифирова О.С., Кналян С.В., Тальченкова Т.Е., Трынов Н.Н. Новые возможности в предоперационной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы	63	Olifirova O.S., Knalyan S.V., Talchenkova T.E., Trynov N.N. New possibilities in preoperative diagnosis of nodular thyroid diseases
Олифирова О.С., Алексеевнина В.В., Лебедь А.А., Брегадзе А.А., Фигурнов В.А. Некоторые способы оптимизации лечения гнойной хирургической инфекции	68	Olifirova O.S., Alekseevnina V.V., Lebed A.A., Bregadze A.A., Figurnov V.A. Some methods of optimization of treatment of purulent surgical infection
Плеханов А.Н., Доржиев Б.Д., Куликов С.В. Редкий клинический случай трихобезоара подвздошной кишки у ребенка	71	Plekhanov A.N., Dorzhiev B.D., Kulikov S.V. A rare clinical case of trichobezoar of ileum in the child
Подкаменный В.А., Лиханди Д.И., Чепурных Е.Е., Желтовский Ю.В., Шаравин А.А., Бородашкина С.Ю., Ерошевич А.В., Медведев А.В. Результаты операций коронарного шунтирования на «работающем сердце» у больных ИБС	74	Podkamenniy V.A., Likandi D.I., Chepurnykh E.E., Zheltovskiy Y.V., Sharavin A.A., Borodashkina S.Yu., Eroshovich A.V., Medvedev A.V. The results of the off-pump coronary artery bypass operations in patients with coronary heart disease
Савельев В.В., Гоголев Н.М., Шамаева С.Х., Потанов А.Ф., Портнягина У.С. Антибактериальная терапия инфицированного панкреонекроза в многопрофильном хирургическом стационаре	78	Saveliev V.V., Gogolev N.M., Shamaeva S.H., Potanov A.F., Portnyagina U.S. Antibacterial therapy of infected pancreatic necrosis in a multifield surgical hospital
Семенякин И.В., Васильченко М.И., Зеленин Д.А., Яшин Е.А. Осложнения после цистэктомии и их лечение	84	Semenyakin I.V., Vasilchenko M.I., Zelenin D.A., Yashin E.A. Complications after cystectomy and their treatment
Семенякин И.В., Васильченко М.И., Зеленин Д.А., Хазимов А.М. Ортоотопическая кишечная пластика мочевого пузыря — комплексный подход	87	Semenyakin I.V., Vasilchenko M.I., Zelenin D.A., Khazimov A.M. Orthotopic intestinoplasty of urinary bladder — a complex approach
Сидоров А.Н., Захаров А.Г., Макаров А.Д., Неустроев П.А., Бодунов И.Е., Тимирдяев Д.Х. Опыт хирургического лечения опухолей поджелудочной железы и периампулярной зоны	90	Sidorov A.N., Zakharov A.G., Makarov A.D., Neustroev P.A., Bodunov I.E., Timirdyaev D.Kh. Experience of surgical treatment of tumors of pancreas and periaampullary zone
Скворцов М.Б., Смолин А.И. Миастения. Хирургическое лечение и его эффективность	93	Skvortsov M.B., Smolin A.I. Myasthenia. Surgical treatment and its effectiveness
Тимофеева Т.В., Есипов В.К., Каган И.И., Бачурин К.В. Анатомо-хирургические основы дуоденоюнального перехода при хронической дуоденальной непроходимости	101	Timofeeva T.V., Esipov V.K., Kagan I.I., Bachurin K.V. Anatomico-surgical foundations of duodenojejunal change at the chronic duodenal obstruction
Тобохов А.В., Николаев В.Н., Протопопова А.И. Изменения моторики пищевода и желудка при некоторых патологических состояниях желудка	105	Tobokhov A.V., Nikolaev V.N., Protopopova A.I. Changes of gastric and esophageal motor activity at some pathological conditions of stomach
Тобохов А.В., Слепцов К.Н., Неустроев П.А., Николаев В.Н. Комплексный подход в лечении рака пищевода	109	Tobokhov A.V., Sleptsov K.N., Neustroev P.A., Nikolaev V.N. Complex approach in treatment of esophageal cancer
Топольницкий Е.Б., Квасов А.В., Беликов Е.И., Шеффер Н.А., Дамбаев Г.Ц. Новые технологии в реконструктивной хирургии повреждений и рубцовых стенозов трахеи	112	Topolnitskiy E.B., Kvasov A.V., Belikov E.I., Shefer N.A., Dambaev G.Ts. New technologies in reconstructive surgery of injuries and cicatricial stenoses of trachea
Тумурбаатар Б., Батсайхан Б., Батчулуун П., Амгалан Л. Формирование постоянного сосудистого доступа	117	Tumurbaatar B., Batsaikhan B., Batchuloon P., Amgalan L. Forming of permanent vascular access
Туркин Д.В., Выстунец Б.В., Соколенко Г.В. Оценка послеоперационного болевого синдрома при герниопластике	119	Turkin D.V., Vystupets B.V., Sokolenko G.V. Estimation of postoperative pain syndrome at the hernioplasty

Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Буря К.А., Албавичус С.А. Взаимосвязь функциональных параметров легких с состоянием костной ткани при терминальной легочной патологии	122	Ugay L.G., Kochetkova E.A., Burya K.A., Albavichus S.A. Interrelation between lungs functional parameters and condition of bone tissue at the terminal pulmonary pathology	
Фролов А.П. Значение показателей крови в дифференциальной диагностике стрептококковых инфекций мягких тканей	126	Frolov A.P. Significance of blood indices in differential diagnostics of streptococcal infections of soft tissues	
Фуныгин М.С., Демин Д.Б. Использование тиоктовой кислоты в комплексном лечении острого алкогольного панкреатита	131	Funygin M.S., Demin D.B. Use of thioctic acid in complex treatment of acute alcoholic pancreatitis	
Ханина Ю.С., Лобанов С.Л., Кульков А.Н., Коновалова О.Г., Герасимов А.А., Мантуленко Л.В. Особенности профилактики микроциркуляторных нарушений у пациентов в зависимости от индекса массы тела после лапароскопической холецистэктомии	134	Khanina Yu.S., Lobanov S.L., Kulkov A.N., Konovalova O.G., Gerasimov A.A., Mantulenko L.V. Peculiarities of the prevention of microcirculation disorders in patients depending on the body weight index after laparoscopic cholecystectomy	
Хогус С.В., Яновой В.В., Пустовит К.В., Симоненко А.А., Грабарев М.В., Рощина Е.А. Предоперационная коррекция эндогенной интоксикации и дыхательных расстройств у пациентов с опухолями толстой кишки	139	Khodus S.V., Yanovoy V.V., Pustovit K.V., Simonenko A.A., Grabaryev M.V., Roshchina E.A. Preoperative correction of endogenous intoxication and respiratory disorders in patients with colorectal cancer	
Шапошников В.И., Зорик В.В., Ралко С.Н. К вопросу лечения панкреонекроза	143	Shaposhnikov V.I., Zorick V.V., Ralko S.N. To the problem of the treatment of pancreatonecrosis	
Шевляева М.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В., Зарубин В.А., Ермоленко Е.Г. Кислородзависимые механизмы микробицидной системы нейтрофилов в прогнозировании течения острого панкреатита	148	Shevlyayeva M.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Zarubin V.A., Ermolenko E.G. Mechanisms of oxygen-dependent microbicidal system of neutrophils in the prognosis of acute pancreatitis	
Шевляева М.А., Авакимян С.В., Карипиди Г.К., Ермоленко Е.Г., Авакимян В.А., Проскуряков И.Г. Диагностическое и прогностическое значение щелочной фосфатазы нейтрофилов при остром панкреатите	152	Shevlyayeva M.A., Karipidi G.K., Avakimyan S.V., Ermolenko E.G., Avakimyan V.A., Proskuryakov I.G. Diagnostic and prognostic value of alkaline phosphatase of neutrophils at the acute pancreatitis	
Яновой В.В., Аникин С.В., Симоненко А.А. Клинико-функциональное обоснование формирования «неоректум» с использованием илеоасцендоцекального комплекса	156	Yanovoy V.V., Anikin S.V., Simonenko A.A. Clinical and functional substantiation of forming of "neorectum" with use of ileoascendocoeal complex	

Профилактическая медицина

Николаев С.М., Чимедрагчаа Ч., Чукаев С.А., Болданова Н.Б., Тэн Н.В., Гармаев Д.Э. Фитотерапия заболеваний на основе системного подхода	159
Цыремпилов С.В., Будаева С.Ц. Профессиональная заболеваемость рабочих Улан-Удэнского авиационного завода	162
Цыремпилова А.Ч., Цыремпилов С.В. Растительные лекарственные средства в профилактике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки	164

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Балдандоржиева М.В., Гуляев С.М., Шантанова Л.Н., Маланов К.Ж. Психотропные свойства фитосредства «Адаптофит-15»	166
--	-----

Preventive medicine

Nikolayev S.M., Chimedragchaa Ch., Chukayev S.A., Boldanova N.B., Ten N.V., Garmayev D.E. Phytopharmacotherapy of the diseases on the base of system approach	
Tsyrempilov S.V., Budayeva S.T. Professional disease of workers of the aircraft plant of Ulan-Ude	
Tsyrempilova A.Ch., Tsyrempilov S.V. Plant remedies in preventive maintenance of a stomach ulcer of a stomach and a duodenal gut	

Experimental researches in biology and medicine

Baldandorzhiyeva M.V., Gulyayev S.M., Shantanova L.N., Malanov K.Zh. Psychotropic properties of remedy "Adaptophyt-15"	
--	--

Банзаракшеев В.Г. Фармакологические свойства комплексного средства растительного происхождения	170	<i>Banzaraksheyev V.G. Pharmacological properties of the complex remedy of plant origin</i>
Банзаракшеев В.Г. К механизму действия нового комплексного растительного средства	174	<i>Banzaraksheyev V.G. To the mechanisms of effect of new complex plant remedy</i>
Батоцыренова Э.Т., Шантанова Л.Н., Цыренжапова О.-Д.-Д. Антигипоксические свойства сухого экстракта астрагала перепончатого	178	<i>Batotsyrenova E.T., Shantanova L.N. The antihypoxic properties of the dry extract of <i>Astragalus membranaceus</i> (Fish.) bunge</i>
Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Цыбиков Е.Н., Лепехова С.А. Усовершенствование способов санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните в условиях эксперимента	181	<i>Budasheyev V.P., Grigoriev E.G., Tsybikov E.N., Lepehova S.A. Improvement of methods of rehabilitation of the abdominal cavity with diffuse purulent peritonitis under experimental conditions</i>
Верещагина С.А., Федосеева М.В., Рагнаев Г.Г., Белохвостикова Т.С., Фадеева Т.В. Динамика антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей и состояние антибиотикотерапии в многопрофильной клинике	186	<i>Vereshchagina S.A., Fedoseeva M.V., Radnaev G.G., Belokhvostikova T.S., Fadeeva T.V. Dynamics of antibiotic resistance of nosocomial pathogens and state of antibiotic therapy in multifield clinic</i>
Жамсаранова С.Д., Гонгаева А.Г. Оценка иммунобиологической эффективности аутолизатов селезенки яков на модели азатиоприновой иммуносупрессии	190	<i>Zhamsaranova S.D., Gongayeva A.G. Estimation of immunobiological efficiency of yaks spleen autolysates on the model with azathioprine immunosuppression</i>
Итыгиллов М.Ю., Торопова А.А., Разуваева Я.Г., Чукаев С.А. Антиоксидантное действие растительного средства «Полиноофит»	193	<i>Itygilov M.Yu., Toropova A.A., Razuvayeva Ya.G., Chukayev S.A. Antioxidant effect of phyto remedy "Polynooophyt"</i>
Казарян Ю.С., Колесников С.И., Шашкова О.Н., Изатулин В.Г. Морфофункциональные изменения селезенки при случайных и суицидальных отравлениях этиленгликолем на фоне острого и хронического стресса	195	<i>Kazaryan Yu.S., Kolesnikov S.I., Shashkova O.N., Isatulyn V.G. The main morphofunctional changes of liver in casual and suicidal poisonings with ethylene glycol by acute and chronic stress</i>
Лубсандоржиева П.Б. Качественная характеристика фенольных веществ в адаптогенном средстве	199	<i>Lubsandorzhiyeva P.B. The qualitative characteristic of phenolic substances in adaptogenic remedy</i>
Лубсандоржиева П.Б., Балдандоржиева М.В. Антиоксидантная активность растительного средства и его компонентов <i>in vitro</i>	202	<i>Lubsandorzhiyeva P.B., Baldandorzhiyeva M.V. Antioxidant activity of the herb remedy and its components <i>in vitro</i></i>
Магомедов А.Р., Стадников А.А., Нузова О.Б., Прудников А.В. Новый способ лечения гнойных ран	205	<i>Magomedov A.R., Stadnikov A.A., Nuzova O.B., Prudnikov A.V. A new method of treatment of festering wounds</i>
Мондодоев А.Г., Багинова И.Б., Николаев С.М. Влияние сухого экстракта <i>Poligonum Aviculare</i> на функциональное состояние почек у белых крыс при интоксикации сулемой	210	<i>Mondodoev A.G., Baginova I.B., Nikolaev S.M. Influence of the <i>Poligonum Aviculare</i> extract on the functional state of kidneys of white rats intoxicated by bichloride of mercury</i>
Намоконов Е.В., Лазуткин М.Н., Миromanов А.М. Антиоксидантная стимуляция репаративных процессов в ране в эксперименте	215	<i>Namokonov E.V., Lazutkin M.N., Miromanov A.M. Antioxidant stimulation of reparative processes in wound in experiment</i>
Николаев С.М., Самбуева З.Г., Михайлова Т.М., Федоров А.В. Действие природных ксантонов и их модифицированных производных на холеретическую реакцию у белых крыс	218	<i>Nikolaev S.M., Sambueva Z.G., Mikhailova T.M., Fyodorov A.V. The effect of natural xanthones and their modified derivatives on the choleretic reaction in white rats</i>
Разуваева Я.Г., Николаев С.М., Базарова Н.Ц., Николаева И.Г., Цыренжапова О.-Д.-Д. Анксиолитическое действие растительного средства «Ноофит»	221	<i>Razuvayeva Ya.G., Nikolaev S.M., Bazarova N.Ts., Nikolaeva I.G., Tsyrenzhapova O.D-D. Anxiolytic effect of herbal remedy «Noophyt»</i>
Хамагаева И.С., Хребтовский А.М. Сравнительная оценка бифидогенных свойств жиров животного происхождения	224	<i>Khamagaeva I.S., Khrebtovskiy A.M. Comparative assessment of animal fats bifidogenic properties</i>

- | | | |
|---|-----------------------|---|
| <p>Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Шаура Ю.Ю., Гущина А.А. К оценке общетоксического действия поливитаминного комплекса в условиях однократного внутрижелудочного введения крысам</p> <p>Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Бенеманский В.В., Бун М.М. Оценка токсичности инфузионного раствора калия-магния аспарагината 500 мл в условиях эксперимента</p> | <p>228</p> <p>230</p> | <p>Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Шаура Ю.Ю., Гущина А.А. К оценке общетоксического действия поливитаминного комплекса в условиях однократного внутрижелудочного введения крысам</p> <p>Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Бенеманский В.В., Бун М.М. Оценка токсичности инфузионного раствора калия-магния аспарагината 500 мл в условиях эксперимента</p> |
|---|-----------------------|---|

Обзоры литературы

- Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б., Бабушкина И.В. Некоторые аспекты оценки структурно-функциональных изменений в мембране эритроцитов при сердечно-сосудистой патологии 236
- Шуликовская И.В. Лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин (обзор литературы) 241
- Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» 245

Reviews of literature

- Kuznetsova E.E., Gorokhova V.G., Koryakina L.B., Babushkina I.V. Some aspects of the estimation of structural-functional changes in membrane of erythrocytes at the cardiovascular pathology
- Shulikovskaya I.V. Treatment of small pelvis varicosis in women (literature review)
- Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616-089.168-1-06-616

С.В. Аникин, В.В. Яновой

СИНДРОМ НИЗКОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРЯМОЙ КИШКИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ
(Благовещенск)

Впервые предложена схема стратификации аноректальной дисфункции у пациентов после «низкой» резекции прямой кишки, которая апробирована у 32 пациентов с формированием «илеоасцендоцекального неоректума». Показано, что данный способ позволяет достичь хороших функциональных результатов и высокого качества жизни в ранние сроки после операции. Предложенная схема доказала эффективность и показала возможность получения объективных и унифицированных данных об аноректальной дисфункции после низкой резекции прямой кишки.

Ключевые слова: низкая резекция прямой кишки, функциональный результат, илеоасцендоцекальный неоректум, опросник оценки тяжести аноректальной дисфункции

LOW RECTUM RESECTION SYNDROME AND ITS CORRECTION

S.V. Anikin, V.V. Yanovoy

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

First stratification scheme of the anorectal dysfunction after low rectum resection was described and its appliance was shown in 32 cases with "ileoascendocoeal neorectum" creation. It was shown that this method of neorectum creation allowed to get good functional results and high quality of life quality in early postoperative period. Described stratification scheme of anorectal dysfunction was approved to be good tool to unify objective clinical information about patients' anorectal functions after the low rectal surgery.

Key words: low rectum resection, functional results, ileoascendocoeal neorectum, anorectal dysfunction questionnaire.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аноректальная область анатомически и функционально представляет собой сложный комплекс, включающий ампулу и сфинктер прямой кишки (ПК), париетальную брюшину малого таза и мышцы тазового дна с их рецепторным полем, аноректальный угол, функциональный сфинктер О'Берна — Пирогова — Мутье и др. Неудивительно, что при «низкой» резекции прямой кишки в результате выпадения функций этих органов, в 18 — 46,5 % случаев развивается т.н. «синдром низкой резекции» (СНР) [2]. Клиника СНР вариабельна и может включать различные симптомы: ввиду выпадения резервуарной функции ПК у пациентов развивается анальная инконтиненция различной степени выраженности, вследствие выпадения эвакуаторной и сенсорной функции — нарушение опорожнения кишки в виде задержки стула и (или) частые дефекации, фрагментированного акта дефекации, тенезмы, императивные позывы. Все эти симптомы оказывают значительное негативное влияние на качество жизни оперированных пациентов, дезадаптируя их в социальном и трудовом статусе. Для коррекции СНР предложено множество способов формирования искусственной ампулы ПК — «неоректум» [2, 4]. Также предложено большое количество классификаций и оценочных схем степени тяжести

отдельно для каждого компонента СНР: анальной инконтиненции, задержки стула, качества жизни [1, 5]. В большинстве работ, касающихся анализа функциональных результатов операции формирования «неоректума» тем или иным способом, авторы проводят оценку функционального эффекта, опираясь только на степень анальной инконтиненции, что не совсем верно. Мы считаем, что на сегодняшний день, стройной специальной стратификации т.е. схемы оценки степени тяжести аноректальной дисфункции после «низкой резекции» не предложено. Поэтому целесообразно разработать такую схему, поскольку она позволит объективизировать и унифицировать клинические данные, полученные при различных способах коррекции СНР и объективно оценить их эффективность.

Цель исследования: разработать схему оценки степени тяжести аноректальной дисфункции после операции «низкой» резекции ПК и провести оценку функциональных результатов формирования «неоректума» по предложенной методике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работу включены результаты исследования 32 случаев «низкой» резекции ПК с формированием «неоректума» описанным в наших ранних работах способом транспозиции илеоасцендоцекального

комплекса с реверсией [3]. Из оперированных — 26 женщин и 6 мужчин. Средний возраст — 57 лет. Расстояние до анастомоза — $4,5 \pm 1,1$ см. Исследование клинических данных проведено на 3-й, 6-й, 12-й мес. после операции путем анкетирования.

Для разработки опросника оценки аноректальной дисфункции предварительно проведено

анкетирование пациентов после «низкой» резекции ПК с включением вопросов и утверждений из существующих инструментов оценки тяжести анальной инконтиненции, задержки стула, уровня качества жизни (А.М. Аминев; FISI; Wexner; FIQL; SF-36; В.И. Помазкина) и ряд других. Методом факторного анализа из них были выделены те пункты,

Таблица 1
Клинические характеристики аноректальной функции оперированных через 3, 6, 12 месяцев после операции

Характеристика	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Удержание кала			
полное	60 %	80 %	90 %
периодическое калопачканье белья	40 %	20 %	10 %
инконтиненция для жидкого кала ночью	40 %	20 %	10 %
инконтиненция для жидкого кала днем	20 %	0 %	0 %
инконтиненция для твердого кала	0 %	0 %	0 %
Внезапные позывы	10 %	0 %	0 %
Фрагментация стула (3 и более актов дефекации в час)	20 %	20 %	10 %
Болезненность дефекации	10 %	0 %	0 %
Частота/сутки в среднем (ранжиров.)	3 (0–4)	2 (1–3)	2 (1–2)

Таблица 2
Опросник для оценки степени тяжести «синдрома низкой резекции»

	Никогда	Редко	Иногда	Обычно	Всегда	Множитель
Анальная инконтиненция						
Твердый	0	1	2	3	4	Пачканье × 1 Фрагмент × 1,5 Полный объем × 2 Только во время сна × 0,5
Жидкий	0	1	2	3	4	
Газ	0	1	2	3	4	
Ношение подкладок	0	1	2	3	4	
Использование антидиарейных препаратов					НЕТ – 0	ДА – 2
Частота стула						
до 2–4 раз в сутки					НЕТ – 0	ДА – 1
5–9 раз в сутки					НЕТ – 0	ДА – 4
10 и более раз в сутки					НЕТ – 0	ДА – 8
Констипация (задержка стула)						
задержка стула на 1–2 дня					НЕТ – 0	ДА – 1
задержка стула на 3–6 дней					НЕТ – 0	ДА – 4
задержка на 7 и более дней					НЕТ – 0	ДА – 8
Использование слабительных средств – множитель на 2						
Императивные позывы						
пациент дифференцирует содержимое кишки,					ДА – 0	НЕТ – 2
в состоянии отсрочить акт дефекации на 15 мин,					ДА – 0	НЕТ – 4
в состоянии отсрочить дефекацию более чем на 5 мин, но менее 15 мин					ДА – 4	НЕТ – 8
Фрагментация стула						
НЕТ – 0				ЕСТЬ: за 2–3 приема в течение 10–30 минут – 1 за 4–5 приемов в течение 30–60 минут – 4 за 6 и более приемов в течение более 1 часа – 8		
Влияние на стиль жизни	0	1	2	3	4	

Примечание: никогда – 0; редко < 1 раз в месяц; иногда < 1 раза в неделю, > 1 раза в месяц; обычно < 1 раза в день, > 1 раза в неделю; всегда > 1 раза в день.

которые имели особенно важное значение для пациентов, и проведена их балльная оценка. В результате получен опросник, включающий 24 пункта, определяющих степень тяжести компонентов СНР (табл. 2). Оценка воспроизводимости проводилась методом «тест — ретест» после 2-недельного интервала. Ввиду отсутствия подобных опросников проведение оценки критериальной валидности осуществлялось путем корреляционного анализа с опросниками оценки качества жизни SF-36 и В.И. Помазкина (2010). В основе данной оценки лежит положение о том, что чем выше степень тяжести аноректальной дисфункции больного, тем ниже уровень качества его жизни и наоборот, что нашло отражение в ходе нашего исследования. Для оценки мы проводили вычисление коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Его значение более 0,6 считалось признаком сильных корреляционных соотношений.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получены следующие клинические результаты операции (табл. 1).

Полученные данные сложны для интерпретации, проведения статистического исследования и сравнительного анализа как в исследуемой группе в различные сроки после операции, так и в сравнении с другими способами формирования «неоректум».

Выходом из данной ситуации может быть предложенный нами опросник (табл. 2).

Исследуемые пациенты не отмечали сложности при ответе на поставленные вопросы, не требовали уточнений. При оценке воспроизводимости методом «тест — ретест» отмечено отсутствие статистически значимых различий во всех шкалах при повторном заполнении опросника через 2 недели (t-критерий Стьюдента; $p > 0,05$).

На 3-й месяц после операции при оценке по предложенному нами опроснику степени тяжести нарушения аноректальных функций, средняя сумма баллов составила $4,2 \pm 1,6$ балла, и это было обусловлено, в основном, показателями пациентов после формирования ручного колоанального анастомоза. На 6-й месяц послеоперационного периода отмечена тенденция к улучшению функциональных результатов, и сумма баллов составила $3,0 \pm 0,8$, а на 12-й месяц — $2,4 \pm 1,2$ балла (рис. 1).

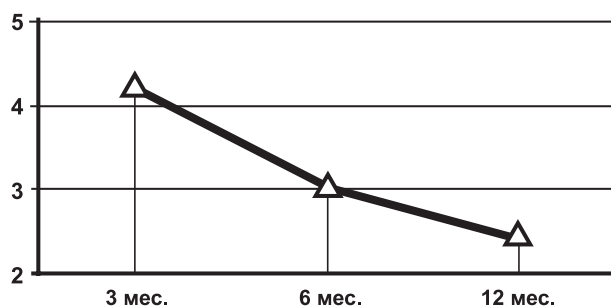


Рис. 1. Степень тяжести аноректальной дисфункции через 3, 6, 12 мес. после операции «низкой» резекции прямой кишки с формированием «илеоасцендоцекального неоректум»

При оценке критериальной валидности данные нашего опросника, указывающие на регрессию степени аноректальной дисфункции в течение 1 года после операции, имели сильное корреляционное соотношение с динамикой повышения общей удовлетворенностью качеством жизни и шкалами как опросника В.И. Помазкина (2010), так и опросника MOS SF-36 за тот же период (рис. 2).

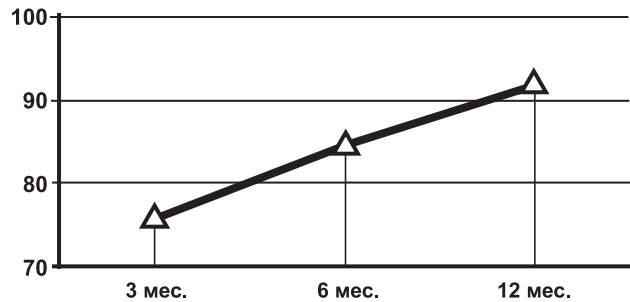


Рис. 2. Степень удовлетворения качеством жизни оперированных по В.И. Помазкину (2010) через 3, 6, 12 мес. после операции «низкой» резекции прямой кишки с формированием «илеоасцендоцекального неоректум»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный способ оценки тяжести СНР позволяет объективизировать и унифицировать клинические данные, полученные при различных способах коррекции СНР и оценить их эффективность. Это особенно актуально, потому как в основе оценки функционального результата подобных операций лежит оценка клинических признаков нарушенных функций аноректальной области, объективный точный учет которых сложен и не всегда возможен.

Согласно предложенному опроснику, формирование «неоректум» путем транспозиции илеоасцендоцекального комплекса с реверсией при «низкой» резекции прямой кишки позволяет достоверно получить хороший функциональный результат и уровень качества жизни уже на 3-й месяц после операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.В., Чеканов М.Н., Гатилов А.В. Качество жизни после сфинктеросохраняющих резекций прямой кишки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 59–63.
2. Жерлов Г.К., Баширов С.Р. Резервуарные и сфинктеромоделирующие технологии в хирургии рака прямой кишки. — Новосибирск: Наука, 2008. — 184 с.
3. Илеоасцендоцекальный комплекс в создании неоректум после низкой передней резекции прямой кишки / В.В. Яновой, Ю.В. Доровских, С.В. Аникин [и др.] // Колопроктология. — 2010. — № 2 (32). — С. 36–41.

4. Hida J.-I., Okuno K. Pouch operation for rectal cancer // Surg. Today. — 2010. — Vol. 40. — P. 307—314.

5. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems / C.J. Vaizey, E. Carapeti, J.A. Cahill [et al.] // Gut. — 1999. — Vol. 44. — P. 77—80.

Сведения об авторах

Аникин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; тел.: 8 (4162) 52-68--28)

Яновой Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

В.А. Белобородов¹, В.М. Цмайло², С.А. Колмаков², К.П. Кузьменко¹**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ ГРЫЖАМИ**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)² МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска» (Иркутск)

В статье описан опыт хирургического лечения 391 больного с послеоперационными вентральными грыжами путем использования разных вариантов устранения грыжевых дефектов. Показано, что для целей ликвидации грыжевых дефектов необходим поиск оптимального варианта пластики в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: послеоперационная грыжа, пластика, результаты лечения

THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIASV.A. Beloborodov¹, V.M. Tsmaylo², S.A. Kolmakov², K.P. Kuzmenko¹¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Irkutsk Clinical Hospital N 1, Irkutsk

The article describes the experience of surgical treatment of 391 patient with postoperative ventral hernias with use of different variants of elimination of hernial defects. It is shown that the search of optimum variant of plastic operation in each case is necessary for elimination of hernial defects.

Key words: postoperative hernia, plastic operation, results of treatment

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

В публикациях отечественных и зарубежных авторов приводятся стабильные цифры о том, что в отдаленном периоде после выполнения лапаро- и люмботомий в 3–19 % случаев формируются грыжи послеоперационного рубца [1, 2, 3, 6, 7]. В настоящее время применяются аутопластические и аллопластические варианты закрытия грыжевых дефектов. Широкая линейка современных полимеров позволяет устранять грыжи любых размеров и любой локализации. Заживление раны после имплантации синтетического сетчатого протеза характеризуется длительной воспалительной реакцией с различными тканевыми осложнениями: нагноение, серомы, свищи передней брюшной стенки, отторжение эксплантата [1, 2, 4, 5].

Рецидивы грыж после протезирующей пластики передней брюшной стенки составляют от 3 до 5 %, а регистрация такого специфического осложнения в отдаленном послеоперационном периоде, как боли в проекции рубца, обусловлена сокращением эндопротеза, формированием избыточной перипротезной рубцовой ткани и, как следствие, сморщиванием сетки в зоне имплантации [3, 4, 6, 7].

Перманентное действие внутрибрюшной компрессии на зону швов на фоне нарушенного коллагенового метаболизма вызывает дегенеративные процессы в мышцах брюшного пресса и фасциально-апоневротических структурах. Несоответствие между механической нагрузкой на переднюю брюшную стенку и потенциальными возможностями прямых мышц живота и рубцовой ткани бывшей белой линии предопределяет эффект грыжеобразования [2, 5, 7].

Особые трудности возникают при гигантских послеоперационных грыжах, при которых часто имеются осложняющие факторы: атрофия мышц передней брюшной стенки, пожилой возраст больных с отягощенным соматическим статусом. Перспективным представляется дифференцированный подход в применении комбинированной пластики брюшной стенки, оптимизирующий варианты имплантации аллоплантов и уменьшающий риск раневых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью клинической оценки различных вариантов комбинированной пластики передней брюшной стенки и разработки оптимального алгоритма ведения больных с ПОВГ проведен анализ результатов обследования и хирургического лечения 391 больного с послеоперационными вентральными грыжами (ПОВГ), которому устраняли грыжевые дефекты аутотканями и сетчатыми эндопротезами.

Для герниопластики обычно использовали полипропилен-монофиламент (сетчатый имплантат «Линтекс-Эсфил», выпускаемый в ассортименте различных размеров).

В основе существующего метода комбинированной герниопластики лежит использование собственных тканей больного (рубцы, лоскуты грыжевого мешка, большой сальник) в комбинации с аллоплантами с размещением их по принципам onlay, inlay, sublay, onlay + inlay. Радикальная «натяжная пластика» брюшной стенки выполняется одномоментно с устранением грыжевого дефекта и послойной адаптацией его краев. Паллиативная «ненатяжная пластика» передней брюшной стенки

осуществляется без сближения краев грыжевого дефекта при отсутствии условия для выполнения радикальной операции или высоком риске возникновения бронхолегочных или сердечно-сосудистых осложнений.

В алгоритме ведения больных с ПОВГ применяли следующее: предоперационный период — адекватное лечение сопутствующих соматических заболеваний, тренировка передней брюшной стенки дыхательной гимнастикой и грузами, профилактика тромбозов и инфекции; интраоперационный период — тщательная инспекция и масштабное прецизионное иссечение измененных тканей грыжевого мешка и грыжевых ворот, тщательный поэтапный гемостаз, минимальная травма и максимальное сохранение собственных структур, дифференцированный выбор варианта имплантации и самого протеза, дренирование надсеточного пространства и подкожно-жировой клетчатки; послеоперационный период — применение компрессионного векторного бандажа на операционном столе, ультразвуковой мониторинг послеоперационных швов.

В зависимости от вариантов имплантации синтетического протеза пациенты были распределены на две группы: 1-я группа — 175 больных с восстановлением апоневроза и наапоневротического размещения сетчатого аллопланта в варианте «onlay»; 2-я группа — 99 пациентов с расположением аллопланта в ретромускулярной позиции «sublay» и 117 пациентов расположением аллопланта во влагалище прямых мышц живота в варианте «inlay-m». Обе группы сопоставимы по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний, размерам грыжевого дефекта. В 1-й группе женщин было 110 (63 %), мужчин — 65 (37 %), во 2-й — 145 (67 %) и 71 (33 %) соответственно. Средний возраст больных первой группы — $63,1 \pm 8,7$ года, второй — $60,1 \pm 12,1$ года. В структуре первичных операций доминируют urgentные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта — 297 (76 %), далее гинекологические — 55 (14 %), после травм и ранений — 16 (4 %), урологические — 23 (6 %).

Сопутствующие заболевания выявлены у 274 (70 %) больных с преобладанием артериальной гипертензии: в 1-й группе — 57 (33 %), во 2-й — 67 (31 %); ишемическая болезнь сердца отмечалась в 49 (28 %) и 30 (14 %) случаях, бронхо-легочные заболевания — в 37 (21 %) и 26 (12 %) случаях соответственно. При этом пациентов с индексом массы тела от 31 и выше было 253 (64 %).

По классификации J. Chevrel — A. Rath, в 1-й группе по ширине грыжевых ворот W1 — 97 больных (55 %), W2 — 43 больных (24 %), W3 — 35 больных (21 %); во 2-й группе W1 — 111 больных (51 %), W2 — 52 больных (24 %), W3 — 53 больных (24 %); по частоте рецидивов: R1 — 14 (8 %), R2 — 5 (3 %) и R1 — 9 (4 %), R2 — 6 (3 %) соответственно.

Предоперационное клинико-инструментальное обследование пациентов проводилось на дого-

спитальном этапе и было направлено на выявление и коррекцию соматической патологии, а также хирургических заболеваний, требующих включения в план симультанных пособий. В частности, совместно с аллопластикой выполнены 36 лапароскопических холецистэктомий, 47 вентропластик при грыжах другой локализации, 7 дермолипэктомий передней брюшной стенки.

Статистическая обработка результатов исследования произведена с помощью пакета программ Statistica for Windows 8,0 (Statsoft Inc., США)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аллопластика в наших наблюдениях была показана пациентам с ПОВГ при наличии любого фактора, повышающего риск возврата грыжи: возраст старше 45 лет, соматическая патология, морбидное ожирение, грыжи других локализаций, продолжительность грыженосительства, множественный характер грыж, рецидив после предшествовавшей пластики.

На вероятность развития осложнений влияет позиция аллопланта в разных слоях брюшной стенки, а также физические и текстильные характеристики эндопротеза.

Дифференцированные показания к вариантам имплантации сетки сформулированы нами на основе пятилетнего опыта комбинированной пластики при послеоперационных вентральных грыжах и анализа ранних и отдаленных результатов лечения. В период 2005—2008 гг. при грыжах разной локализации устраняли грыжевой дефект и дополнительно размещали и фиксировали сетчатый имплант в наапоневротической зоне в варианте «onlay». В 40 % случаев в послеоперационном периоде отмечали асептическую воспалительную реакцию на установленный имплант в виде избыточной продукции серозной жидкости. Вследствие этого период вакуумного дренирования подкожной клетчатки значительно удлинялся с потребностями в неоднократных пункциях локальных жидкостных скоплений в период стационарного и амбулаторного лечения. С 2009 г. используем радикальную «натяжную» пластику в лечении послеоперационных грыж с размещением сетчатого импланта во влагалище прямых мышц живота или преперитонеально (варианты «inlay-m», «sublay»). Исключением являются больные с выраженным «внутренним» типом ожирения, отсутствием дифференцировки срединных апоневротических структур, при диастазе прямых мышц более 10 см, обширных и множественных грыжевых дефектах, рецидиве заболевания, значимой сопутствующей соматической патологии, высоком риске повышения внутрибрюшного давления в послеоперационном периоде. В таких случаях применяли корригирующую «ненатяжную» пластику или края грыжевых дефектов минимально сближали (по Devlin) с фиксацией сетчатого импланта по методике «onlay».

Модифицированная нами методика «inlay-m» предусматривает размещение сетчатого эндопро-

теза на восстановленную заднюю стенку влагалища прямых мышц живота с последующей реконструкцией белой линии живота путем сшивания передних листков апоневроза. В зависимости от локализации грыжевого дефекта по отношению к *linea arcuate* выше или ниже и связанной с этой особенностью манипулирования мышечно-апоневротическими структурами передней брюшной стенки выбирались варианты расположения импланта — соответственно, «inlay-m» и «sublay».

В 1-й группе в раннем послеоперационном периоде отмечены раневые осложнения в 8 (4,5 %) наблюдениях: серома — 5, гематома — 1, воспалительный инфильтрат с очаговым некрозом кожи — 2 случая. Локальные серозные жидкостные коллекции обусловлены травмированием множества лимфо- и кровеносных капилляров подкожно-жировой основы и площадным взаимодействием аллопланта и клетчатки. Образование воспалительных инфильтратов и очаговых некрозов кожи связано с длительной серозной экссудацией и оставлением кожных лоскутов с максимальным объемом подкожной клетчатки. У одной пациентки обширная гематома послеоперационных швов явилась следствием недостаточного гемостаза. В одном наблюдении абдоминальный компартмент-синдром был обусловлен натяжным радикальным характером пластики при значительном грыжевом дефекте. Во 2-й группе были только раневые осложнения в виде сером — в 2 (0,9 %) наблюдениях ($p < 0,05$). Иницирующие факторы — морбидный характер ожирения, длительная экспансия гигантских грыжевых мешков в подкожной клетчатке с формированием полостей.

Время операций было одинаковым в обеих группах больных: $134 \pm 4,3$ и $121 \pm 5,6$ мин соответственно ($p = 0,8$). Использование способов подапоневротического размещения сетчатых аллоплантов позволило нам вдвое уменьшить размеры используемых для пластики протезов с $360 \pm 12,3$ см² до $192 \pm 6,2$ см² ($p < 0,001$), сократило послеоперационный койко-день на 3,5 суток — с $11,8 \pm 5,4$ до $8 \pm 4,6$ суток ($p < 0,05$).

В отдаленном периоде (2 года) у 2 (1,1 %) больных 1-й группы и у 2 (0,9 %) больных 2-й группы возникли рецидивы грыж ($p = 0,7$), которые были обусловлены техникой оперирования в 3 наблю-

дениях: у 2 больных в обеих группах появление грыжевых мешков выше зоны фиксации протеза вследствие перераспределения сил внутрибрюшного давления в зону белой линии, неукрепленной протезом, у 1 больного 2-й группы произошла миграция сетки при недостаточной фиксации, у 1 больной — травматический разрыв сетки при автотравме.

Следовательно, применение дифференцированного подхода в выборе способа имплантации сетчатого материала при пластике передней брюшной стенке позволяет добиться снижения ранних послеоперационных осложнений до статистического минимума. Отдаленные результаты лечения зависят от проведения комплекса мероприятий на всех этапах ведения больных с ПОВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мошкова Т.А. Новые аспекты аллопластики грыж брюшной стенки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 33 с.
2. Результаты лечения больных с послеоперационной вентральной грыжей / Ю.Р. Мирзабекян, М.П. Иванов, В.К. Попович, С.Р. Добровольский // Хирургия. — 2008. — № 5. — С. 52 — 54.
3. Тактика лечения послеоперационных вентральных грыж в зависимости от степени операционно-анестезиологического риска / А.И. Черепанин, Ю.А. Доброшицкая, Э.А. Галям, Е.В. Бармин // Хирургия. — 2008. — № 5. — С. 46 — 51.
4. De Vries Reilingh T.S., van Geldere D., Langenhorst B. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques // Hernia. — 2004. — Vol. 8, N 1. — P. 56 — 59.
5. Korenkov M., Paul A., Sauerland S. Classification and surgical treatment of incisional hernia. Results of an experts meeting. Langenbeck A experts meeting // Langenbeck Arch. Surg. — 2000. — N 386. — P. 65 — 73.
6. Luijckx R.W., Hop W.C. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 10. — N 343. — P. 392 — 398.
7. Yahchouchy-Choillard E. Incisional hernias. I. Related risk factors // Dig. Surg. — 2003. — N 20. — P. 3 — 9.

Сведения об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел.: 8 (3952) 70-37-29; e-mail: BVA555@yandex.ru)

Цмайло Виктор Марьянович — кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения № 2 МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска»

Колмаков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска»

Кузьменко Ксения Павловна — студентка ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

В.А. Белобородов¹, Д.В. Собо́тович², С.А. Колмаков²

ОПЫТ МИНИИНВАЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)² МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска» (Иркутск)

Целью исследования являлось определение рационального способа хирургического лечения хронических ложных кист поджелудочной железы. Представлен анализ лечения 82 пациентов с хроническими ложными кистами поджелудочной железы. Пункции и дренирования выполнены у 68 пациентов. На основании проведенного исследования установлено, что показанием к пункции и дренированию под контролем УЗИ является хроническая ложная панкреатическая киста любых размеров и локализации, развившаяся на фоне панкреатита, при условии отсутствия признаков секвестрации. При этом отсутствие эффекта излечения от миниинвазивного лечения выставляет обоснованные показания к открытым операциям.

Ключевые слова: ложная киста, поджелудочная железа, миниинвазивный способ лечения

OUR EXPERIENCE OF TREATMENT OF PANCREATIC CYSTS

V.A. Beloborodov¹, D.V. Sobotovitch², S.A. Kolmakov²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Irkutsk Clinical Hospital N 1, Irkutsk

The aim of the study was to determine the rational method of surgical treatment of chronic pancreatic pseudocysts. The analysis of treatment of 82 patients with chronic pancreatic pseudocysts cysts is presented in the article. 68 patients had punctures and drainage. On the basis of performed research we found out that chronic pancreatic pseudocysts of any size and location developed on the background of pancreatitis in the absence of signs of sequestration were an indication for puncture and drainage under ultrasound guidance. The absence of recovery effect of mini-invasive treatment causes reasonable indications for open surgery.

Key words: pseudocyst, pancreas, mini-invasive way of treatment

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается увеличение новых случаев выявления больных с кистами поджелудочной железы. В 60-е годы в отдельных крупных клиник Европы их число не превышало 3–5 случаев. Кистозные поражения поджелудочной железы в структуре хирургических больных составляли 0,006 % [2, 10]. Начиная с 70–80-х годов в литературе появились публикации, насчитывающие уже десятки и более случаев данного заболевания [6, 9, 10, 12]. К 90-м годам частота этой патологии в различных странах мира составляла от 47 до 238 случаев на 1 млн населения в год [1, 3, 11, 12].

Из всех случаев диагностики кист поджелудочной железы в 84–98 % они были следствием гнойно-некротических изменения парапанкреатической зоны после перенесенного панкреонекроза, травмы поджелудочной железы или прогрессирующего течения хронического панкреатита [1, 3, 8]. Необходимо отметить, что острый панкреатит и особенно его тяжелые формы имеют устойчивую тенденцию к росту [3, 8]. При этом острый отечный панкреатит сопровождается формированием панкреатической кисты лишь в 11–18 % таких случаев [2, 3, 5, 8]. Кроме того, отмечен рост частоты кист, возникающих на фоне хронического панкреатита у алкоголиков.

При кистах поджелудочной железы нередко возникают такие различные осложнения, как перфорация, кровотечение, нагноение, сдавление общего желчного протока и механическая желтуха,

непроходимость желудочно-кишечного тракта и др. [1, 6, 9, 12]. Особую актуальность эта проблема приобретает еще и тем, что страдают данным заболеванием в основном лица трудоспособного возраста (30–55 лет), мужчины гораздо чаще женщин. Успешный исход лечения кистозных поражений поджелудочной железы во многом зависит от выбора оптимального метода лечения.

Целью клинического исследования являлось определение наиболее рационального способа хирургического лечения хронических ложных кист поджелудочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2006–2010 гг. в хирургическом отделении МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска» по поводу кист поджелудочной железы проходили обследование и хирургическое лечение 82 больных (мужчин – 61, женщин – 21). Возраст больных варьировал от 18 до 69 лет. У 53 больных кисты появились после перенесенного деструктивного панкреатита, у 29 они явились осложнением хронического панкреатита, как правило, алкогольной этиологии. Травма железы стала причиной образования кист у 5 больных.

У 68 пациентов (54 мужчины и 14 женщин) в возрасте от 18 до 69 лет были выполнены пункции и дренирование панкреатических ложных кист, развившихся на фоне панкреатита, с локализацией в головке (12), теле (33) и хвосте (23) поджелудочной железы. Диагноз был установлен на основании

клинических и лабораторных данных, а также методов топической диагностики (ультразвуковое исследование, рентгеновская компьютерная томография).

Целенаправленные одномоментные пункции кист поджелудочной железы и аспирацию их содержимого проводили при помощи игл 18G, а дренирование кист выполняли с использованием стилет-катетера 12Fr и пункционного УЗИ-адаптера с введением дренажных трубок в полость кисты — под УЗИ-наведением.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффект от применения малотравматичных методов санации ложных панкреатических кист под контролем УЗИ во многом зависит от размера кистозного образования. Поэтому мы сочли логичным для оценки эффективности способа подразделять всех больных на три группы в зависимости от размеров их кисты: 1-я группа — киста менее 5 см (23 больных); 2-я группа — киста от 5 до 10 см (29 больных); 3-я группа — киста более 10 см (16 больных).

В 1-й группе (23 больных) после первой пункции киста была полностью ликвидирована у 9 больных, после второй пункции — у 8, после 3—5 пункций — у 6 больных. У одного больного после многократных пункций размер кисты стойко уменьшился на фоне купирования клинических проявлений (боль, тяжесть в эпигастрии, тошнота, диспептические явления). Продолжительность лечения у больных этой группы составила в среднем 11 дней. Показаний к оперативному лечению больных этой группы не возникло.

Во 2-й группе (29 больных) киста была полностью ликвидирована после одно- или многократных пункций, а полное выздоровление было достигнуто у 9 больных. Стойкое уменьшение размеров кисты и купирование клинических проявлений было достигнуто у 5 больных. У 15 больных этой группы выполняли чрескожное дренирование кист под контролем УЗИ, что привело к ликвидации полости у 9 из них. Продолжительность лечения в этой группе больных составила 19 дней. Малотравматичный способ лечения под контролем УЗИ оказался неэффективным у 6 больных.

У всех 16 больных 3-й группы применили дренирование кистозного образования под контролем УЗИ. Из них у 12 удалось достичь купирования основных клинических проявлений, стойкого уменьшения размеров кисты, а у 4 больных малотравматичные методы оказались неэффективными. Эти 4 больных были оперированы (наложен цистоеюноанастомоз на отключенной петле по методике Ру).

Показанием к открытым хирургическим методам было отсутствие эффективности применения малоинвазивного способа лечения при сохраняющемся кистозном образовании с постоянной продукцией панкреатического сока и толстой стенкой (3 мм и более).

Таким образом, малоинвазивный способ лечения хронических ложных кист поджелудочной железы при использовании пункций и дренирования под контролем УЗИ оказался эффективным в 82,7 % случаев. Среднее пребывание всех больных в стационаре составило 17 дней.

Важным представляется вопрос о показаниях к дренированию кисты под контролем УЗИ. На основании полученных данных сформированы основные показания к установке чрескожных дренажей в полость кисты под контролем УЗИ: размеры кисты более 5 см, неэффективность пункционного лечения, признаки нагноения кисты.

Всем больным проводили цитологическое и бактериологическое исследование эвакуированной из полости кисты жидкости и уровня содержания в ней амилазы. При цитологическом исследовании в ряде случаев были обнаружены нейтрофилы, эритроциты, лейкоциты, макрофаги. Цитологическое исследование позволяло исключить злокачественную природу выявляемых новообразований поджелудочной железы. Посев на микрофлору содержимого кисты у 45 больных был стерильным. Только у 7 больных выявлено бактериальное загрязнение аспирированной кистозной жидкости (у 2 — протей, у 3 — кишечная палочка, у 2 — стафилококк). Микробное загрязнение кисты служило неблагоприятным признаком в прогнозе эффективности малотравматичных методов лечения, так как свидетельствовало об активном воспалительном процессе, нагноении кисты, вероятности наличия в ее полости секвестров. Это было подтверждено нашими данными. Из 7 больных с положительными результатами посева содержимого кисты у 5 в последующем установлены показания к открытой операции (наружное дренирование кисты, секвестрэктомия).

Повышение содержания амилазы в аспирированной кистозной жидкости (от 234,7 до 45142,9 ед./л) выявлено у 57 больных. Наши наблюдения показывают, что при повышенном содержании уровня амилазы в содержимом кисты высока вероятность сообщения просвета кисты с магистральным панкреатическим протоком, что служит прогностическим признаком для проведения двухэтапного лечения. У всех 5 больных с уровнем амилазы выше 10000 ед./л час было выявлено сообщение полости кисты с протоковой системой поджелудочной железы.

У всех больных с чрескожным дренированием кисты выполняли фистулографию, по которой проводили оценку размеров остаточной полости, ее сообщение с магистральным панкреатическим протоком, а также наличие или отсутствие в ее полости секвестров. Однако ретроградное контрастирование протоковой системы поджелудочной железы путем наполнения водорастворимыми контрастными препаратами полости кисты стало возможным лишь в 3 из 19 таких случаев, это показывает малую чувствительность контрастного метода в диагностике сообщения кисты и протока поджелудочной железы.

Осложнений после пункций не было. После дренирования кистозного образования в одном случае отмечено кровотечение в полость кисты со спонтанным гемостазом, не потребовавшим хирургической коррекции. Летальных исходов после пункции и чрескожного дренирования кист поджелудочной железы под контролем УЗИ не было.

Таким образом, лечебные пункции панкреатических ложных кист и чрескожное наружное их дренирование под контролем УЗИ при условии отсутствия признаков секвестрации, осуществленные точно с соблюдением показаний, в большей части случаев являются эффективным способом лечения. При инфицировании кисты указанные манипуляции позволяют провести быструю их санацию и дренирование гнойной полости. В 82,7 % случаев применение такого способа лечения позволило добиться выздоровления больных при отсутствии осложнений и летальности. В случаях отсутствия эффекта применения миниинвазивного лечения устанавливаются обоснованные показания к открытым операциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И., Цхай В.Ф. Хирургическое лечение кист и свищей поджелудочной железы // Хирургия. — 1991. — № 2. — С. 113—116.
2. Бакулев А.Н., Виноградов В.В. Клиника и хирургическое лечение кист поджелудочной железы // Хирургия. — 1952. — № 2. — С. 22—32.
3. Волков А.Н., Дербенев А.Г. Выбор операции при ложных кистах поджелудочной железы // Ан-

налы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 149.

4. Гальперин Э.И., Насиров Ф.Н., Арефьев А.Е. Санация кист поджелудочной железы с помощью чрескожных пункций и дренирования под контролем УЗИ // Хирургия. — 1989. — № 1. — С. 65—68.
5. Головинчик В.А. О кистах поджелудочной железы // Хирургия. — 1969. — № 8. — С. 115—119.
6. Данилов М.В., Фёдоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1995. — 512 с.
7. Диагностика и лечение кист поджелудочной железы / А.Г. Бебуришвили, Е.Н. Зюбина, Н.Ш. Бурчуладзе, В.В. Мандриков // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 145—146.
8. Кадошук Т.А., Кадошук Ю.Т., Бондарчук О.И. Диагностика и лечение кист поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 159—160.
9. Карагюлян Р.Г. Хирургическая тактика при постнекротических псевдокистах поджелудочной железы // Хирургия. — 1972. — № 7. — С. 6—10.
10. Лечение кист поджелудочной железы / А.А. Шалимов, Б.А. Мизаушев, С.А. Шалимов, С.В. Земсков // Хирургия. — 1981. — № 1. — С. 61—64.
11. Тарасенко В.С., Кубышкин В.А., Гавриленко Г.А. Хирургическая тактика в лечении кист поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 175—176.
12. Филин В.И., Костюченко А.А. Неотложная панкреатология. — СПб.: Питер, 1994. — 146 с.

Сведения об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел.: 8 (3952) 70-37-29; e-mail: BVA555@yandex.ru)

Соботович Дмитрий Владимирович — врач-хирург хирургического отделения № 2 МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска»

Колмаков Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 МАУЗ «Клиническая больница № 1 г. Иркутска»

В.А. Белобородов, Е.А. Кельчевская

РЕЦИДИВЫ КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ОСТРЫХ ЯЗВ И ЭРОЗИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 386 больных с острыми кровоточащими язвами и эрозиями верхних отделов пищеварительного тракта. Установлено, что рецидивы кровотечения чаще развиваются у больных с гастродуоденальными острыми язвами и эрозиями (12,3 %) по сравнению с эрозивно-язвенным эзофагитом (9,0 %), повышают оперативную активность до 26,9 % и количество летальных исходов — до 42,3 %. Эффективность эндоскопического гемостаза при активном пищеводном кровотечении и его рецидивах в комплексе с гемостатической, заместительной и антисекреторной терапией составила 90,9 %, при гастродуоденальном кровотечении — 88,8 %.

Ключевые слова: острые язвы и эрозии, кровотечение, рецидив, эндоскопический гемостаз

RELAPSES OF BLEEDING FROM ACUTE ULCERS AND EROSIONS OF UPPER DIGESTIVE TRACT

V.A. Beloborodov, E.A. Kelchevskaya

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

We performed retrospective analysis of the results of treatment of 386 patients with acute bleeding ulcers and erosions of upper digestive tract. It was determined that relapses of bleeding more frequently appear in patients with acute gastroduodenal ulcers and erosions (12,3 %) in comparison with erosive ulcerative esophagitis (9 %), increase the percentage of surgical procedures to 26,9 % and percentage of lethal outcomes — to 42,3 %. The effectiveness of endoscopic hemostasis at vigorous esophageal bleeding and its relapses in complex with haemostatic, replacement and antisecretory therapy was 90,9 %, at gastroduodenal bleeding — 88,8 %.

Key words: acute ulcer and erosion, bleeding, relapse, endoscopic hemostasis

Проблема кровотечений из острых язв и эрозий верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), несмотря на проведенные многочисленные продуктивные исследования, остается актуальной и в настоящее время. Поверхностные повреждения слизистой ВОПТ в последние десятилетия занимают в структуре причин желудочно-кишечных кровотечений второе место [8]. Современный эндоскопический гемостаз, комплексная гемостатическая и антисекреторная терапия улучшили результаты лечения кровоточащих острых язв и эрозий, но не исключили возможности развития рецидивов кровотечения, которые значительно увеличивают число неблагоприятных исходов лечения [5]. Многочисленные попытки создать новые программы, схемы, методики прогнозирования рецидивов кровотечения с учетом дополнительных клинических, лабораторных, эндоскопических, морфологических данных требуют сложных расчетов, ориентированы на возможности отдельных лечебных учреждений и разработаны преимущественно для хронических язв [1, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения возможности прогноза, профилактики и лечения рецидивов кровотечения из острых язв и эрозий пищевода и гастродуоденальной зоны (ГДЗ) проведен анализ эффективности обследования и лечения 386 больных с острыми язвами и эрозиями ВОПТ, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Среди них было 272 (70,5 %) мужчи-

ны и 114 (29,5 %) женщин. Все больные поступали в экстренном порядке с клиническими проявлениями желудочно-кишечного кровотечения. В поздние сроки (позже 24 часов) поступили 41,4 % больных. Кроме стандартного клинического обследования всем больным в ближайшие часы от момента поступления выполняли экстренную эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), а при тяжелом состоянии больных и отсутствии признаков продолжающегося кровотечения — после стабилизации состояния. Динамическое эндоскопическое исследование проводили при высоком риске рецидива кровотечения и неустойчивом гемостазе.

Проведен мультифакторный анализ с изучением данных анамнеза, клинико-лабораторных показателей на различных этапах лечения, данных эндоскопических исследований, эффективности эндоскопического гемостаза и результатов лечения. Тяжесть кровопотери оценивали по классификации В.С. Савельева [4]. При оценке активности кровотечения и риска рецидива кровотечения использовали классификацию J. Forrest [9]. Для сравнительного анализа данных определяли средние арифметические величины и ошибку средней величины ($M \pm m$). Значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента при критическом уровне значимости при проверке статистических гипотез $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения сравнительного анализа результатов лечения выделены две группы больных. В

первую группу вошли 175 больных с локализацией острых язв и эрозий в пищеводе, во 2-ю группу — 211 больных с эрозиями и язвами в ГДЗ.

Отношение мужчин к женщинам в первой группе составило 4,3 : 1 и во 2-й группе — 1,7 : 1. В первой группе значительно преобладали лица трудоспособного возраста, а пожилой и старческий возраст был у 8,0 % больных. Во 2-й группе доля лиц старше 60 лет составила 38,9 %.

У больных 1-й группы преобладала кровопотеря легкой степени тяжести (64,9 %), 2-й группы — кровопотеря тяжелой степени (47,4 %) (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных по степени тяжести кровопотери

Степень тяжести кровопотери	1-я группа (%)	2-я группа (%)
Легкая	64,9	20,4
Средняя	22,7	32,2
Тяжелая	12,4	47,4

При экстренной ЭГДС множественные поражения слизистой пищевода были выявлены у 164 (93,7 %) больных, единичные — у 11 (6,3 %). Из них у 60 (34,3 %) эрозий и язвы локализовались в дистальном отделе пищевода, у 77 (44,0 %) — распространялись на среднюю треть пищевода и у 38 (21,7 %) больных был тотальный эрозивный эзофагит.

У 178 (84,3 %) больных 2-й группы острые язвы и эрозий локализовались в желудке (у 18 из них они сочетались с поражением слизистой в двенадцатиперстной кишке), у 16 (7,6 %) были язвы и эрозий двенадцатиперстной кишки, у 17 (8,1 %) — области желудочно-кишечного анастомоза. Множественные язвы и эрозий были у 137 (64,9 %) больных, единичные — у 74 (35,1 %) больных.

Продолжающееся кровотечение было выявлено у 21 (12,0 %) больного первой группы. Причем у 19 из них интенсивность кровотечения была небольшой. Риск рецидива по Forrest был определен как F1a у 2 (1,1 %) больных, F1b — у 19 (10,9 %), F2a — у 11 (6,3 %), F2b — у 61 (34,9 %), F2c — у 69 (39,4 %) и F3 — у 13 (7,4 %) больных.

Во 2-й группе продолжающееся кровотечение отмечено у 27 (12,8 %) больных, чаще у лиц пожилого и старческого возраста (15,1 %) по сравнению с группой больных моложе 60 лет (9,4 %). У 184 (87,2 %) больных были признаки состоявшегося кровотечения с риском рецидива кровотечения F2a у 49 (23,2 %) из них, F2b — у 73 (34,6 %), F2c — у 54 (25,6 %), F3 — у 8 (3,8 %) больных.

Источник кровотечения при экстренном эндоскопическом исследовании в первой группе установлен у 100 % больных, во второй группе — у 84,7 %. У части (15,3 %) больных уточнить источник не удалось из-за ряда причин: крайне тяжелое состояние или неадекватное поведение больных, большое количество крови и сгустков в просвете желудка и (или) двенадцатиперстной кишки, множественный характер поражения слизистой,

сочетание источников кровотечения (варикозно расширенные вены, разрывы слизистой пищевода и кардии). При неуточненном источнике кровотечения, а также при высоком риске рецидива проводился динамический эндоскопический контроль. Повторные исследования позволили диагностировать причину кровотечения у всех, за исключением 5 (2,8 %) больных (4 из них были оперированы на высоте кровотечения). Один больной умер в ближайшие часы после госпитализации.

При продолжающемся кровотечении из острых язв и эрозий пищевода всем больным проводили эндоскопический гемостаз. Применяли инфльтрацию раствором адреналина, орошение или прием внутрь 4% раствора феракрила, аргонплазменную коагуляцию (АПК). У одного больного с интенсивным кровотечением были наложены 3 клипсы, введен раствор адреналина и выполнена диатермокоагуляция через клипсу. У всех больных кровотечение было остановлено. При остановившемся на момент исследования кровотечении и высокой степени риска его рецидива по Forrest (2a и 2b) и клинико-лабораторным данным, характерным для неустойчивого гемостаза, проводилась эндоскопическая профилактика рецидива. Эффективность первичного эндоскопического гемостаза при острых язвах и эрозиях пищевода составила 80,9 %. Гемостаз при рецидиве кровотечения в сочетании с медикаментозной гемостатической и заместительной терапией позволил добиться окончательной остановки кровотечения у 90,9 % больных.

Во 2-й группе больных эндоскопический гемостаз и профилактика рецидива кровотечения были проведены у 116 (55,0 %) больных, из них обкалыванием раствором адреналина — у 50 (23,7 %), наложением клипс — у 42 (19,9 %), АПК — у 16 (7,6 %) и другими способами (орошением раствором феракрила, тампизата, зонд Блэкмора) — у 8 (3,8 %) больных. Часто инъекционный гемостаз раствором адреналина применяли в сочетании с эндоклипированием и АПК. Эффективность эндоскопического гемостаза и профилактики рецидива кровотечения во 2-й группе составила 88,8 %.

В первой группе рецидив кровотечения (табл. 2) развился у 14 (8,0 %) больных в течение первых (10) и вторых суток (4). Из них у 4 больных при продолжающемся кровотечении малой интенсивности (F1b) при первичной ЭГДС был выполнен эндоскопический гемостаз, у 2 — при высоком риске рецидива кровотечения (F2a и F2b) предпринята эндоскопическая профилактика рецидива. У 8 больных при самопроизвольно остановившемся кровотечении (F2c) лечебная эндоскопия не проводилась. Рецидив чаще развивался у больных, поступивших с продолжающимся кровотечением (21 %) и при риске рецидива F2a (9,1 %). При F2b развитие рецидива отмечено у 6,6 % больных, в то же время при малом риске рецидива (F2c) — у 7,2 % больных. После повторно проведенного эндоскопического гемостаза (обкалывание раствором адреналина, АПК) была достигнута окончательная остановка кровотечения у 10 больных. У 3 больных реци-

Таблица 2

Частота рецидивов кровотечений в зависимости от степени риска рецидива (Forrest) и локализации острых язв и эрозий

Степень риска рецидива кровотечения	Пищевод			Желудок и ДПК		
	Всего больных	Число рецидивов		Всего больных	Число рецидивов	
		Абс.	%		Абс.	%
1a	2	0	0	4	0	0
1в	19	4	21	23	4	17,4
2a	11	1	9,1	49	0	0
2в	61	4	6,6	73	17	23,3
2с	69	5	7,2	54	5	9,2
3	13	0	0	8	0	0
Всего	175	14	8	211	26	12,3

дивное кровотечение остановилось окончательно спонтанно. Умер 1 больной от отравления суррогатами алкоголя на фоне трижды рецидивирующего кровотечения и тяжелых сопутствующих заболеваний (гнойно-деструктивного панкреанекроза, двухсторонней гнойной пневмонии, хронического гепатита, нефросклероза).

Во 2-й группе рецидив кровотечения развился у 26 (12,3 %) больных в течение первых (21), вторых (3) и третьих (2) суток после эндоскопического гемостаза (4), эндоскопической профилактики кровотечения (9) или самопроизвольной остановки кровотечения (13). Рецидив наблюдался при продолжающемся на момент первичной ЭГДС кровотечении (F1в) у 4 больных, при остановившемся кровотечении (F2в) — у 17 и (F2с) — у 5 больных (табл. 2). При активном продолжающемся кровотечении (F1а) и (F2а) рецидивов после лечебной эндоскопии не наблюдалось. Эндоскопический гемостаз при рецидиве кровотечения выполнен у 16 больных, у 11 из них удалось добиться окончательной остановки кровотечения, в том числе после повторных рецидивов (у 3 больных). На высоте рецидива кровотечения оперированы 7 больных. Из них одному выполнена резекция желудка по Бильрот-1, 6 больным — гастротомия и прошивание кровоточащих язв (умерли 3 больных). Всего при рецидиве кровотечения летальный исход наступил у 11 (42,3 %) из 26 наблюдений.

Общая характеристика групп сравнения представлена в таблице 3. При проведении сравнительного анализа некоторых параметров обеих клинических групп больных с кровоточащими язвами и эрозиями пищевода и гастродуоденальной зоны мы отметили значительные отличия по полу, возрасту, степени тяжести кровопотери, количеству эрозивно-язвенных поражений слизистой, эффективности эндоскопической диагностики и гемостаза и исходам лечения. В 1-й группе, по сравнению с данными 2-й группы, преобладали мужчины (80,0 % и 62,7 % соответственно), было меньше больных пожилого и старческого возраста (8,0 % и 38,9 %), значительно чаще наблюдались

множественные поражения слизистой (93,7 % и 64,9 %) и больные с легкой степенью кровопотери (64,9 % и 20,4 %).

Таблица 3

Результаты сравнительного анализа некоторых параметров в исследуемых группах

Параметр	1-я группа (n = 175) (%)	2-я группа (n = 211) (%)
Мужчины	80,0	62,7
Женщины	20,0	37,3
Возраст старше 60 лет	8,0	38,9
Злоупотребление алкоголем	89,2	23,0
Сопутствующие заболевания	92,3	82,0
Множественные эрозии и язвы	93,7	64,9
Легкая степень кровопотери	64,9	20,4
Тяжелая степень кровопотери	12,4	47,4
Рецидивы кровотечения	8,0	12,3
Оперативное лечение	0	3,8
Летальный исход при рецидивах кровотечения	7,1	42,3
Общая летальность	1,1	13,7

Диагностические возможности первичной ЭГДС при кровотечениях из острых язв и эрозий пищевода выше, чем при локализации их в желудке и ДПК (100 % и 84,7 % соответственно). При контрольных исследованиях источник кровотечения установлен у 97,2 % больных 2 группы. Эффективность эндоскопического гемостаза в первой группе составила 96,9 %, во второй группе — 88,8 %.

Чаще рецидив кровотечения развивался при локализации язв и эрозий в гастродуоденальной зоне (12,3 %). Наиболее высокий процент рецидива в обеих группах оказался при продолжающемся неинтенсивном кровотечении (F1в) и при остановившемся кровотечении (F2в). В то же время при продолжающемся кровотечении F1а в наших наблюдениях эффективность гемостаза составила 100 % в обеих группах.

Известно, что при плоском черном дне язвы (F2c), выявленном во время экстренной ЭГДС, эндоскопическая профилактика рецидива кровотечения не показана [1]. По нашим данным, в обеих группах больных при таких данных был рецидив кровотечения — у 7,2 % и 9,2 % больных соответственно. Возможно, ошибка в оценке риска рецидива кровотечения объясняется тем, что гемосидерин, прикрывающий дно язвы, может «маскировать» тромбированный сосуд. Оценка риска рецидива в определенной степени субъективна, зависит от опыта и навыков, качества аппаратуры и инструментария, подготовки больного. Это обосновывает необходимость проведения динамического эндоскопического контроля у таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастродуоденоскопия в диагностике и лечении язвенных гастродуоденальных кровотечений / Н.В. Лебедев, А.Е. Климов, Н.В. Войташевская [и др.] // Хирургия. — 2007. — № 3. — С. 13–21.
2. Гастроэнтерология / Под ред. акад. РАМН В.П. Ивашкина, В.А. Лапиной. — М.: Изд. группа «ГЕОТАР-Медиа», 2008. — 265 с.
3. Касумов Н.А. Рефлюкс-эзофагит: современное состояние проблемы // Хирургия. — 2007. — № 4. — С. 62–65.
4. Клиническое хирургическое национальное руководство / Под ред. акад. РАН и РАМН В.С. Савельева и член-корр. РАМН А.И. Кириенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 825 с.
5. Лебедев Н.В., Климов А.Е., Бардухарова Т.В. Прогноз рецидива кровотечения из гастродуоденальных язв // Хирургия. — 2009. — № 2. — С. 32–34.
6. Прогнозирование рецидива кровотечения / Ю.Г. Шапкин, Ю.В. Чалык, С.В. Капралов, Е.Н. Матвеева // Хирургия. — 2002. — № 11. — С. 32–33.
7. Силуянов С.В., Смирнова Г.О., Лучинкин И.Г. Кровотечения из острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки в клинической практике // Рус. мед. журнал. — 2009. — Т. 17, № 5. — С. 25–27.
8. Темирбулатов В.М., Темирбулатов Ш.М., Сагитов Р.Б. Гемостаз при острых желудочно-кишечных кровотечениях // Хирургия. — 2010. — № 3. — С. 20–23.
9. Forrest J.A.H., Finlayson N.D.C., Shearman D.S.C. Endoscopy in gastrointestinal bleeding // Lancet. — 1974. — Vol. 17, N 11. — P. 394–397.

Сведения об авторах

Белобородов Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел.: 8 (3952) 70-37-29; e-mail: BVA555@yandex.ru)

Кельчевская Елена Арнольдовна – кандидат медицинских наук, доцент общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Г.Д. Гунзынов¹, В.Е. Хитрихеев², Ч.В. Содномов³, Б.Г. Гармаев³, В.П. Саганов¹,
В.П. Будашеев¹, Б.С. Хабинов³

ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНАЯ РЕЗЕКЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ Бурятский филиал ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Улан-Удэ)

² ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

³ Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)

Проведен клинический анализ 51 больного, пролеченного в хирургическом отделении № 1 Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко в период 1993–2011 гг. Всем больным была выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу хронического панкреатита (7) и рака поджелудочной железы (44). В ближайшем послеоперационном периоде летальность составила 7,8 %. В отдаленном периоде у 8 больных с раком сроки выживания составили 18–34 месяца. Один пациент прожил 10 лет.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, хирургическое лечение

PANCREATODUODENAL RESECTION IN THE TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER

G.D. Gunzynov¹, V.E. Khitrikheev², Ch.V. Sodnomov³, B.G. Garmaev³, V.P. Saganov¹,
V.P. Budashev¹, B.S. Khabinov³

¹ Buryat Branch of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Ulan-Ude

² Buryat State University, Ulan-Ude

³ Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude

A clinical analysis of 51 patient treated in surgical ward of Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko during the period of 1993–2011. All patients had pancreatoduodenal resection for chronic pancreatitis (7) and pancreatic cancer (44). In the nearest postoperative period mortality was 7,8 %. In the remote postoperative period terms of survivability in 8 patients with cancer were 18–34 months. One patient lived 10 years.

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, surgical treatment

Несмотря на достижения хирургии гепатопанкреатодуоденальной зоны, рак поджелудочной железы (ПЖ) остается до конца не решенной проблемой. В России заболеваемость раком поджелудочной железы в возрастной группе 40–69 лет достигла в 2004 году 4-го рангового места и с 1999 по 2004 гг. смертность от данного заболевания возросла на 16,2 % [6]. На момент постановки правильного диагноза 80–85 % больных уже неоперабельны в связи с местным или отдаленным распространением опухолевого процесса [8]. При этом средняя продолжительность жизни пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы составляет около 6–7 месяцев [7]. После радикального оперативного лечения 5-летняя выживаемость больных с данной патологией по результатам различных клиник мира колеблется от 0 до 30 % [4].

Целью исследования явилось изучение ближайших и отдаленных результатов панкреатодуоденальных резекций у больных с опухолями головки поджелудочной железы.

Нами рассмотрены ближайшие результаты 51 панкреатодуоденальной резекции (ПДР), выполненной в хирургическом отделении № 1 Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко г. Улан-Удэ по поводу заболеваний головки ПЖ. В 5 случаях при гистологическом

исследовании был верифицирован хронический псевдотуморозный панкреатит, а в остальных наблюдениях — рак (аденокарцинома). Возраст пациентов составил 35–71 год. Мужчин — 29, женщин — 22.

Для установления диагноза, помимо общеклинических и биохимических анализов, нами были применены УЗИ, КТ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), онкомаркеры (СА-19-9 или СА-242, РЭА, АФП), рентгенография легких.

При высоком уровне билирубина крови (200 мкмоль/л и выше) в 14 случаях операция производилась двухэтапно, когда на первом этапе осуществлялась декомпрессия желчных путей и проводилась ревизия брюшной полости с определением возможности выполнения второго — радикального — этапа операции. В начальный период внедрения ПДР на первом ее этапе мы отдавали предпочтение внутреннему дренированию желчных протоков путем холецистоэнтеростомии (4 случая) и стентирования фатерова сосочка (1 случай), когда проходимость пузырного протока не вызывала сомнений.

Однако первый опыт показал, что радикальный этап вмешательства после билиодигестивных соустьев сопровождается техническими трудностями, обусловленными спаечным процессом,

повышенной кровоточивостью тканей, а также необходимостью в ряде случаев реконструкции ранее сформированного анастомоза. Поэтому в более поздний период внедрения ПДР на первом ее этапе мы стали отдавать предпочтение наружному дренированию гепатикохоледоха (10 случаев) как методу, более простому в исполнении и создающему меньшие технические трудности во время радикальной операции.

Панкреатодигестивные соустья нами были выполнены в 2 вариантах: панкреатоэнтеростомия «конец в конец» преимущественно при мягкой консистенции железы и узком вирсунговом протоке и панкреатоэнтеростомия «конец в бок» при плотной капсуле железы и значительном расширении панкреатического протока (рис. 1, 2).

В 48 случаях обоих видов анастомозов в главный панкреатический проток устанавливался «потерянный» дренаж из перфорированной полихлорвиниловой трубки соответствующего диаметра со свободным концом в кишке длиной до 3–5 см.

Однако в 3 случаях инвагинационный анастомоз был сформирован нами без дренирования вирсунгова протока ввиду его чрезмерно малого диаметра.

Как видно на рисунке 1, при применении первой модификации для профилактики несостоятельности анастомоза считали обязательным конструкцию анастомоза с расположением культи ПЖ на инвагинированную вовнутрь серозную оболочку кишки [1].

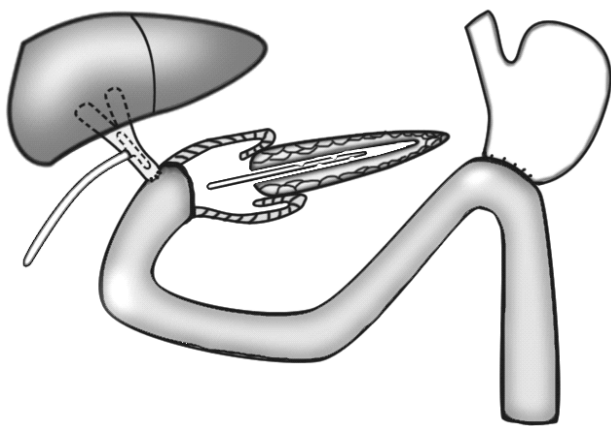


Рис. 1. Панкреатоеюностомия «конец в конец».

При втором варианте операции (рис. 2) производилось прецизионное анастомозирование вирсунгова протока в бок петли тонкой кишки атравматическими нитями в 4/0–5/0 с перитонизацией вторым рядом серозно-мышечных швов с захватом капсулы ПЖ. При формировании билиодигестивных анастомозов в ряде случаев была выполнена холецистоэнтеростомия. Однако в тех случаях, когда проходимость пузырного протока вызывала сомнения, мы склонялись в пользу выполнения холедохоэнтероанастомоза.

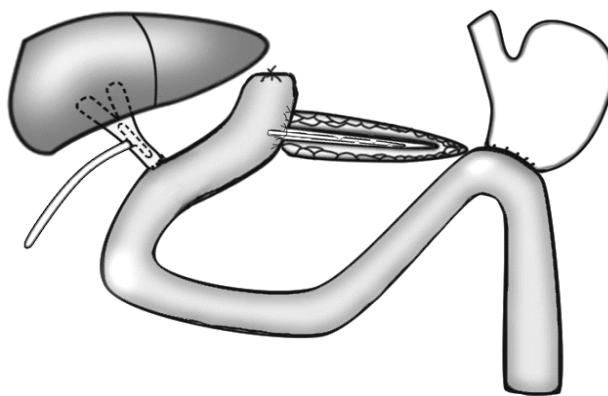


Рис. 2. Панкреатикоеюностомия «конец в бок».

Нами выявлены 7 случаев ранних послеоперационных осложнений, которые наблюдались у больных с раком ПЖ. При этом в 4 наблюдениях из первых 15 операций осложнения носили фатальный характер. В последующей серии из 36 оперативных вмешательств летальных случаев не было отмечено. Следует отметить, что в тех случаях, когда мы не применяли дренирование вирсунгова протока, осложнений не наблюдалось.

Таким образом, в ближайшем послеоперационном периоде летальность составила 7,8 %.

Как видно из таблицы 1, несостоятельность анастомозов наблюдалась у 3 пациентов, оперированных одномоментно: в 2 случаях — панкреатодигестивного анастомоза «конец в конец» с «потерянным дренажем», когда, на наш взгляд, были несколько превышены показания к радикальной операции, которая сопровождалась краевой резекцией верхней брыжеечной вены ввиду прорастания ее опухолью; в 1 случае — холедохо-

Ранние осложнения панкреатодуоденальных резекций

Таблица 1

Название осложнения	Количество	Умерли
Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза «конец в конец»	2	2
Несостоятельность гепатикозентероанастомоза	1	–
Синдром полиорганной недостаточности	1	1
Внутрибрюшное кровотечение	1	1
Гастростаз	2	–
Всего	7	4

энтероанастомоза. В первом случае оба больных умерли на фоне распространенного перитонита, однако во втором удалось добиться заживления билиодигестивного свища консервативно. Здесь следует отметить, что у пациентов, оперированных без дренирования вирсунгова протока осложнений не наблюдалось.

Синдром полиорганной недостаточности развился после одномоментного оперативного вмешательства, предпринятого при уровне общего билирубина крови > 200 ммоль/л, и, кроме того, операция протекала с большими техническими трудностями, что усугубило исходно тяжелое состояние пациента. Одна пациентка умерла в течение первых суток послеоперационного периода от внутрибрюшного кровотечения, возникшего из сосудов культи крючковидного отростка поджелудочной железы.

Выраженный гастростаз наблюдался у 2 больных из 5 после пилоросохраняющего вмешательства, однако в обоих случаях с данной патологией удалось справиться консервативно.

Отдаленные результаты прослежены у 10 больных: у 9 — с раком поджелудочной железы и у 1 — с хроническим панкреатитом. При злокачественном процессе сроки выживания пациентов составили от 1 до 10 лет. 9 пациентов умерли от рецидива опухоли в период от 18 до 34 месяцев, а 1 больной — через 10 лет — от двустороннего пиелонефрита. У одного больного с хроническим панкреатитом через 2 года после операции отмечено удовлетворительное состояние и хорошее качество жизни. Пациент прибавил в весе 10 кг.

Таким образом, из вышеизложенного следует:

1. При высоком уровне билирубина крови (> 200 ммоль/л) необходимо выполнять ПДР двухэтапно. При отсутствии эффективных парахирургических пособий на первом этапе следует отдавать предпочтение наружному дренированию желчных путей перед билиодигестивными анастомозами.

2. Необходимо тщательное дооперационное обследование больных с применением высокотехнологичных методов диагностики и интраоперационная ревизия опухолевого процесса для наиболее точного определения выполнимости ПДР.

3. При ПДР возможно эффективное применение инвагинационной панкреатоюностомии «конец в конец» и панкреатоеюностомии «конец

в бок» с применением прецизионной техники и установлением «потерянного дренажа». Однако в случаях наличия узкого протока последнее не обязательно.

4. В случае сохранения проходимости пузырного протока билиодигестивное соустье возможно формировать путем наложения холецистоэнтероанастомоза.

5. Отдаленные результаты ПДР требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебский Я.Д. Клапанные анастомозы в хирургии пищеварительного тракта. — М.: Медицина, 1988. — 112 с.

2. Внутрипротоковые папиллярно-муцинозные опухоли поджелудочной железы (обзор литературы) / А.В. Кочатков, В.А. Кубышкин, Г.Г. Кармазановский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2008. — Т. 13, № 2. — С. 102–108.

3. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. — М., 2003. — 386 с.

4. Отдаленные результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания / В.А. Кубышкин, А.И. Щеголев, О.В. Балуква, А.В. Кочатков // Анналы хирургической гепатологии. — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 129–134.

5. Современные данные о возможностях хирургического лечения больных раком поджелудочной железы и периаппулярной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, В.Ю. Косырев [и др.] // Современная онкология. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 42–44.

6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, В.Ю. Сельчук [и др.] // Вестник Рос. онкол. научн. центра им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2006. — Т. 17, Прил. 1. — С. 1–132.

7. Palliative operation for cancer of the head of the pancreas: Significance of pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for survival and quality of life / K. Ouchi, T. Sugawara, H. Ono [et al.] // Worlds J. Surg. — 1998. — Vol. 22. — P. 413–417.

8. Todd K.E., Reber H.A. Prognostic considerations in pancreatic cancer // Atlas of Clinical Oncology, Pancreatic Cancer. — London: Bc Decker Inc. Hamilton, 2001.

Сведения об авторах

Гунзынов Галан Дамбиевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 42-58-41)

Хитрихеев Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670031, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а)

Содномов Чингис Валерьевич — врач-хирург отделения гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 43-62-03)

Гармаев Борис Гармаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 43-62-03)

Саганов Владислав Павлович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (9025) 65-18-78)

Будашев Вячеслав Петрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Бурятского филиала ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (9025) 65-02-54)

Хабинов Баир Санжиевич — врач-хирург отделения гнойной хирургии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 43-62-03)

Д.Б. Демин ¹, В.В. Солосин ², А.Г. Григорьев ², М.С. Фуныгин ¹

ОБ ОПТИМИЗАЦИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

¹ ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Оренбург)² МБУЗ «Муниципальная городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга» (Оренбург)

Проведён анализ лечения 174 пациентов с деструктивным панкреатитом с использованием малоинвазивных хирургических вмешательств (лапароскопические и пункционно-дренирующие операции). Показано, что эффективность малоинвазивной хирургии при панкреонекрозе напрямую зависит от распространенности патологического процесса. Применение этапного подхода с использованием малоинвазивных технологий в качестве стартового метода значительно улучшает результаты лечения больных деструктивным панкреатитом. Для ограниченных форм панкреонекроза малоинвазивная хирургия — метод выбора, и этому хирургическому направлению принадлежит одна из ведущих ролей в улучшении результатов лечения в общей популяции больных с деструктивным панкреатитом.

Ключевые слова: панкреонекроз, эндохирургия, пункционная хирургия

ABOUT AN OPTIMIZATION OF SURGICAL TACTICS OF PANCREATONECROSIS

D.B. Demin ¹, V.V. Solosin ², A.G. Grigoryev ², M.S. Funygin ¹¹ Orenburg State Medical Academy, Orenburg² Municipal City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Orenburg

An analysis of treatment of 174 patients with acute pancreatonecrosis with use of low-invasive surgical interventions (laparoscopic and puncture-draining surgery) was realized. It is shown that the efficiency of low-invasive surgery for pancreatonecrosis depends on the spread of pathological process. The use of step-by-step approach with use of low-invasive technologies as a start method greatly improves the results of treatment of patients with pancreatonecrosis. For limited forms of pancreatonecrosis low-invasive surgery is the method of choice, and this surgical approach plays one of the leading roles in improving of treatment outcomes in the population of patients with pancreatonecrosis.

Key words: pancreatonecrosis, endoscopic surgery, puncture surgery

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит (ОП) является одной из сложных проблем ургентной абдоминальной хирургии со стабильно сохраняющейся высокой летальностью, достигающей 20 — 85 % при деструктивных формах [4]. Вопросы хирургической тактики, в первую очередь, сроки и объёмы вмешательства, сохраняют свою актуальность [7] и являются до настоящего времени дискуссионной темой.

Согласно современным представлениям, лечение ОП преследует две стратегические цели: локализация процесса (остановка развития деструкции) и проведение заболевания по асептическому пути. Своевременное (в течение первых суток с момента заболевания) и адекватное многокомпонентное лечение позволяет в ряде случаев прервать прогрессирование процесса и добиться феномена обрыва [2], в противном случае ОП становится проблемой, в большом проценте случаев требующей хирургической санации. В этой ситуации ведущую роль играет применение инвазий, минимизирующих объём операционной травмы и, что особенно важно, вероятность экзогенного инфицирования панкреатического некроза, что диктует необходимость применения современных хирургических подходов.

Минимизация операционной травмы является одним из ключевых направлений современной хирургической философии. В данном ракурсе

всё большее значение приобретает применение малоинвазивных хирургических технологий при панкреонекрозе, арсенал которых включает в себя эндохирургические вмешательства и навигационную хирургию под ультразвуковым контролем.

Цель исследования: провести анализ эффективности применяемых эндохирургических и пункционных технологий при остром деструктивном панкреатите (ОДП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2002 г. под нашим наблюдением находились 174 больных с панкреонекрозом, у которых в разные сроки лечения были выставлены показания к оперативному лечению, и в качестве стартового метода выполнены малоинвазивные хирургические вмешательства. Из них у 134 человек (I группа) произведены лапароскопические операции (ревизия брюшной полости, сальниковой сумки, их санация и дренирование), у 40 пациентов (II группа) выполнены дренирования парапанкреатических жидкостных скоплений под ультразвуковым контролем. Больные I группы были дополнительно разделены на подгруппы IA (выжившие и перенесшие только лапароскопию), IB (выжившие и перенесшие лапароскопию и открытые вмешательства), IC (пациенты, перенесшие лапароскопию и открытые оперативные вмешательства, с последующим летальным исходом).

Таблица 1
Сравнительная характеристика групп больных ОП

Параметр		I группа	II группа
Количество больных		134	40
Пол	Муж.	69	21
	Жен.	65	19
Возраст		49,6 ± 1,4	50,1 ± 2,3
Этиология	ЖКБ	66	18
	Алкоголь	68	22
Индекс SAPS II и прогнозируемая летальность		39,6 ± 1,2 (23 %)	32,7 ± 1,3 (13 %)
Индекс Glasgow – Imrie		2,74 ± 0,06	2,3 ± 0,04
Количество больных с тяжёлым ОП (GI 3 и более)		73 (54,5 %)	9 (22,5 %)
Длительность лечения		28,2 ± 2,2 (выжившие)	11,7 ± 2,1
Открытые операции		35 (26,1 %)	12 (30 %)
Летальный исход		23 (17,2 %)	0

Из исследования были исключены все больные с посттравматическим деструктивным панкреатитом, пациенты с фульминантными формами панкреонекроза, погибшие в течение 2 суток от момента госпитализации и пациенты, которым была сразу выполнена лапаротомия в ферментативную фазу панкреонекроза.

При поступлении все больные получали стандартную многокомпонентную терапию, включавшую массивную инфузионную терапию, блокаторы панкреатической секреции, спазмолитики, антибактериальную профилактику, антиоксиданты. Тяжесть панкреатита определяли по шкале Glasgow – Imrie (1984), индекс тяжести состояния – по шкале SAPS II (1993).

Лапароскопия с ревизией, дренированием сальниковой сумки и брюшной полости выполнялась при наличии разлитой перитонеальной симптоматики, как правило, в срок до трёх суток от начала заболевания. Пункционно-дренирующие вмешательства под контролем УЗИ при парапанкреатических жидкостных скоплениях, в том числе инфицированных, производились при отсутствии положительной динамики от консервативных мероприятий. Использовали инструментальный и дренажи производства ООО «МИТ». Вмешательства

проводили в условиях операционной под местной анестезией с применением нейролептанальгезии. Пункцию выполняли устройством УДПО-2 в точке «акустического окна», ближайшей к полостному образованию, с последующим низведением в полость жидкостного скопления полиэтиленового дренажа диаметром 9 – 12 Ch. После вмешательства проводилось ежедневное промывание дренированных полостей растворами антисептиков. Дренажи удаляли после исчезновения отделяемого из них и ликвидации жидкостных компонентов при контрольном ультразвуковом исследовании.

Показанием к лапаротомии с оментобурсо- и ретроперитонеостомией являлась неэффективность малоинвазивных методов лечения, проявлявшаяся прогрессированием деструктивного процесса и (или) инфицированием панкреатического некроза с признаками массивного поражения. После проведения открытого вмешательства проводили санационные ревизии сальниковой сумки и забрюшинного пространства.

После выполненных вмешательств все больные получали многокомпонентное лечение согласно современным принципам интенсивной терапии острого панкреатита и его осложнений, включая применение проточного лаважа сальниковой сумки, методов экстракорпоральной детоксикации, озонирования, электрохимического окисления и фотомодификации крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика групп больных представлена в таблицах 1 и 2.

В I группе средняя тяжесть ОП составила $2,74 \pm 0,06$, в том числе у 73 больных (54,5 %) – тяжёлый ОП. Средний индекс SAPS II – $39,6 \pm 1,2$ (прогнозируемая летальность – 23 %). При лапароскопии во всех случаях были выявлены бляшки стеатонекрозов, либо выпот с геморрагическим компонентом, либо их комбинация. При оментобурсоскопии визуализировалась инфильтрированная багровая с бляшками стеатонекрозов передняя поверхность поджелудочной железы на всём протяжении, что создавало впечатление об её тотальном поражении. У 99 пациентов (73,9 %; IA группа) лапароскопия явилась окончательным методом хирургического лечения. Исходно индекс Glasgow – Imrie = $2,54 \pm 0,07$; SAPS II = $34,93 \pm 1,23$ с

Таблица 2
Сравнительная характеристика подгрупп пациентов, перенесших лапароскопические вмешательства

Параметр	IA группа	IB группа	IC группа
Количество больных и % от всех больных ОП	99 (73,9 %)	12 (8,9 %)	23 (17,2 %)
Возраст	46,5 ± 2,25	44,6 ± 3,88	54,3 ± 4,79
Индекс SAPS II и прогнозируемая летальность	34,93 ± 1,23 (17 %)	37,1 ± 2,59 (20 %)	43,67 ± 4,19 (31 %)
Индекс Glasgow – Imrie	2,54 ± 0,07	3,0 ± 0,14	3,33 ± 0,15
Количество больных с тяжёлым ОП (GI 3 и более)	40 (40,4 %)	10 (83,3 %)	23 (100 %)
Длительность лечения	20,1 ± 1,5	69,5 ± 9,1	–

прогнозируемой летальностью 17 %; количество больных с тяжёлым ОП — 40 (40,4 %). Все пациенты выздоровели, что говорит о сомнительности наличия у них распространенного панкреонекроза, визуализированного лапароскопически.

В последующем открытые операции выполнены у 35 больных (26,1 %), у всех при поступлении был диагностирован тяжёлый ОП. Срок вмешательства — 5–23 суток с момента лапароскопии. При операции у всех пациентов выявлено распространенное поражение панкреатической ткани с массивным ретроперитонеонекрозом, в том числе у 28 пациентов с признаками инфицирования. По-видимому, в изучаемой группе больных это и были пациенты с истинным массивным панкреонекрозом. Из них 12 пациентов (8,9 %) выжили, составив IB группу, 23 больных (17,2 %) погибли и вошли в IC группу.

В IB группе при поступлении индекс Glasgow — Imrie составил $3,0 \pm 0,14$, SAPS II — $37,1 \pm 2,59$ с прогнозируемой летальностью 20 %; количество больных с тяжёлым ОП — 10 (83,3 %).

Летальный исход у 23 (17,2 %) пациентов (IC группа) с исходным индексом Glasgow — Imrie = $3,33 \pm 0,15$, SAPS II = $43,7 \pm 4,19$ с прогнозируемой летальностью 31 % и тяжёлым ОП у всех больных. Из них 10 пациентов (7,5 %) погибли в ферментативную фазу от прогрессирующей панкреатогенной токсемии, а 13 пациентов (9,7 %) — в фазу гнойных осложнений, перенесли открытые операции. Причина смерти у 1 больного (0,7 %) — массивная тромбоэмболия легочной артерии, у 12 (8,9 %) — панкреатогенный абдоминальный сепсис с полиорганной недостаточностью. Секционное исследование во всех случаях подтвердило диагноз субтотального либо тотального поражения поджелудочной железы.

Средний койко-день у выживших составил $28,2 \pm 2,2$, в том числе у пациентов без лапаротомии — $20,1 \pm 1,5$, у перенесших лапаротомию — $69,5 \pm 9,1$. Общая летальность составила 17,2 %, летальность среди больных с тяжёлым ОП — 31,5 %.

Обращает на себя внимание существенная разница в индексе тяжести острого панкреатита, проценте больных с тяжёлым панкреатитом и индексе SAPS II с прогнозируемой летальностью в IA — C группах. Так, в IA группе (пациенты с панкреонекрозом, у которых удалось ограничиться только малоинвазивной хирургией) все эти показатели значительно ниже по сравнению с пациентами IB — C групп. Например, в IA группе прогнозируемая вероятность летального исхода составляет 17 %, в IB — 20 %, а в IC группе — 31 %, и индекс тяжести состояния в этой группе на 25 % выше, чем в IA группе пациентов ($p < 0,05$).

Имеются достоверные различия в исходных индексах тяжести панкреатита по шкале Glasgow — Imrie, и наблюдается максимальное значение его в группе пациентов с последующим летальным исходом. Кроме того, существенным является количество пациентов с тяжёлым панкреатитом в этих подгруппах: если в IA подгруппе их меньше

половины, то в IB подгруппе их 83 %, а в IC — 100 %. То есть пациенты, у которых в последующем развились инфицированные формы панкреонекроза, а тем более неблагоприятные исходы, поступали с изначально клинически более тяжёлыми формами острого панкреатита. При этом следует отметить, что разница в возрасте между подгруппами пациентов была недостоверной.

Применение лапароскопии у пациентов, особенно поступавших с клиникой разлитого перитонита, в том числе с «маской» перфоративной язвы и деструктивного холецистита, позволило избежать напрасных лапаротомий при панкреонекрозе в ферментативную фазу, что значительно снизило летальность по сравнению с предыдущими годами, когда перитонеальная клиника при ОП являлась абсолютным показанием к широкой лапаротомии с последующей летальностью до 40–60 %, причём половина пациентов погибала в ферментативную фазу на фоне панкреатогенной токсемии, усугубившейся операционной травмой.

Известно, что инфицирование панкреатического некроза является решающим фактором, определяющим дальнейшее течение ОП. Даже при наличии распространённого некроза летальность низка до тех пор, пока некроз остаётся стерильным [8]. В данном ракурсе другим положительным эффектом лапароскопии является значительно меньшее количество развившегося в последующем инфицированного панкреонекроза, что, исходя из необходимости проведения ОДП по асептическому пути, резко повышает шансы больного на выздоровление. Лапаротомия в ферментативную фазу открывает «ворота смерти» и приводит практически в 100 % случаев к экзогенному инфицированию панкреатического некроза, значительно ухудшая прогноз для пациента, даже при ограниченных формах некротического панкреатита.

Обращает на себя внимание, что из 134 больных у 32 пациентов не проводились оментобурсоскопия и дренирование сальниковой сумки по техническим причинам. Мы не выявили никакой разницы в послеоперационном течении у пациентов ни по осложнениям, ни по летальности. Учитывая данный момент, а также тот факт, что оментобурсоскопия не даёт полноценного представления об объёме панкреатического некроза, можно сделать заключение, что при наличии явных косвенных признаков панкреонекроза осмотр сальниковой сумки и её дренирование не должны являться обязательным компонентом лапароскопического вмешательства при ОДП, а ведущее значение имеет санация и дренирование брюшной полости для удаления токсичного выпота.

У 40 пациентов, получавших консервативное лечение, в связи с выявлением при ультрасонографии парапанкреатических жидкостных скоплений (признак переносимого панкреонекроза), не купирующихся консервативными мероприятиями, выполнено их пункционное дренирование под ультразвуковым контролем, в том числе у 8 (20 %) — с признаками инфицирования.

У 28 пациентов (70 %) пункционное вмешательство явилось окончательным методом лечения с полной санацией полостных образований. У одного больного (2,5 %) возникло подтекание содержимого жидкостного скопления в свободную брюшную полость, выполнено её лапароскопическое дренирование с последующей облитерацией жидкостного образования. У 2 пациентов (5 %) имело место прогрессирование деструктивного процесса с инфицированием, что потребовало выполнения лапаротомии. У 7 пациентов (17,5 %) в связи с наличием в полости жидкостного скопления секвестра, поддерживающего, несмотря на проводимое лечение, гнойный процесс, выполнено открытое оперативное вмешательство, в том числе 1 пациенту — из минидоступа. Двум пациентам (5 %) в связи с выявлением сообщения полости кисты с протоковой системой поджелудочной железы в последующем выполнены цистодигестивные соустья (в одном случае произведена эндоскопическая цистогастротомия, в другом — наложен цистоеюноанастомоз). Летальных исходов в данной группе не было.

Обобщая полученные результаты, можно сделать заключение, что общая летальность у всех оперированных нами пациентов с панкреонекрозом составила 13,2 %, что не может не внушать оптимизма и свидетельствует о бесспорной эффективности малоинвазивной хирургии у данных больных. Однако «ложкой дёгтя» остаётся распространённый панкреонекроз, который, как известно, составляет 5 % всего ОП и 10–20 % от всех форм некротического панкреатита [1]. Результаты лечения больных с данным объёмом поражения наименее утешительны [6], что подтверждают и наши данные. К сожалению, следует констатировать, что малоинвазивные технологии при этой форме панкреонекроза в большинстве случаев малоэффективны как окончательный способ хирургического лечения и могут являться лишь первым этапом сложного лечебного процесса. Однако для ограниченных форм панкреонекроза малоинвазивная хирургия — метод выбора, и этому хирургическому направлению принадлежит одна из ведущих ролей в снижении летальности в общей популяции больных с деструктивным панкреатитом.

Сведения об авторах

Демин Дмитрий Борисович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (460048, г. Оренбург, пр. Победы, 140в; тел.: 8 (3532) 75-67-22; e-mail: demindb@yandex.ru)

Солосин Валерий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии МБУЗ «Муниципальная городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга» (460048, г. Оренбург, пр. Победы, 140в; тел.: 8 (3532) 75-67-22)

Григорьев Александр Григорьевич — врач-эндоскопист отделения эндоскопии МБУЗ «Муниципальная городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга»

Фуныгин Максим Сергеевич — аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

ВЫВОДЫ

1. Лапароскопические и УЗИ-контролируемые вмешательства являются эффективными методами лечения, позволяющими в большинстве случаев выполнить при панкреонекрозе необходимый комплекс инвазивных лечебных мероприятий с минимальным риском экзогенного инфицирования.

2. Эффективность малоинвазивной хирургии при панкреонекрозе напрямую зависит от распространенности патологического процесса.

3. Применение этапного подхода с использованием малоинвазивных технологий в качестве стартового метода значительно улучшает результаты лечения больных деструктивным панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит — современное состояние проблемы и нерешённые вопросы // Альманах института Хирургии имени А.В. Вишневского. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 104–112.
2. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Кuryгин [и др.]. — СПб., 2000. — 320 с.
3. Пермяков Н.К., Подольский А.Е., Титова Г.П. Патогенез, классификация, осложнения и теоретические основы патогенетической терапии панкреонекроза // Диагностика и лечение осложненных форм острого холецистита и панкреатита: Респ. сб. науч. тр. — М., 1985. — С. 107–118.
4. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — 336 с.
5. Савельев В.С., Буянов В.М., Огнев Ю.В. Острый панкреатит. — М.: Медицина. — 1983. — 240 с.
6. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. — М., 2003. — 224 с.
7. Ярема И.В., Колобов С.В., Шевченко В.П. Аутоиммунный панкреатит. — М., 2003. — 208 с.
8. Bradley E.L., Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis // Am. J. Surg. — 1991. — Vol. 161. — P. 19–25.

Е.Г. Ермоленко, Г.К. Карипиди, С.В. Авакимян, М.А. Шевляева

**ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ
В ПРАКТИКЕ УРГЕНТНОЙ ХИРУРГИИ****ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ
(Краснодар)**

Ретроспективно изучены истории болезни пациентов с осложненными формами дивертикулярной болезни толстой кишки. В структуре осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки преобладала перфорация дивертикулов. Наиболее часто встречалась перфорация дивертикулов сигмовидной кишки. В возрастной группе преобладала категория больных от 50 до 60 лет. При хирургическом лечении больных с перфорациями дивертикулов толстой кишки использовались как одноэтапные операции, так и многоэтапные вмешательства. Предпочтение отдавали оперативным вмешательствам с формированием колостомы.

Ключевые слова: перфорация дивертикула, колостома

**COMPLICATED FORMS OF DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON IN THE PRACTICE
OF EMERGENCY SURGERY**

E.G. Ermolenko, G.K. Karipidi, S.V. Avakimyan, M.A. Shevlyayeva

Kuban State Medical University, Krasnodar

Case histories of patients with complicated forms of diverticular disease of the colon were retrospectively studied. Diverticulum perforation prevailed in the structure of the complications of diverticular disease of the colon. The most common complication was perforation of diverticulum of sigmoid colon. In the age + group the patients of 50–60 years dominated. Both one-step operations and multi-stage intervention were used in the surgical treatment of patients with perforations of diverticulum of the colon. The preference was given to surgical interventions with the formation of colostomy.

Key words: diverticulum perforation, colostomy

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь толстой кишки является важной медицинской и социально-экономической проблемой современного общества. Развитие заболевания у лиц в трудоспособном возрасте, возникновение осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов, обуславливают высокую медико-социальную значимость данной патологии. Заболевание выявляется у 10 % обследованных старше 40 лет, в 30 % случаев — после 60 лет, а начиная с 75-летнего возраста, диагностируется у каждого второго жителя европейского континента [1, 4, 6, 8]. Дивертикулярная болезнь толстой кишки занимает пятое место среди заболеваний желудочно-кишечного тракта [11, 12]. По данным различных авторов, осложнения дивертикулярной болезни толстой кишки развиваются у 10–25 % пациентов [3, 7, 9, 10]. Хирургическому вмешательству подлежат пациенты, у которых возникают опасные для жизни осложнения заболевания (перфорация, кровотечение, дивертикулит) [2, 3, 5]. Первое место в структуре осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки занимает перфорация дивертикула, что является абсолютным показанием к операции. Хирургическое лечение этого осложнения сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений, летальностью.

При хирургическом лечении больных с перфорациями дивертикулов толстой кишки могут использоваться как одноэтапные операции, так и многоэтапные вмешательства [1, 4, 5, 12].

Цель исследования: анализ тактики хирургического лечения при перфорации дивертикула толстой кишки.

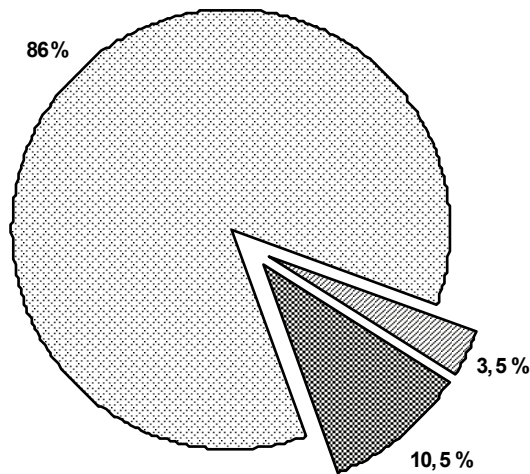
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен ретроспективный анализ 142 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении больницы скорой медицинской помощи (МБУЗ КГК БСМП) г. Краснодара с 2007 по 2011 гг. с диагнозом: осложненная дивертикулярная болезнь толстой кишки. Мужчин — 68 (47,9 %), женщин — 74 (52,1 %). В возрастной группе преобладали категории больных от 50 до 60 лет (24,0 %) (табл. 1).

Таблица 1
Возрастная категория больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки

Возраст	Мужчины	Женщины	Итого
до 30 лет	2 (1,4 %)	1 (0,7 %)	3 (2,1 %)
30–40 лет	8 (5,6 %)	3 (2,1 %)	11 (7,7 %)
40–50 лет	12 (8,5 %)	9 (6,3 %)	21 (14,8 %)
50–60 лет	18 (12,7 %)	16 (11,3 %)	34 (24 %)
60–70 лет	13 (9,2 %)	16 (11,3 %)	29 (20,5 %)
70–80 лет	11 (7,7 %)	19 (13,4 %)	30 (21,1 %)
старше 80 лет	4 (2,8 %)	10 (7 %)	14 (9,8 %)
Всего	68 (47,9 %)	74 (52,1 %)	142 (100 %)

По поводу продолжающегося кровотечения из дивертикулов толстой кишки, несмотря на проводимую консервативную терапию, было оперировано 5 (3,5 %) больных (выполнена гемиколэктомия в различном объеме с формированием анастомоза), по поводу дивертикулита — 15 (10,5 %) (10 больным с диагностической целью выполнена видеолапароскопия с последующим консервативным лечением и 5 больным произведено оперативное лечение в отсроченном порядке (гемиколэктомии в различном объеме с формированием анастомоза)). В структуре осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки преобладала перфорация дивертикулов — 122 случая (86,0 %) (рис. 1).



■ перфорация ■ кровотечение ■ дивертикулит

Рис. 1. Структура осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье проанализирована тактика оперативного лечения 122 больных с перфорациями дивертикулов толстой кишки. Наиболее часто встречалась перфорация дивертикулов сигмовидной кишки — 106 случаев (86,9 %) (рис. 2).

Все больные с перфорацией дивертикулов толстой кишки были оперированы в экстренном порядке, после предоперационной подготовки. В 19 (15,6 %) случаях были применены одномоментные операции: ушивание перфоративного отверстия дивертикула толстой кишки — 10 (52,6 %); резекция толстой кишки в различном объеме с формированием анастомоза — 9 (47,4 %). В 103 (84,4 %) случаях были выполнены операции с выведением стомы. К ним относятся: обструктивная резекция сигмовидной кишки с формированием одноствольной колостомы — 81 (78,6 %); резекция пораженного участка с двуствольной колостомой — 13 (12,6 %); левосторонняя колэктомия, трансверзостомия — 6 (5,9 %); другие — 3 (2,9 %) (цекастомия, резекция печеночного угла, асцендостомия, илеостомия). Из 103 оперированных больных с наложением стомы реконструктивные операции выполнены у обратившихся 28 человек (27 %).

Преимуществом многоэтапных методов в хирургическом лечении больных с осложненными формами дивертикулярной болезни толстой кишки является надежное устранение источника перитонита на первом этапе и проведение восстановительной операции на втором. Но у пациентов, излеченных от основного заболевания, страдает качество жизни в связи с наличием функционирующей колостомы. Кишечная стома оказывает влияние на здоровье больного, его психологический статус, трудоспособность, требует физической и социальной реабилитации. Операции по восстановлению естественного пассажа по кишечнику достаточно сложны, чреватые тяжелыми осложнениями, и попытки восстановить его проходимость нередко оканчиваются безуспешно. Формирование анастомоза без соответствующей предоперационной подготовки кишки в условиях перитонита очень опасно, но при этом больного избавляют сразу и от заболевания, и его осложнения, устраняют риск повторных операций и возможных после каждой из них послеоперационных осложнений.

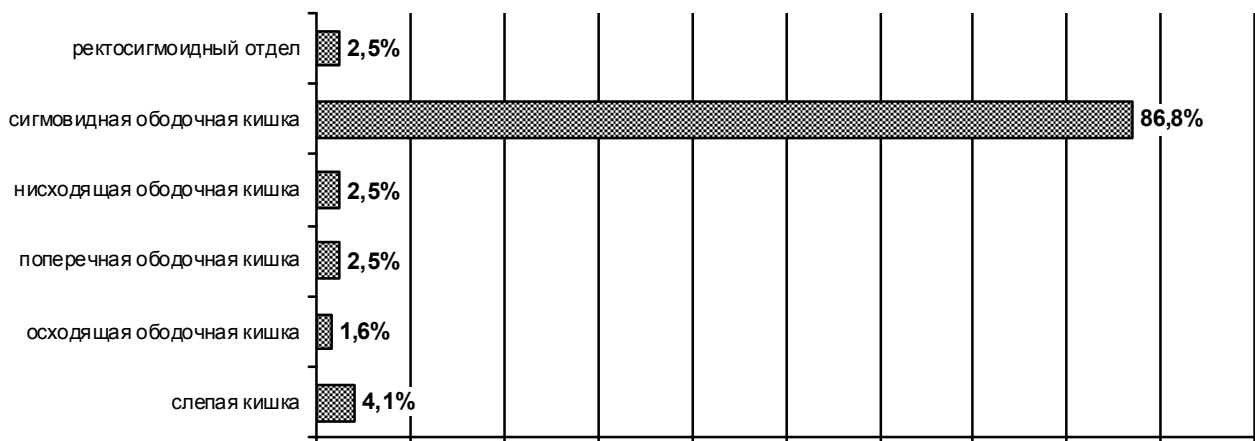


Рис. 2. Анатомическая локализация перфорации дивертикула толстой кишки.

ВЫВОДЫ

Первое место в структуре осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки занимает перфорация дивертикула. Большинство операций выполняется, как правило, у пожилых, отягощенных сопутствующими заболеваниями пациентов, что влияет на показания, выбор метода и объем оперативного вмешательства. Таким образом, проанализировав тактику оперативного лечения больных с перфорациями дивертикулов толстой кишки, можно сделать вывод, что предпочтение отдавали оперативным вмешательствам с формированием колостомы. В подобных ситуациях хирургическая тактика направлена на спасение жизни больного и зачастую не излечивает от основного заболевания. Одномоментные хирургические вмешательства выполнялись редко из-за опасности несостоятельности швов, в результате плохой подготовки толстой кишки и отсутствия объективной информации о распространенности дивертикулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Е., Кубачёв К.Г., Малкова С.К. Перфорация дивертикула сигмовидной кишки // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 2003. — Вып. 162 (2). — С. 94–96.
2. Ногаллер А.М. По материалам Фальксимпозиума 148 (июнь 2005 г., Мюнхен). Дивертикулез // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 6. — С. 3–5.
3. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / Г.И. Воробьев, Ю.М. Панцырев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — № 4. — С. 44–48.

4. Пасечников В.Д. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта // Consilium-medicum. — 2005. — № 2. — С. 3–13.
5. Сацукевич В.Н. Клиническая и ультразвуковая диагностика дивертикулита толстой кишки и его осложнений // Хирургия: Научно-практический журнал им. Н.И. Пирогова. — 2005. — № 5. — С. 47–50.
6. Blachut K. Prevalence and distribution of the colonic diverticulosis. Review of 417 cases from Lower Silesia in Poland // Rom. J. Gastroenterol. — 2004. — N 13. — P. 281–285.
7. Buttenschon K. Chirurgischer Strategiewandel bei akuter und komplizierter Colondivertikelerkrankung // Chirur. — Vol. 66. — P. 487–492.
8. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2003. — Vol. 18 (Suppl. 3). — P. 577–593.
9. Fearnhead N.S. Clinical features and differential diagnosis of diverticular disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16, N 4. — P. 577–593.
10. Murray C.D. Medical management of diverticular disease // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 16, N 4. — P. 611–620.
11. Petruzzello L. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 23. — P. 1379–1391.
12. Salem T.A., Molloy R.G., O'Dwyer P.J. Prospective, fiveyear follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease // Dis. Colon Rectum. — 2007. — Vol. 50. — P. 1460–1464.

Сведения об авторах

Ермоленко Екатерина Геннадьевна – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14; тел.: 8 (861) 252-18-88, 8 (861) 252-23-52; e-mail: katy-ermolenko@yandex.ru)

Карипиди Геннадий Константинович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Авакимян Сергей Владимирович – ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Шевляева Марианна Анатольевна – заочный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Ю.В. Желтовский^{1, 2, 3}, Е.В. Пешков², В.А. Подкаменный¹

НОВЫЙ ПОДХОД В ТАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ КЛАПАННОГО ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)² ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (Иркутск)³ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

На собственном материале хирургического лечения 226 больных с инфекционным эндокардитом предложен и обоснован оригинальный метод внутрисердечной санации очагов инфекции с применением препарата бактериальных протеиназ, иммобилизованных на полимерных носителях. Проанализированы результаты лечения. Доказана эффективность предложенного способа.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, иммобилизованные ферменты, сердечные клапаны

NEW APPROACH TO THE TREATMENT OF VALVULAR INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Y.V. Zheltovskiy^{1, 2, 3}, E.V. Peshkov², V.A. Podkamennyi¹¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

An original method of intracardiac sanitation of infection nidus with use of the preparation of bacterial proteinases immobilized on polymeric matrix was offered and proved on the results of surgical treatment of 226 patients with infectious endocarditis. The results of treatment were analysed and the effectiveness of the method was proved.

Key words: infectious endocarditis, immobilized enzymes, heart valves

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционный эндокардит — тяжелое воспалительное заболевание инфекционной природы, характеризующееся преимущественным поражением клапанов сердца, протекающее по типу сепсиса с бактериемией, иммунокомплексными изменениями и осложнениями.

Лечение инфекционного эндокардита является одной из актуальных социально-медицинских проблем современности, а многогранность и специфичность патологии заключается в том, что даже временное отставание в решении проблем этого заболевания может привести к катастрофе. Частота эндокардита, несмотря на современную диагностику, рациональную антибиотикотерапию, не имеет тенденции к уменьшению и колеблется в пределах от 20 до 50 случаев на 1 млн в год [1]. Заболеваемость ИЭ остается высокой за счет роста наркомании и лиц, перенесших медицинские и хирургические манипуляции. Наиболее часто (40–65 % случаев) ИЭ поражает интактные клапаны сердца, а частота его развития у больных с ревматическими пороками сердца колеблется от 13 % до 40 %. По данным академika Л.А. Бокерия, число пациентов, оперированных по поводу ИЭ, в 2010 году в России составило 15,2 % от всего объема пациентов, которым была оказана хирургическая помощь при приобретенных пороках сердца. Все чаще наблюдаются случаи вторичного ИЭ, осложняющего течение различных врожденных пороков сердца.

Известно, что при консервативной терапии, даже при неосложненном течении активного ИЭ, летальность составляет 50–90 % [2].

Необходимыми условиями возникновения инфекционного эндокардита являются: нарушение целостности стенки сосудов, попадание инфекции в сосудистое русло и изменение иммунного статуса больного.

Патоморфологической основой ИЭ является полипозно-язвенный эндокардит, характеризующийся наличием вегетаций — аномальных образований, состоящих из тканевого детрита, форменных элементов крови и фибрина, контаминированных микробной флорой (рис. 1). Следовательно, наряду с хирургическим удалением разрушенного клапанного аппарата и нормализацией гемодинамики, в лечении ИЭ важную роль играет воздействие на патологические образования на остатках клапана и подлежащих тканях. На это направлено применение различных видов санации полостей сердца после удаления разрушенных сердечных клапанов и видимых вегетаций. Особенности хирургической техники в лечении пороков сердца при активном ИЭ обусловлены распространенностью деструктивных изменений и физическим состоянием тканей, которые нередко легко разволокняются и прорезаются при наложении швов, из-за воспалительных изменений в тканях сердца и сопутствующего васкулита. Поэтому удаление даже видимых микробных колоний, несмотря на деликатность манипуляций и бережное отношение к тканям, всегда таит в себе опасность повреждения внутрисердечных структур и развития интраоперационных осложнений. Тем не менее, некоторые авторы считают, что полнота удаления инфицированных тканей во время операции является крайне

важным техническим приемом, от которого во многом зависит исход лечения пациента [3]. Хирург, который оперирует больного с ИЭ, никогда не может быть уверен, что ему удалось с помощью инструментов удалить полностью инфекционный компонент болезни и, поэтому он прибегает к химической санации полостей сердца.

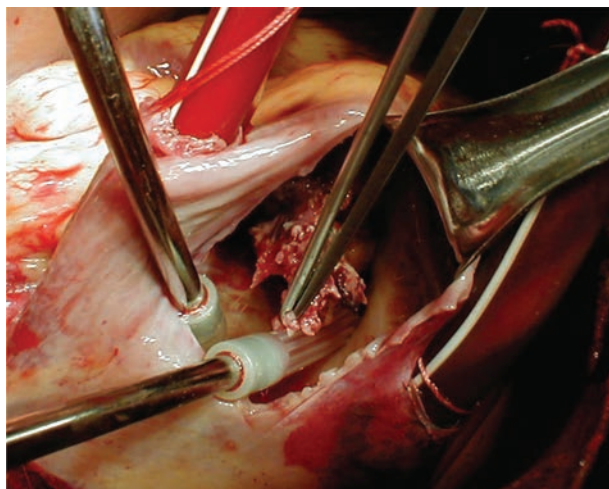


Рис. 1. Вегетации на трикуспидальном клапане. Интраоперационное фото.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1999 по 2010 гг. в Иркутском кардиохирургическом центре были прооперированы 226 больных с ИЭ, из них: мужского пола — 145 (64,2 %), женского пола — 81 (35,8 %). Средний возраст больных составил 38 ± 6 лет и колебался от 5 до 66 лет. Первичный ИЭ как самостоятельное заболевание диагностирован у 128 пациентов (56,6 %), вторичный ИЭ как осложнение врожденного и приобретенного порока сердца — у 98 (43,4 %).

У ряда больных удалось выявить причину возникновения ИЭ: сепсис, хронические гнойные заболевания любой локализации, внутривенная наркомания, лечение и протезирование зубов, гинекологические вмешательства, переохлаждение, перенесенная вирусная инфекция, косметологические операции. Однако примерно в

60 % случаев причину возникновения инфекционного эндокардита клапанов сердца достоверно выявить не удалось. При посеве артериальной и венозной крови возбудитель высевался в 22,2 % случаев.

При обследовании, кроме общеклинических, использовались микробиологические и иммунологические методы, трансторакальная ЭхоКГ, чреспищеводная ЭхоКГ, которая позволяет на ранних этапах определить диагноз заболевания, уточнить локализацию и характер патологического процесса, выявить объем разрушения клапанного аппарата и на основании этого обосновать показания и сроки оперативного вмешательства (рис. 2). Больным старше 45 лет обязательно выполнялась коронарография для выявления возможного поражения коронарных сосудов сердца.

Показаниями к оперативному вмешательству при ИЭ мы считаем:

1. Острое разрушение клапанов сердца и острую недостаточность клапанов, особенно аортального, достаточно быстро приводящие к нарастанию застойной сердечной недостаточности. Попытки продолжения консервативной терапии обычно заканчиваются усугублением недостаточности кровообращения.
2. Артериальные тромбоэмболии. Высокая частота рецидивов тромбоэмболии (53,7 %) является дополнительным аргументом в пользу хирургического лечения.
3. Грибковый эндокардит (без операции — летальный исход в 100 % случаев).
4. Инфекционный эндокардит клапанного протеза. При терапевтическом лечении ИЭ искусственного клапана сохраняется высокая летальность вследствие дисфункции протеза. Летальность при хирургическом лечении ИЭПК меньше и составляет 13 — 28,3 %.
5. Неэффективная этиотропная терапия в течение 3 — 4 недель.

У ряда пациентов с ИЭ при определенных условиях и наличия высоковирулентной флоры возможно образование абсцессов фиброзного кольца митрального клапана или разрушение корня аорты. Наличие абсцесса в сердце говорит о неэф-

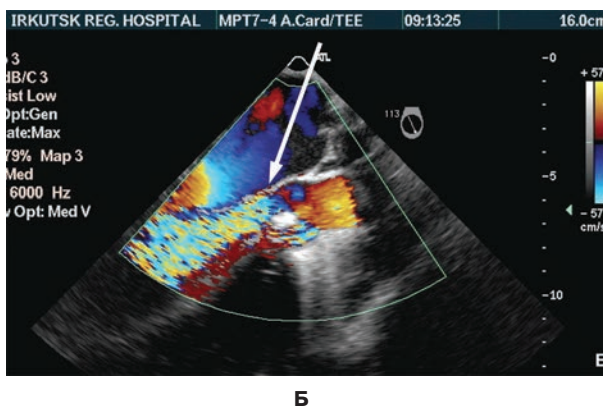
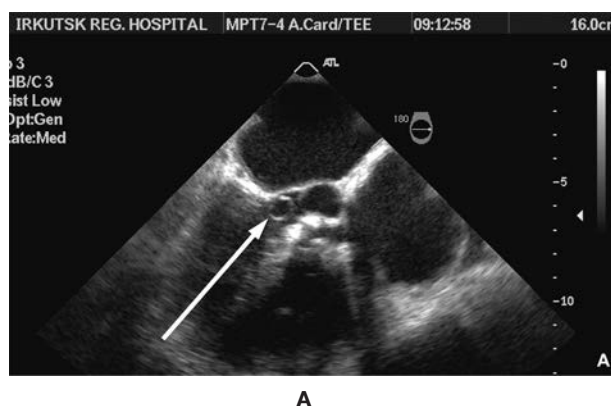


Рис. 2. Чреспищеводная ЭХОКГ: А — абсцесс аортального клапана; Б — аномальный поток регургитации через абсцесс аортального клапана (режим цветового картирования).

фективности и бесперспективности проводимого консервативного лечения и является абсолютным показанием к хирургическому лечению.

Радикальное лечение больных с клапанным ИЭ предполагает устранение нарушений центральной гемодинамики (вмешательство на клапанах сердца) и удаление очага инфекции (санация полостей сердца).

Всем больным было выполнено протезирование одного или нескольких клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения и кардиоплегии. Особенности внутрисердечного этапа операции при ИЭ связаны с различными вариантами распространения инфекционного процесса в сердце и возможным разрушением внутрисердечных структур, причем характер этих поражений и разрушений не постоянный, и в связи с этим оперативные вмешательства отличаются нестандартностью.

Экспериментальные исследования показали, что микробы, погруженные в фибрин, становятся недостижимыми для лейкоцитов, а скорость их роста остается такой же, как и при культивировании на искусственных питательных средах в идеальных условиях инкубации. Нами разработана и внедрена методика полного удаления микроорганизмов из зоны имплантации клапанов сердца при хирургическом лечении активного ИЭ. После визуального адекватного удаления фрагментов клапана и вегетаций, микрофлора, вызывающая процесс, как правило, оставалась на фиброзном кольце и подлежащих структурах сердца, которые в послеоперационном периоде при определенных условиях могут вызвать рецидив болезни с развитием протезного эндокардита. Это подтверждено нами при исследовании мазков-отпечатков, взятых непосредственно после иссечения клапана на операционном столе. Промывание полостей сердца, обработка фиброзного кольца антисептиками не решают проблему, т.к. оставшиеся колонии микробов защищены оболочкой из организованного фибрина.

При обосновании данной концепции наше внимание привлекли препараты бактериальных протеиназ, иммобилизованных на полимерных носителях. В последние годы показано, что денатурированные белковые субстраты, непременно присутствующие в очаге гнойно-некротического процесса, являются средой вегетации возбудителей и источником перманентного реинфицирования. В этих структурах, являющихся «резервом нагноения», содержится на 1–2 порядка больше микроорганизмов, чем в гнойном экссудате [4].

Применение ферментов, иммобилизованных на биологически совместимых носителях по нашей методике, позволило реализовать идею лизиса девитализированных тканей, фибрина — защитного барьера и среды вегетации различных микроорганизмов. Эти препараты, сохранив известные протеолитические свойства, обладают повышенной устойчивостью к изменениям pH, температурным факторам, не вызывают аллергии организма,

совместимы с большинством антибактериальных препаратов, оказывая синэргический эффект [5]. Один из них — имозимаза, представляет собой продукт радиационно-химической сшивки протосубтилина и водорастворимой матрицы — полиэтиленоксида [6]. Многолетний опыт применения имозимазы в хирургии показал, что они не имеют побочных эффектов в виде аллергических реакций и токсического воздействия на организм продуктов протеолиза [7].

Нами с целью определения минимального времени экспозиции воздействия имозимазы на девитализированные ткани был проведен эксперимент *in vitro*. Удаленные во время операции фрагменты клапана с вегетациями тотчас же подвергались обработке стандартным раствором имозимазы. Выявлено, что уже через 5 минут уменьшается масса фибрина и форменных элементов крови, «открываются» колонии микробов. Поскольку имозимаза не действует на живые микроорганизмы, то возникает необходимость для их уничтожения обработкой антисептиком.

Проведенный эксперимент дал нам основание применить имозимазу в клинике. Всего с использованием данной методики оперировано 168 больных: 96 — при первичном ИЭ и 72 — при вторичном ИЭ. Средний возраст составил 43,2 года. Клинические проявления ИЭ были типичными для обследуемой категории. У всех больных имелись пороки сердца с различной гемодинамической значимостью с проявлениями недостаточности кровообращения от IА до IВ степени. Из 168 больных 128 (77 %) отнесены до операции к IV ф.кл. Всем больным в анализируемой нами группе больных с ИЭ была произведена имплантация одного или двух клапанов сердца отечественным протезом «МедИнж-2». Пораженный клапан удаляли, оставляя оптимальное количество тканей необходимое для прочной фиксации протеза к фиброзному кольцу. Проводили санацию по описанной методике и искусственный клапан сердца подшивали всегда П-образными швами на синтетических прокладках. Только в случаях разрушения фиброзного кольца абсцессом или при наличии внутрисердечных фистул проводили реконструктивные вмешательства. Госпитальная летальность составила 6,5 % (11 больных). Несмертельные осложнения имели место у 25 % (42 больных). В отдаленном послеоперационном периоде в сроки от полугода до 8 лет нами обследовано 132 больных (78,6 %). Ни у одного из них не выявлено специфических осложнений ИЭ: парапротезных фистул, протезного эндокардита, дисфункции клапанных протезов. Значительно улучшилось качество жизни, оцененное как по результатам объективного обследования, так и по данным опросника SF-36.

ВЫВОДЫ

Предложенная нами тактика лечения при клапанном ИЭ является обоснованной, простой, доступной методикой для профилактики специфических осложнений, доказывающей ее эффективность и в отдаленном послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Е.Г., Коган А.С. Хирургия тяжёлых гнойных процессов. — Новосибирск: Наука, 2000. — 314 с.
2. Константинов Б.А., Иванов В.А., Домнин В.В. Инфекционный клапанный эндокардит, осложнённый абсцессом фиброзного кольца. Особенности хирургического лечения и прогностические факторы // Тр. V Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов. — Новосибирск, 1999. — С. 33.
3. Салганик Р.И., Коган А.С., Гончар А.М. Имобилизованные протеолитические ферменты и раневой процесс. — Новосибирск, 1983. — 265 с.
4. Троицкий А.В. Разработка способа получения лекарственных препаратов на основе иммобилизованных протеаз *Bac. Subtilis*: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1998. — 109 с.
5. Фадеева Т.В. Закономерности микробной контаминации при гнойном перитоните и механизмы эффективности регионарного протеолиза иммобилизованными протеиназами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 1998. — 23 с.
6. Cukingnan R.A., Carey J.S., Witting J.H. Early valve replacement in active infective endocarditis. Results and late survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1983. — Vol. 85, N 2. — P. 163—173.
7. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendation by the American Heart Association / A.S. Dajani, K.A. Taubert, W. Wilson [et al.] // Circulation. — 1997. — N 96. — P. 358—366.

Сведения об авторах

Желтовский Юрий Всеволодович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ, руководитель Иркутского межобластного кардиохирургического центра ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 40-78-85, факс: 8 (3952) 46-53-42; e-mail: jeltoff@mail.ru)

Пешков Евгений Валерьевич — кардиохирург Иркутского межобластного кардиохирургического центра ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница»

Подкаменный Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

П.Н. Исаханова, Ю.Н. Зияев

ВЛИЯНИЕ БЕТА-БЛОКАТОРОВ И ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ*Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи (Узбекистан, Ташкент)*

Цель: изучение особенностей ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и агрегационной активности тромбоцитов, а также ответа на терапию бета-блокаторами атенололом и бисопрололом.

Материал и методы исследования: изучение агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП, изучение динамики агрегационной активности тромбоцитов у больных ишемической и идиопатической ДКМП под влиянием 3-месячной терапии атенололом или бисопрололом

Исследование агрегационной активности тромбоцитов у больных, включенных в исследование, продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих группах терапии достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная у больных с ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более выраженный антиагрегантный эффект применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

Ключевые слова: ишемическая дилатационная кардиомиопатия, идиопатическая дилатационная кардиомиопатия, агрегационная активность тромбоцитов, бета-адреноблокаторы

EFFECT OF BETA-BLOCKERS AND STUDY OF AGGREGATIVE ACTIVITY OF THROMBOCYTES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

P.N. Isakhanova, Yu.N. Ziyayev

Republican Scientific Center of Emergency Medical Care, Republic of Uzbekistan, Tashkent

The aim was to study peculiarities of ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy and aggregative activity of thrombocytes and also the response to the therapy by beta-blockers (Atenolol and Bisoprolol).

Material and methods: study of aggregative activity of thrombocytes in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy, study of dynamics of aggregative activity of thrombocytes in patients with ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy under the influence of 3-months therapy by Atenolol and Bisoprolol.

Research of aggregative activity of thrombocytes in patients involved in the research demonstrated reliable increase of speed and maximum amplitude of thrombocytes aggregation at addition of 0,5 normal solution of ADP and reliable decrease of time of reaching of maximum amplitude of aggregation. Comparison of patients with idiopathic and ischemic dilated cardiomyopathy revealed reliable increase of all the indices of aggregative activity in patients with ischemic dilated cardiomyopathy in comparison with ones with idiopathic form in both groups of therapy.

The research shows that patients with dilated cardiomyopathy have an activation of aggregative activity of thrombocytes that is more evident in patients with ischemic form. Prolonged use of Bisoprolol allows to achieve more evident antiaggregative effect of used base therapy in comparison with use of Atenolol.

Key words: ischemic dilated cardiomyopathy, idiopathic dilated cardiomyopathy, aggregative activity of thrombocytes, beta-adrenoceptor antagonists

ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению ВОЗ/МОФК (1995 г.), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) — это синдром, характеризующийся расширением полостей сердца и систолической дисфункцией левого или обоих желудочков [1, 13, 15, 23]. Согласно той же классификации, выделяют 5 видов дилатационных кардиомиопатий: идиопатическая (составляющая до 47 % всех ДКМП), семейно-генетическая, иммуно-вирусная, алкогольно-токсическая и связанная с rozpoznанным сердечно-сосудистым заболеванием, при котором степень нарушения функции миокарда не соответствует его гемодинамической перегрузке или выраженности ишемического поражения, в частности ишемическая КМП.

Патогенетически основой идиопатической и семейно-генетической форм ДКМП является апоптоз, а в случае ишемической ДКМП — гибернация и ишемическая контрактура кардиомиоцитов [2, 3, 9, 17, 24]. Развитие сердечной недостаточности сопровождается активацией различных нейро-регуляторных механизмов, ключевую роль в котором играет активация симпатoadrenalовой системы [14, 20, 21, 25]. Избыток катехоламинов и гиперстимуляция катехоламиновых рецепторов способствует развитию кальциевого ресетинга, митохондриального дефицита и активации ПОЛ и изменению структурно-функциональных свойств биомембран клеток [18, 22]. На макроуровне активация симпатoadrenalовой системы способствует

активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, периферической вазоконстрикции, активации агрегационной активности клеток крови [6, 10, 12]. Доказано участие повышенной агрегационной активности тромбоцитов в развитии ДКМП как ишемического [5, 13], так и идиопатического вариантов [7, 11, 19]. У больных ДКМП выявлено увеличение рецепторов CD154 на тромбоцитах, активация которых приводит к выработке провоспалительных цитокинов эндотелием [4, 8, 10]. Таким образом, снижение агрегационной активности клеток крови является краеугольным камнем терапии ДКМП, способным уменьшить влияние ишемического и воспалительного путей прогрессирования сердечной недостаточности.

Одним из вариантов патогенетического воздействия на тромбоцитарную агрегацию является бета-адреноблокада [16]. Настоящее исследование предпринято для уточнения влияния различных бета-адреноблокаторов на патогенетические механизмы ДКМП ишемического и идиопатического типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 107 больных ДКМП (79 мужчин и 28 женщин), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии РНЦЭМП, из которых 73 больным был выставлен диагноз идиопатическая ДКМП и 34 — ишемическая ДКМП. В качестве контроля обследовано 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии сердечно-сосудистой системы. Критериями включения больных в исследования явились признаки дилатации левого желудочка (конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) — более 5,4 см) и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 36 %.

Критериями исключения явились наличие постинфарктных аневризм ЛЖ, хроническое употребление алкоголя (более 40 г/сут. женщинами и более 80 г/сут. — мужчинами в течение более 5 лет), терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности, признаки активного воспалительного процесса (гипертермия, увеличение скорости оседания эритроцитов более 15 мм/ч, увеличение С-реактивного белка более 6 ед./л), перикардиты, системные заболевания, включая сахарный диабет и заболевания щитовидной железы, суправентрикулярные тахикардии с ритмом желудочков более 120/мин, клапанные и врожденные пороки сердца, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся легочной гипертензией. Все больные, включенные в исследование на момент поступления в клинику и предшествующие 14 дней, не получали базисной терапии, кроме аспирина в дозе 75 — 150 мг/сут.

Вид ДКМП устанавливался на основании запроса больного: ДКМП, манифестирующая стенокардией, или при наличии инфаркта миокарда в анамнезе относилась к ишемической, в случае манифестации заболевания симптомами первичной хронической сердечной недостаточности — к идиопатической. Дополнительными критериями в пользу ишемической ДКМП являлось наличие атерогенной дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе. Также дифференциально-диагностическим критерием являлся результат коронароангиографии, которая проводилась всем больным ДКМП при поступлении в стационар.

Всем больным, включенным в исследование, назначалась базисная терапия, включающая аспирин 100 мг/сут., лизиноприл (доза титровалась в зависимости от гипотензивной реакции). Больным с мерцательной аритмией и внутрисердечным тромбозом дополнительно назначался варфарин (доза титровалась для поддержания

Таблица 1
Клиническая характеристика больных, включенных в исследование и применяемая терапия

Параметр	Группа ателлола (n = 52)		Группа биспролола (n = 55)	
	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	Идиопатическая ДКМП (n = 37)	Ишемическая ДКМП (n = 18)
Возраст, лет	46,26 ± 3,26	57,94 ± 5,63	43,87 ± 5,27	54,86 ± 4,49
ФВ, %	31,96 ± 3,97	34,62 ± 3,97	30,84 ± 5,74	33,74 ± 4,84
КДР ЛЖ, мм	68,74 ± 4,85	62,81 ± 3,97*	69,02 ± 6,97	63,62 ± 5,46*
САД, мм рт. ст.	116,83 ± 8,96	128,74 ± 7,95**	118,94 ± 7,96	126,96 ± 8,63**
ДАД, мм рт. ст.	78,95 ± 5,84	87,63 ± 4,98**	76,52 ± 4,97	84,86 ± 6,54***
Доза бетаблокатора, мг/сут.	28,96 ± 8,96	42,36 ± 10,97***	2,35 ± 0,64	4,49 ± 0,95***
Доза лизиноприла, мг/сут.	4,83 ± 1,07	8,63 ± 2,84***	3,99 ± 0,96	7,95 ± 1,97***
ЧП варфарина	17	5	19	5
ЧП нитратов	18	12	17	13
ЧП диуретиков	32	11	33	10
ЧП сердечных гликозидов	13	8	15	9

Примечание: ЧП — частота применения; * — достоверность различия между больными идиопатической и ишемической ДКМП ($p < 0,05$); ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

международного нормализованного отношения в пределах 2–3 ед.). Также по показаниям применялась диуретическая терапия, нитраты, триметазидин, сердечные гликозиды. 55 больным в схему терапии был включен бисопролол, остальным (52 больных) — атенолол. Распределение больных на терапевтические группы проводилось случайным методом с использованием запечатанных конвертов с названиями бетаблокатора (конверт выбирал врач, наблюдающий больного). Дозы препаратов титровались по хронотропному и гипотензивному эффекту. Клиническая характеристика больных и применяемая терапия освещены в таблице 1. Обе группы были рандомизированы по антропометрическим параметрам (возраст, половой состав, рост и вес), клинической характеристике больных и применяемой терапии, кроме бета-блокатора.

Исходно и через 3 месяца лечения всем больным проводилось исследование агрегационной активности тромбоцитов методом Борна на аппарате-анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02.

Все данные обрабатывались с использованием программы Statistica for Windows. Достоверность различия показателей между группами оценивалась с использованием непарного критерия Стьюдента, достоверность различия частоты встречаемости признака — с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование агрегационной активности тромбоцитов (табл. 2.) у больных, включенных в исследование, продемонстрировало достоверное увеличение скорости и максимальной амплитуды агрегации тромбоцитов при добавлении 0,5 нормального раствора АДФ и достоверное снижение времени достижения максимальной амплитуды агрегации. Сравнение больных идиопатической и ишемической ДКМП выявило в обеих группах терапии достоверное увеличение всех показателей агрегационной активности у больных ишемической ДКМП по сравнению с идиопатической формой.

В конце 3 месяцев терапии повторное изучение агрегационной активности тромбоцитов показало в обеих терапевтических группах достоверно более низкие скорость изменения коэффициента светопропускания на 30-й секунде агрегации и максимальную амплитуду агрегации на фоне значительного увеличения времени достижения максимума агрегации, по сравнению с исходными параметрами. Такое снижение агрегационной активности тромбоцитов связано в первую очередь с назначением антиагреганта — аспирина в дозе 100 мг в сутки. Однако сравнение групп терапии между собой показало, что к концу 3-го месяца степень и скорость агрегации тромбоцитов в группе бисопролола оказалась достоверно ниже, чем в группе атенолола ($p < 0,01$). Поскольку группы отличались только по применяемому бета-адреноблокатору и были сопоставимы по применению других терапевтических групп, различия в агрегационной активности можно связать только с действием бисопролола или атенолола. Сравнительный анализ относительной динамики показателей агрегации в группах больных, распределенных в зависимости от этиологии ДКМП и применяемому бетаблокатору, также выявило достоверные большую динамику степени и скорости агрегации у больных, получавших бисопролол по сравнению с больными, получавшими атенолол (рис. 1).

Внутригрупповое сравнение выявило значительное более низкие показатели агрегации тромбоцитов у больных идиопатической ДКМП по сравнению с ишемической, как и исходно, что свидетельствует о сопоставимом антиагрегантном эффекте применяемой терапии.

Активация агрегационной активности клеток крови занимает важное место в патогенезе как ишемической, так и идиопатической ДКМП. Этот феномен связан, вероятно, с активацией воспаления и смещением системы ПОЛ — АОС в сторону липидной пероксидации с развитием структурно-функциональной несостоятельности клеточных мембран. При ишемической ДКМП патологиче-

Таблица 2
Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП (в числителе — исходные данные, в знаменателе — через 3 месяца терапии)

Параметр	Группа атенолола (n = 52)		Группа бисопролола (n = 55)		КГ (n = 20)
	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	Идиопатическая ДКМП (n = 36)	Ишемическая ДКМП (n = 16)	
Скорость агрегации	56,28 ± 3,87 [#] 52,38 ± 5,64*	—	55,79 ± 4,96 [#] 48,97 ± 5,86 ^{*,^}	—	48,89 ± 3,38
Степень агрегации	51,86 ± 7,64 [#] 46,85 ± 5,47*	—	52,01 ± 5,84 [#] 42,86 ± 6,75 ^{*,^}	—	33,11 ± 1,71
Время до пика агрегации	0,97 ± 0,02 [#] 1,86 ± 0,06*	—	0,96 ± 0,06 [#] 2,05 ± 0,07*	—	2,39 ± 0,36
Скорость агрегации	54,96 ± 5,57 [#] 48,96 ± 4,87*	58,97 ± 4,87 [#] 53,87 ± 5,47*	53,97 ± 4,97 [#] 45,96 ± 3,97 ^{*,^}	59,04 ± 5,63 [#] 51,75 ± 6,47 ^{*,^}	—
Степень агрегации	48,97 ± 4,97 [#] 44,87 ± 5,87*	53,47 ± 5,98 [#] 49,80 ± 4,78*	48,36 ± 5,68 [#] 41,76 ± 4,98 ^{*,^}	54,38 ± 5,98 [#] 48,06 ± 4,82 ^{*,^}	—
Время до пика агрегации	1,57 ± 0,06 [#] 2,06 ± 0,08*	0,56 ± 0,03 [#] 1,97 ± 0,05*	1,48 ± 0,04 [#] 2,26 ± 0,06*	0,61 ± 0,06 [#] 2,31 ± 0,03*	—

Примечание: [#] — различие с группой здоровых лиц $p < 0,001$; * — различие до и после лечения внутри группы $p < 0,001$; ^ — различие между группами атенолола и бисопролола $p < 0,001$.

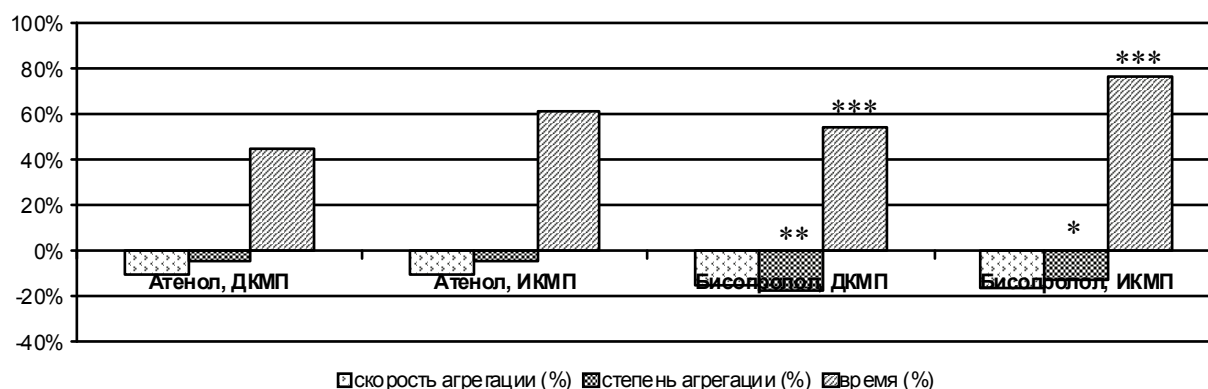


Рис. 1. Относительная динамика показателей агрегационной активности тромбоцитов у больных ДКМП в зависимости от этиологической формы и применяемого бетаадреноблокатора: достоверность различия между терапевтическими группами внутри этиологических (отличия групп атенолола и бисопролола внутри групп идиопатической и ишемической ДКМП): * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ский круг запускается интракоронарным атероматозом, а при идиопатической форме возможна вторичная активация воспаления и гиперагрегации в связи с развитием хронической недостаточности кровообращения и гипоксией.

Антиагрегантная терапия является краеугольным камнем в терапии больных ДКМП. Помимо патогенетического эффекта, применение антиагрегантов позволяет предотвратить развитие значительного количества тромбоэмболических осложнений, таких, как интракоронарный тромбоз, отдаленные тромбоэмболии.

Одним из механизмов активации агрегационной активности клеток крови у больных с сердечной недостаточностью является активация симпатoadrenalной системы. Избыток катехоламинов напрямую активирует адгезию и агрегацию клеток крови, кроме того, он стимулирует выделение медиаторов воспаления макрофагами. Вероятно, с этим механизмом связан антиагрегантный эффект бета-блокаторов. Также бета-адреноблокаторы, снижая катехоламиновое повреждение эндотелия, способствуют нормализации эндотелиальной функции с восстановлением секреции антиагрегантных субстанций и NO. Также свой вклад в антиагрегантный феномен вносит антиремоделлирующая эффективность бета-адреноблокаторов и уменьшение выраженности хронической сердечной недостаточности на фоне их длительного применения. Сравнительное исследование антиагрегантного эффекта атенолола и бисопролола показало значительное превосходство бисопролола, что, вероятно, связано с большей селективностью препарата, более полной адреноблокадой и более выраженным мембраностабилизирующим действием.

ВЫВОДЫ

В настоящем исследовании показано, что у больных ДКМП наблюдается активация агрегационной активности тромбоцитов, более выраженная у больных с ишемической ДКМП. Длительное применение бисопролола позволяет достичь более

выраженного антиагрегантного эффекта применяемой базисной терапии по сравнению с применением атенолола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аvezов Д.К. Влияние длительной терапии бисопрололом и карведилолом на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ХСН // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2008. – № 2. – С. 43–46.
2. Барт Б.Я., Беневская В.Ф. Дилатационная кардиомиопатия в практике терапевта и кардиолога (лекция) // Терапевт. арх. – М., 2004. – № 1. – С. 12–17.
3. Басаргина Е.Н., Белова Н.Р. Непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения дилатационной кардиомиопатии у детей // Вестник РАМН. – М., 2008. – № 12. – С. 32–37.
4. Васильев С.А. Виноградов В.А., Карабудагова З.Г. Структура и функции тромбоцитов // Гематология и трансфузиология. – М., 2010. – № 5. – С. 4–10.
5. Взаимосвязь между концентрацией миоглобина, интерлейкина-6 ФНО-а и тяжестью сердечной недостаточности, обусловленной дилатационной кардиомиопатией / Н.А. Курбанов, Т.А. Абдуллаев, Б.У. Марданов, И.А. Икрамов // Кардиология Узбекистана. – Ташкент, 2007. – № 3–4. – С. 134.
6. Ганиева Н.П., Абдуллаев Т.А., Курбанов Н.А. Особенности клинического течения и гемодинамики при ишемической и идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Мед. ж. Узбекистана. – Ташкент, 2006. – № 6. – С. 30–33.
7. Гуревич М.А., Григорьева Н.М. Дилатационная кардиомиопатия – современные взгляды на этиологию и патогенез: обзор // Клиническая медицина. – М., 2001. – № 5. – С. 4–7.
8. Закирова А.Н., Абдюкова Э.Р. Влияние β -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда и адгезивную функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью и фи-

брилляцией предсердий // Кардиология. — М., 2010. — № 3. — С. 11–15.

9. Ибабекова Ш.Р. Влияние бисопролола на гемодинамику у больных артериальной гипертонией с различными типами ремоделирования левого желудочка // Мед. ж. Узбекистана. — Ташкент, 2004. — № 1–2. — С. 30–34.

10. Ишанкулова Д.К., Хасанов Ш.Т. Клинические и генетические особенности идиопатической дилатационной кардиомиопатии у больных местной популяции // Кардиология Узбекистана. — Ташкент, 2009. — № 1–2. — С. 78–79.

11. Кузнецов А.Б., Елагин О.С., Сыркин А.А. Кардиомиопатия с преимущественным поражением правого желудочка // Кардиология. — М., 2002. — № 5. — С. 101–104.

12. Лопатин Ю.М. Бисопролол (Конкор) и снижение риска внезапной смерти: еще один аргумент в пользу начала терапии больных с хронической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторами // Medical Express. — Ташкент, 2007. — № 5. — С. 30–34.

13. Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Генетические факторы развития дилатационной кардиомиопатии // Вестн. РАМН. — М., 2006. — № 7. — С. 43–52.

14. Мазур В.В. Новый способ дифференциальной диагностики дилатационной кардиомиопатии и постинфарктного кардиосклероза : научное издание // Ультразвук и функц. диагностика. — М., 2007. — № 2. — С. 87–90.

15. Новиков Ю.И., Константинова Е.В., Стулова М.А. Блокаторы β -адренергических рецепторов в лечении дилатационной кардиомиопатии: обзор и лекция // Клинич. медицина. — М., 2006. — № 1. — С. 11–16.

16. Сисакян А.С., Гуревич М.А. Эпидемиологические аспекты идиопатической дилатационной кардиомиопатии // Рос. кардиологический журн. — М., 2003. — № 4. — С. 83–84.

17. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. — Тверь: Триада, 2003. — 448 с.

18. Association of HDL cholesterol and triglycerides with mortality in patients with heart failure / H.F. Freitas, E.A. Barbosa, F.H. Rosa [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2009. — Vol. 42 (5). — P. 420–425.

19. BEST Investigators. A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF and COPENNICUS / M.J. Domanski, H. Krause-Steinrauf, B.M. Massie [et al.] // J. Card. Fail. — 2003. — Vol. 9 (5). — P. 354–363.

20. CIBIS-ELD investigators, subproject multi-center trials in the competence network heart failure. Bisoprolol vs. Carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial / H.D. Düngen, S. Apostolović, S. Inkrot [et al.] // Clin. Res. Cardiol. — 2008. — Vol. 97 (9). — P. 578–86.

21. Fang W., Zhang J., He Z.X. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy // Nucl. Med. Commun. — 2010. — Vol. 31 (11). — P. 981–984.

22. Glucagon-like peptide-1 and myocardial protection: more than glycemic control / A.V. Fields, B. Patterson, A.A. Karnik, R.P. Shannon // Clin. Cardiol. — 2009. — Vol. 32 (5). — P. 236–243.

23. Hampton J.R. Different causes of heart failure need different treatment strategies // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1999. — Vol. 33, Suppl. 3. — P. S37–S41.

24. Helenski C.A., Ross Jr. J.N. Platelet aggregation in feline cardiomyopathy // J. Vet. Intern. Med. — 1987. — Vol. 1 (1). — P. 24–28.

25. MERIT-HF Study Group. Metoprolol CR/XL in female patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF) / J.K. Ghali, I.L. Piña, S.S. Gottlieb [et al.] // Circulation. — 2002. — Vol. 105 (13). — P. 1585–1591.

Сведения об авторах

Исаханова Пулатой Назировна – стажер-соискатель Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи по специальности «кардиология» (100107, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фархадская, 2; тел.: +99871 150-46-10, факс: +99871 150-46-05; e-mail: isahanovapulato@mail.ru)

Зияев Юлдаш Нигманович – доктор медицинских наук, заведующий отделением кардиореанимации Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

О.Г. Коновалова, С.Л. Лобанов, Е.В. Размахнин, Ю.С. Ханина, О.Ю. Житкова

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ БОЛЬНЫХ С ТОКСИЧЕСКИМИ И ЦИРРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Чита)
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Чита)

Хронические заболевания печени представляют серьезную проблему в здравоохранении. В связи с растущей алкоголизацией населения, распространением наркомании, больных с парентеральными вирусами гепатита (В, С, D) создаются условия для значительного увеличения количества больных с циррозом печени.

Целью нашего исследования явилось определение наиболее оптимальных методов диагностики больных с токсическими и цирротическими поражениями печени. Объектом исследования послужили 67 пациентов ГБУЗ «ГКБ № 1» за период 2007–2011 гг. с диагнозом: цирроз печени. Всем пациентам выполнялась диагностическая лапароскопия с термометрией печени, а также проводился биохимический анализ крови с определением уровня цитокинов, альбуминов и гамма-глобулинов с последующим клинико-морфологическим и статистическим анализом полученных результатов. Выявлено, что комплексное применение инструментальных и лабораторных методов позволяет с высокой точностью диагностировать цирроз печени еще на ранней стадии его прогрессирования.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, вирусные гепатиты, алкогольная интоксикация, цирроз печени, диагностическая лапароскопия, термометрия, «холодный» очаг, электротермометр

OPTIMIZATION OF METHODS FOR DIAGNOSTICS OF PATIENTS WITH TOXIC AND CIRRHOTIC LIVER LESIONS

O.G. Konovalova, S.L. Lobanov, E.V. Razmakhnin, Yu.S. Khanina, O.Yu. Zhitkova

Chita State Medical Academy, Chita
Municipal Clinical Hospital N 1, Chita

Chronic liver disease is a serious problem for public health service. As a result of increasing alcoholization of population, drug addiction, number of patients with parenteral hepatitis (B, C, D) the conditions for significant increase of number of patients with hepatocirrhosis appear.

The aim of our study was to determine the most optimal methods of diagnostics of patients with toxic and cirrhotic lesions of liver. The object of the research was 67 patients treated in Irkutsk Municipal Clinical Hospital N 1 during 2007–2011 years with liver cirrhosis. All the patients had diagnostic laparoscopy with determination of the level of cytokines, albumins and gamma-globulins with further clinicomorphological and statistical analysis of the results. It was revealed that complex use of instrumental and laboratory methods allows to diagnose liver cirrhosis at the early stage of its progress very precisely.

Key words: chronic liver diseases, viral hepatitis, alcohol intoxication, liver cirrhosis, diagnostic laparoscopy, thermometry, «cold» center, electrothermometer

Хронические заболевания печени достаточно широко распространены и представляют серьезную проблему в здравоохранении. К основным этиологическим факторам данной патологии относят инфицирование гепатотропными вирусами, токсическое воздействие алкоголя и лекарственных препаратов. Исходом хронической интоксикации алкоголем, вирусных гепатитов является развитие цирроза печени [3]. Цирроз печени рассматривается как диффузный патологический процесс, протекающий с разрастанием соединительной ткани (фиброзом) и образованием структурно-аномальных регенераторных узлов [5]. Под микроскопом отмечается нарушение обычного строения органа. Фиброзные септальные прослойки разделяют паренхиму и портальные тракты таким образом, что терминальные венулы смещены со своих обычных мест. Окружая узелки-регенераты, прослойки формируют связи между смежными портальными трактами, между терминальными венулами и портальными трактами или между соседними терминальными венулами.

Внутри узелков гепатоциты подвергаются очаговой гипертрофии и гиперплазии. Эти процессы могут сопровождаться сдавлением и атрофией отдельных соседних печеночных клеток. Поэтому в одних частях узелка клетки увеличены, а в других имеют гораздо меньшие размеры. Некоторые узелки могут быть частично разделены неравномерными фиброзными перегородками, внедряющимися в них со стороны кольцевидных (септальных) фиброзных прослоек. Мелкие группы гепатоцитов бывают захвачены фиброзными тяжами и прослойками. Встречается увеличение числа мелких дуктуальных элементов, что отражает пролиферацию в желчных протоках. Холестазы, как правило, не выражены (исключение составляет билиарный цирроз), хотя и могут развиваться в терминальные стадии болезни при печеночной недостаточности. В фиброзных прослойках и портальных трактах определяют инфильтраты из лимфоцитов и реже плазматических клеток. Наблюдают жировую дистрофию гепатоцитов, особенно в краевых зонах узелков. Этот признак, сочетающийся с выражен-

ной лимфоцитарной инфильтрацией, указывает на прогрессирующий характер цирроза [2].

Клинические проявления цирроза печени достаточно разнообразны и в основном определяются особенностями этиологических факторов, степенью активности процесса, функциональными изменениями печени, а также развитием портальной гипертензии. Все это приводит к тому, что у многих больных заболевание диагностируют лишь при развитии осложнений или выраженных обострений болезни в терминальной стадии [6]. Таким образом, возникает необходимость оптимизации методов диагностики больных с вирусными и цирротическими поражениями печени. Целью нашего исследования явилось определение наиболее оптимальных методов диагностики вирусных и цирротических поражений печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования были проведены в трех группах за период с 2007 по 2011 гг. В первой группе ($n = 35$) не было визуальных и клинико-лабораторных изменений со стороны печени. Доля женщин составила 58,5 %, мужчин — 41,5 %, возраст колебался от 32 до 68 лет. Во вторую группу были включены 37 пациентов с признаками гепатитов различной этиологии, в третью группу вошли 30 пациентов с диагнозом: цирроз печени, в возрасте от 36 до 72 лет, из них мужчин было 64,3 %, женщин — 35,7 %. Средний возраст больных составил $52,4 \pm 15,6$ года. Всем больным с целью верификации диагноза проводилась диагностическая лапароскопия в сочетании с термометрией поверхности печени на аппаратуре с инструментарием фирм «Auto Suture» (США), «Karl Storz» (Германия), «Эндомедиа» (Казань), определялся уровень цитокинов, а также биохимический анализ крови с определением уровня билирубина, активности ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы), гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП), концентрации альбуминов, гамма-глобулинов. Дополнительно всем пациентам определялся уровень цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-4, ИФ α , ИФ γ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Анализ полученных данных проведен с помощью методов вариационной статистики с определением различий по критерию Стьюдента и Уайта. Диагностическую лапароскопию проводили по стандартной методике [1]. Для термометрии использовали изготовленный совместно с лабораторией Забайкальского института транспорта электротермометр. После введения троакаров проводили контактную термометрию поверхности правой доли печени. Интервал времени, необходимый для нагревания прибора, зависел от температуры окружающей среды, при использовании его в условиях стабильного температурного режима (операционной) не превышал 60 секунд. Для объективизации полученных данных мы сопоставляли температуру поверхности печени с температурой в области печеночно-двенадцатиперстной связки

(ПДС) и подмышечной впадины (ПВ). В норме температура печени составила $37,3 \pm 0,29$ °C. Температура ПДС — $37,61 \pm 0,41$ °C, температура ПВ — $36,68 \pm 0,25$ °C. Во время проведения лапароскопического вмешательства, помимо измерения температуры поверхности печени, проводилась прицельная биопсия наиболее «проблемных» зон печени с последующим гистологическим анализом биоптатов [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2007 по 2011 гг. в ГБУЗ «ГКБ № 1» было проведено 1557 лечебно-диагностических лапароскопических вмешательств по различным показаниям. Визуальные изменения печени обнаружены у 241 пациента (15,5 %). В основном имелись признаки органического поражения печени (гепатиты, жировая деструкция, циррозы). В данной группе исследования проведены у 30 пациентов с лапароскопическими признаками цирроза печени и у 37 — с визуальной картиной алкогольного гепатита. Проведенная диагностическая лапароскопия в сочетании с термометрией позволила визуально оценить состояние ткани печени и измерить температуру на ее поверхности. В норме температура печени составила $37,3 \pm 0,29$ °C, однако при циррозе отмечается снижение температуры до $35,67 \pm 0,31$ °C, что, вероятно, связано со значительной перестройкой ткани печени, в результате которой нарушаются соотношения паренхимы и стромы в пользу последней. Наряду с этим, отмечается существенное изменение микроциркуляции, что приводит к заметному снижению температуры ткани печени.

Морфологическая картина печени при диагностической лапароскопии выглядела следующим образом: в 56 % случаев печень была увеличена в размере, поверхность ее была неоднородная, бугристая за счет узлов до 1 см в диаметре, край печени закруглен. При микроскопическом исследовании биоптатов печени в 63 % случаев были выделены монобулярные узелки в пределах одной печеночной доли, в них отсутствовали портальные тракты и центральные вены. Узелки были окружены тонкими тяжами соединительной ткани, отмечалась жировая дистрофия гепатоцитов, наличие в них гигантских митохондрий, образование алкогольного гиалина (тельца Маллори), центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз, что свидетельствует об алкогольной этиологии цирроза; некроз гепатоцитов, а также лимфоидно-клеточная инфильтрация паренхимы и соединительнотканых септ указывает на активный цирротический процесс [3].

При воспалении в термогенезе большую роль играют цитокины, обладающие пирогенным действием, к ним относятся ИЛ-1, ФНО α , интерфероны. Существует прямая средняя корреляционная связь между температурой печени, при токсических гематитах и уровнем ИЛ-1 β ($r = 0,49$; $p < 0,05$), а также ФНО α ($r = 0,58$; $p < 0,05$). При анализе полученных данных обнаружено значительное

увеличение ИЛ-1 β — в 7 раз ($p < 0,001$), ИЛ-8 — в 6,5 раз ($p < 0,001$), ФНО α — в 11 раз ($p < 0,001$), ИЛ-4 — в 3,5 раза ($p < 0,001$), ИФ α — в 4 раза ($p < 0,001$) и ИФ γ — в 4,5 раза ($p < 0,001$). Такая динамика цитокинов свидетельствует в пользу острого воспалительного процесса в печени. Примерно такая же закономерность прослеживается и у лиц с циррозами печени: ИЛ-1 β — в 5 раз ($p < 0,001$), ИЛ-8 — в 3 раза ($p < 0,001$), ФНО α — в 6,5 раза ($p < 0,001$), ИЛ-4 — в 3 раза ($p < 0,001$) и ИФ α — в 3,5 раза ($p < 0,001$). Однако в отличие от больных с острыми воспалительными изменениями печени нарастание изучаемых показателей происходит в меньшей степени, возможно, с хронизацией процесса, количество цитокинов уменьшается (табл. 1).

Известно, что печень играет важную роль в процессах детоксикации и клиренса эндогенных и экзогенных факторов. В результате поражения печени происходит изменение этих показателей, что находит подтверждение в тестах оценки функций печени. По результатам биохимических показателей, в нашей работе у больных с циррозом печени концентрация билирубина в сыворотке крови была повышена в 2 раза, что указывает на блокаду билиарного тракта, в клинике у больных развивается желтуха. Также больным с подозрени-

ем на цирроз печени определяли активность двух трансаминаз — аланинтранспептидазы (АЛТ) и аспартаттранспептидазы (АСТ), — которые являются чувствительными, неспецифическими показателями острого поражения гепатоцитов. АЛТ является специфичным индикатором поражения печени, в свою очередь, АСТ более чувствительна, так как содержится в печени в большем количестве. Уровень ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП по результатам нашего исследования был повышен в 4, 7, 5 и 2 раза соответственно, что свидетельствует об остром поражении гепатоцитов, а повышение активности ГГТП — микросмального фермента, указывает на холестаз и является показателем печеночной недостаточности (табл. 2).

Уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови был повышен в 2 раза ($p < 0,001$), что является результатом увеличенного синтеза фермента клетками, расположенными в желчных канальцах, в основном в ответ на холестаз.

Определение уровня альбуминов в сыворотке крови — основного белка, синтезируемого печенью, — является важным показателем функциональной активности печени. По результатам нашего исследования было выявлено снижение уровня альбуминов и повышение концентрации гамма-глобулинов, что

Таблица 1
Уровень цитокинов (пкг/мл) у больных с токсическими гепатитами и циррозами печени по сравнению с группой клинического сравнения

Показатели	Группа клинического сравнения (n = 35)	Группа больных с токсическими гепатитами (n = 37)	Группа больных с циррозом печени (n = 30)
ИЛ-1 β	34,0 $\pm$ 2,5	248,6 $\pm$ 10,2 ($p_1 < 0,001$)	181,0 $\pm$ 15,1 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ИЛ-8	42,5 $\pm$ 1,7	271,9 $\pm$ 21,2 ($p_1 < 0,001$)	135 $\pm$ 5,8 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ФНО α	35,3 $\pm$ 3,2	381,9 $\pm$ 13,0 ($p_1 < 0,001$)	230,0 $\pm$ 20,5 ($p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$)
ИЛ-4	50,8 $\pm$ 4,7	174,8 $\pm$ 12,5 ($p_1 < 0,001$)	166,0 $\pm$ 12,5 ($p_1 < 0,001$)
ИФ α	30,6 $\pm$ 4,3	132,7 $\pm$ 15,3 ($p_1 < 0,001$)	112,0 $\pm$ 17,1 ($p_1 < 0,001$)
ИФ γ	33,7 $\pm$ 3,2	156,5 $\pm$ 36,0 ($p_1 < 0,001$)	65,0 $\pm$ 25,4 ($p_2 < 0,05$)

Примечание: p_1 — уровень значимости достоверных различий количества цитокинов между больными с токсическими гепатитами и группой клинического сравнения; p_2 — уровень значимости достоверных различий количества цитокинов между больными с циррозом печени и токсическими гепатитами соответственно.

Таблица 2
Биохимические показатели в норме и у пациентов с токсическими и цирротическими поражениями печени

Показатели	Группа клинического сравнения (n = 35)	Группа больных с токсическими гепатитами и циррозом печени (n = 67)
Альбумины, г/л	45,0 $\pm$ 4,9	30,3 $\pm$ 6,4 ($p < 0,05$)
Гамма-глобулины, г/л	24,1 $\pm$ 3,7	60,0 $\pm$ 5,8 ($p < 0,05$)
АЛТ	20,1 $\pm$ 4,8	75,8 $\pm$ 56,6 ($p < 0,05$)
АСТ	18,6 $\pm$ 5,1	140,0 $\pm$ 92,5 ($p < 0,05$)
Щелочная фосфатаза	100,1 $\pm$ 7,5	200,0 $\pm$ 3,2 ($p < 0,05$)
ГГТП	100,0 $\pm$ 1,8	200,2 $\pm$ 4,2 ($p < 0,05$)
Билирубин	18,4 $\pm$ 1,3	33,2 $\pm$ 2,1 ($p < 0,05$)

Примечание: p — уровень значимости достоверных различий биохимических показателей у больных с токсическими гепатитами и циррозом печени по сравнению с группой клинического сравнения.

указывает на снижение синтетической активности печени и развитие цирротического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о диагностическом значении комплексного применения лапароскопии в сочетании с контактной термометрией печени, что позволяет не только визуально оценить поверхность печени, но и на ранней стадии прогрессирования заболевания при отсутствии морфологических изменений поверхности печени выявить снижение температуры печени, что указывает на цирротический процесс. Лапароскопия, усиленная возможностями биопсии, позволяет получить необходимое количество ткани печени для детальной оценки морфологического субстрата болезни. Комплексное применение инструментальных и лабораторных методов позволяет с высокой точностью выставить диагноз цирроз печени еще на ранней стадии его прогрессирования, что дает возможность врачу определиться с верной тактикой лечения, замедлить прогрессирование заболевания и тем самым продлить жизнь больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Казанцева. — М.: Миклош, 2007 — 602 с.
2. Диагностика синдрома механической желтухи / Ю.А. Шевченко, П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко [и др.] // Вестн. Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2008. — Т. 3, № 2. — С. 3—7.
3. Паршиков В.В. Практическая хирургия [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://surgeon.myl.ru/publ/1-1-0-30> (27 мая 2010).
4. Сочетанные эндовидеохирургические вмешательства в абдоминальной хирургии / О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2006. — № 2. — С. 78.
5. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев, Е.Н. Виноградова [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2006. — 98 с.
6. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G.J. Gores, A.I. Cederbaum, J.A. Hinson // Toxicol. Sci. — 2002. — Vol. 65, N 2. — P. 166—176.

Сведения об авторах

Коновалова Ольга Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672090, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: + 8 (3022) 35-43-24, факс: 8 (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru)

Лобанов Сергей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Размахнин Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Ханина Юлия Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Житкова Ольга Юрьевна — врач-лаборант ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1»

С.Н. Леонова, А.Л. Какека, А.В. Рехов, Е.С. Цысляк

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГИОНАРНОГО КРОВотоКА ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ
ДЕФЕКТОВ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ**

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Была поставлена цель: исследовать изменение показателей регионарного кровотока при замещении дефектов большеберцовой кости голени у больных хроническим травматическим остеомиелитом. Выполнено реографическое исследование у 47 пациентов с переломами большеберцовой кости голени, осложненными распространенной формой хронического остеомиелита. Установлено, что изучаемые показатели: реографический индекс и максимальная скорость быстрого кровенаполнения, позволяют оценить процесс регенерации и формирования дистракционного регенерата у больных ХТО при замещении дефектов большеберцовой кости голени. Кроме того, изменение указанных показателей может играть определяющую роль при выборе темпа дистракции. Полученные результаты являются подтверждением зависимости течения процесса регенерации от состояния регионарного кровообращения.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, нарушение кровотока

**CHANGE OF INDICES OF REGIONAL BLOOD FLOW AT THE BUILDING OF DEFECTS
OF SHIN-BONE IN PATIENTS WITH CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS**

S.N. Leonova, A.L. Kameka, A.V. Rekhov, E.S. Tsyslyak

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

We had a purpose to study the change of indices of regional blood flow at the building of defects of shin-bone in patients with chronic traumatic osteomyelitis. The rheographic research was carried out in 47 patients with fractures of shin-bone complicated with generalized form of chronic osteomyelitis. It was determined that studied indices — rheographic index and maximum speed of fast blood-fill — allow to estimate process of regeneration and forming of distraction reclaim in patients with chronic traumatic osteomyelitis at the replacement of shin bone defects. Furthermore the change of these indices can be constitutive at the choose of distraction speed. Obtained results prove dependence of the course of regeneration process on the state of regional blood-flow.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, disorder of blood-flow

Изучение изменений физиологического состояния циркуляторного аппарата конечностей при замещении дефектов длинных костей представляет значительный интерес, так как система кровообращения наиболее активно участвует в создании условий, обеспечивающих быструю перестройку жизнедеятельности тканей, необходимую для успешного остеогенеза [1, 2]. Учитывая роль кровоснабжения в дистракционном остеогенезе и возрастающее увеличение функциональной нагрузки на сосудистую систему оперированного органа в условиях замещения костных дефектов [4], были проведены исследования регионарного кровообращения у больных хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО).

Цель исследования: исследовать изменение показателей регионарного кровотока при замещении дефектов большеберцовой кости голени у больных хроническим травматическим остеомиелитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 47 пациентов с переломами большеберцовой кости голени, осложненными распространенной формой хронического остеомиелита, средний возраст — $36,9 \pm 3,6$ лет (39 мужчин и 8 женщин). Всем пациентам в клинике

было проведено стандартное оперативное лечение: сегментарная резекция большеберцовой кости с удалением всех нежизнеспособных тканей или некрсеквестрэктомия, фиксация чрескостным аппаратом и кортикотомия с остеоклазией верхней трети большеберцовой кости для замещения дефекта и формирования дистракционного регенерата. После операции размеры циркулярных дефектов большеберцовой кости составляли в среднем 7 см. На 5-е сутки после операции начинали перемещение фрагмента большеберцовой кости в зону дефекта темпом 1 мм в сутки усилиями дистракции и компрессии в аппарате внешней фиксации (замещение дефекта кости по Г.А. Илизарову). Затем темп дистракции изменяли до 0,75 мм или 0,5 мм в сутки в зависимости от рентгенологической картины формирующегося дистракционного регенерата. Учитывая используемый темп дистракции, пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 16 больных, которым проводилось замещение дефекта большеберцовой кости темпом 1 мм в сутки, и был получен плотный дистракционный регенерат в оптимальные сроки (оптимальные сроки лечения рассчитывали так: на 1 день дистракции приходится не более 3 дней фиксации в аппарате). У 13 больных замещение дефекта большеберцовой кости выполнялось замедленным темпом 0,75 мм

в сутки ввиду формирования регенератов низкой интенсивности по данным рентгенограмм, они составили вторую группу. В третьей группе из 18 больных использовался темп distraction 0,5 мм в сутки в связи с отсутствием рентгенологической тени регенерата в области distraction.

При лечении больных проводили исследования регионарного кровотока в динамике методом реографии. Выполняли реовазографию (РВГ) поврежденной голени при помощи реографа — полианализатора РГПА-6\12 «Реан-поли» (НПКФ Медиком МТД, г. Таганрог). Больного укладывали на кушетку в положении лежа на спине. Для записи РВГ лентообразные электроды устанавливали в проксимальных отделах бедра и голени правой и левой нижней конечности симметрично. Одновременно проводилась регистрация первого стандартного отведения ЭКГ. Анализ реовазограммы нижних конечностей включал визуальную оценку формы кривой, симметричности кривых РВГ, зарегистрированных на одних и тех же участках конечности справа и слева, что позволило выявить локализацию и распространенность нарушения периферического кровотока по магистральным артериям, оценить тонус сосудов, а также состояние коллатерального кровотока. Цифровой анализ реографических кривых позволял уточнить характер изменений, определяемых визуально, и выявить целый ряд других особенностей в состоянии сосудов изучаемой области.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью стандартной программы статистического анализа Microsoft Office Excel 2007 и пакета прикладных статистических программ «Statistica». При сравнении показателей был использован критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе замещения дефектов большеберцовой кости были проанализированы изменения реографического индекса (РИ) и максимальной скорости быстрого кровенаполнения (МСБКН) у больных с благоприятным и замедленным течением регенерации. При выборе именно этих показателей реографии исходили из того, что показатели объемного и артериального кровотока играют особенно важную роль при distractionном остеосинтезе [1, 3].

При изучении динамики реографического индекса в отдельных группах больных было отмечено, что в группе с благоприятным течением регенерации, где использовался темп distraction 1 мм (1-я группа), через две недели после операции (начало distraction) происходит достоверное снижение показателя РИ (табл. 1). Через месяц после операции происходит увеличение РИ, и весь следующий период distraction значения РИ достоверно не отличаются от дооперационных (исходных). В группах с замедленным течением регенерации, у которых distraction выполнялась темпом 0,5 и 0,75 мм, достоверных изменений РИ относительно дооперационного показателя не наблюдалось (табл. 1).

При сравнении исходных показателей реографического индекса у больных с благоприятным течением регенерации было выявлено достоверно более высокое значение РИ, чем во второй и третьей группах (табл. 1). При последующем межгрупповом сравнении обнаружено, что у больных первой группы РИ весь период distraction был достоверно выше, чем у больных других групп. Значения РИ в период distraction у больных первой группы находились в пределах установленной нормы, во второй группе — по нижней границе нормы, в третьей группе больных было отмечено снижение показателей РИ как в дооперационном периоде, так и на всем протяжении периода distraction (табл. 1).

Анализ изменений максимальной скорости быстрого кровенаполнения не позволил выявить достоверные изменения МСБКН в процессе distraction ни в одной представленной группе больных (табл. 2). Дооперационные показатели МСБКН у больных первой группы были достоверно выше, чем во второй и третьей группах. В группах с замедленным течением регенерации исходно отмечалось повышение тонуса крупных и средних артериальных сосудов, увеличение периферического сопротивления. Более выраженные изменения артериального кровотока сохранялись длительное время в период distraction у больных третьей группы (табл. 2). Из таблицы видно, что у больных с благоприятным течением регенерации показатели МСБКН соответствовали нормальным значениям весь период distraction.

Таблица 1
Изменение реографического индекса (Ом) на больной конечности у больных ХТО с дефектами большеберцовой кости голени в период distraction ($M \pm m$)

Группы больных	До операции	2 нед. после операции	1 мес. после операции	2 мес. после операции	3 мес. после операции	4 мес. после операции	5 мес. после операции
1-я группа (n = 16)	0,13 ± 0,018	0,09 ± 0,005*	0,1 ± 0,003	0,098 ± 0,008	0,086 ± 0,019	0,114 ± 0,008	0,129 ± 0,01
2-я группа (n = 13)	0,063 ± 0,005	0,056 ± 0,001	0,068 ± 0,005	0,067 ± 0,006	0,064 ± 0,001	0,062 ± 0,005	0,071 ± 0,003
3 группа (n = 18)	0,049 ± 0,003	0,037 ± 0,009	0,037 ± 0,006	0,037 ± 0,008	0,0426 ± 0,006	0,04 ± 0,001	0,043 ± 0,003
p	$p_{1-2,3} < 0,03$	$p_{1-2,3} < 0,005$	$p_{1-2,3} < 0,005$; $p_{2-3} < 0,03$	$p_{1-2,3} < 0,05$; $p_{2-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{1-2,3} < 0,005$; $p_{2-3} < 0,03$	$p_{1-2,3} < 0,005$; $p_{2-3} < 0,005$

Примечание: p — достоверность различий между группами; * — достоверность различий с дооперационными показателями ($p < 0,05$).

Таблица 2

Изменение максимальной скорости быстрого кровенаполнения (Ом/с) на больной конечности у больных ХТО с дефектами большеберцовой кости голени в период distraction (M ± m)

Группы больных	До операции	2 нед. после операции	1 мес. после операции	2 мес. после операции	3 мес. после операции	4 мес. после операции	5 мес. после операции
1-я группа (n = 16)	1,508 ± 0,27	0,932 ± 0,052	1,053 ± 0,11	0,932 ± 0,1	0,952 ± 0,126	1,105 ± 0,1	1,352 ± 0,039
2-я группа (n = 13)	0,657 ± 0,03	0,58 ± 0,02	0,64 ± 0,05	0,71 ± 0,088	0,73 ± 0,02	0,713 ± 0,047	0,716 ± 0,012
3-я группа (n = 18)	0,51 ± 0,027	0,396 ± 0,075	0,4 ± 0,085	0,46 ± 0,1	0,487 ± 0,07	0,46 ± 0,045	0,53 ± 0,05
p	p_{1-2,3} < 0,05; p₂₋₃ < 0,03	p_{1-2,3} < 0,005	p_{1-2,3} < 0,05	p₁₋₃ < 0,03	p₁₋₃ < 0,05	p_{1-2,3} < 0,03; p₂₋₃ < 0,03	p_{1-2,3} < 0,001; p₂₋₃ < 0,03

Примечание: p – достоверность различий между группами.

Проведенные реографические исследования позволили подтвердить связь между состоянием кровотока в пораженном сегменте конечности и течением процесса регенерации. При нормальных показателях объемного и артериального кровотока в дооперационном периоде (РИ = 0,13 ± 0,018 Ом; МСБКН = 1,508 ± 0,27 Ом/с) возможно благоприятное течение процесса регенерации у больных ХТО, что позволяет использовать обычный темп distraction для замещения дефекта костной ткани и формирования полноценного distractionного регенерата. Дооперационные значения РИ ниже 0,063 ± 0,005 Ом и МСБКН – ниже 0,657 ± 0,03 Ом/с способствуют замедлению процесса регенерации и необходимости снижения темпа distraction. Более выраженное расстройство гемодинамики в поврежденной голени, когда значения РИ ниже 0,049 ± 0,003 Ом и МСБКН ниже 0,51 ± 0,027 Ом/с, способствует значительному замедлению процесса регенерации и нарушению формирования distractionного регенерата. При этом для замещения дефекта костной ткани оптимальным является проведение distraction замедленным темпом 0,5 мм в сутки.

Таким образом, было установлено, что изучаемые показатели: РИ (реографический индекс, показатель объемного кровотока поврежденной голени) и МСБКН (максимальная скорость быстрого кровенаполнения, тонус магистральных артерий) – позволяют оценить процесс регенерации и формирования distractionного регенерата у больных ХТО при замещении дефектов большеберцовой кости голени. Кроме того, изменение указанных показателей может играть определяющую роль при выборе темпа distraction.

Сведения об авторах

Леонова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-64; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Камека Алексей Леонидович – младший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Рехов Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Цысляк Елена Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории функциональной диагностики ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-81; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа реографического исследования больных ХТО при замещении дефекта большеберцовой кости были выявлены достоверные отличия параметров РИ и МСБКН в группах с разным течением регенерации. Полученные результаты являются подтверждением зависимости течения процесса регенерации от состояния регионарного кровообращения. Снижение дооперационных значений РИ ниже 0,063 ± 0,005 Ом и МСБКН ниже 0,657 ± 0,03 Ом/с является фактором риска замедления процесса регенерации при distractionном остеосинтезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кровоснабжение конечности и показатели свертывающей системы крови при замещении дефектов костей голени в эксперименте / В.К. Камерин, А.Н. Дьячков, Л.И. Сбродова, Н.И. Гордиевских // Гений ортопедии. – 2007. – № 1. – С. 24 – 27.
2. Крупаткин, А.И. Функциональные исследования периферического кровообращения и микроциркуляции тканей в травматол. и ортопедии: возможности и перспективы // Вестник травматологии и ортопедии. – 2000. – № 1. – С. 67 – 69.
3. Малова М.Н. Клинико-функциональные методы исследования в травматологии и ортопедии. – М., 1985. – 176 с.
4. Особенности перестройки артериального русла большеберцовой кости при замещении дефекта берцовых костей многоуровневым удлинением проксимального отломка / В.И. Шевцов, Д.Ю. Борзунов, Н.В. Петровская, Е.В. Осипова // Гений ортопедии. – 2005. – № 2. – С. 5 – 13.

В.Г. Лубянский, А.Н. Жариков

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ ПЕРФОРАЦИЙ КИШЕЧНИКА У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПЕРИТОНИТОМ

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Барнаул)

Причины возникновения острых перфораций тонкой кишки изучены при обследовании 60 больных с послеоперационным перитонитом. Проведено морфологическое исследование стенки тонкой кишки в различные сроки перитонита, мезентерикография, интраоперационное дуплексное сканирование мелких и крупных брыжеечных артерий, а также дана интерпретация основных изменений в системе гемостаза и гуморальных показателей в системном кровотоке, кишечном содержимом. Установлено, что в патогенезе развития острых перфораций тонкой кишки на фоне перитонита ведущая роль принадлежит микроциркуляторным нарушениям, обусловленным реперфузионным синдромом, возникновение которого происходит в процессе развития, а иногда и при лечении энтеральной недостаточности.

Ключевые слова: послеоперационный перитонит, острые перфорации тонкой кишки, реперфузионный синдром, нарушения гемостаза, энтеральная недостаточность

BASIC PATHOGENETIC MECHANISMS OF ACUTE INTESTINAL PERFORATION IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE PERITONITIS

V.G. Lubyanskiy, A.N. Zharikov

Altai State Medical University, Barnaul

Causes of acute perforations of the small intestine were studied in the survey of 60 patients with postoperative peritonitis. A morphological study of the wall of the small intestine at different terms of peritonitis, mesentericography, intraoperative duplex scanning of small and large mesenteric arteries, as well as the interpretation of the major changes in the hemostatic system, and humoral parameters in the systemic circulation and the intestinal contents. Found that in the pathogenesis of acute small bowel perforation peritonitis against the leading role of microcirculatory disorders caused by reperfusion syndrome, which occurs in the appearance of the development process, and sometimes in the treatment of enteral insufficiency.

Key words: postoperative peritonitis, acute perforation of the small intestine, reperfusion syndrome, disorders of hemostasis, enteral insufficiency

ВВЕДЕНИЕ

Система пищеварения является одной из мишеней постагрессивной реакции при критических состояниях, в том числе у больных с распространенным перитонитом [10]. Наиболее выраженные повреждения возникают в желудке, двенадцатиперстной кишке и проявляются в послеоперационном периоде в виде тяжелых кровотечений из стрессовых язв. Не менее важной является проблема возникновения острых повреждений с образованием не только язв, но и острых перфораций в разных отделах тонкой кишки [1, 4, 13]. Часто они появляются спонтанно и неожиданно, нередко на фоне кишечной интубации, иногда вне зон герметичных межкишечных анастомозов или десерозированных участков кишки после окончания программированных санаций брюшной полости [9]. До конца остаются неясными патоморфологические изменения, происходящие в стенке тонкой кишки в этот период, а также факторы, приводящие к возникновению этих грозных осложнений. В качестве причин выделяют локальную ишемию или общее нарушение кровообращения кишки [8], повышение внутрикишечного давления и синдром внутрибрюшной гипертензии [14], ангиодисплазии [3], локальное инфицирование, гибель эпителиаль-

ных клеток и угнетение процесса их регенерации [6]. В настоящее время имеются сведения о том, что реперфузия обуславливает более тяжёлые повреждения тканей, чем ишемия, реализуясь через механизмы активации циркулирующих нейтрофильных гранулоцитов, транслокацию, генерацию септического каскада с последующим развитием синдрома полиорганной недостаточности [2, 7, 11, 15]. Нам представляется актуальным дальнейшее изучение патоморфологических и микроциркуляторных нарушений, происходящих в стенке тонкой кишки в период течения послеоперационного распространенного перитонита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом клинического исследования послужили 60 больных с острыми перфорациями тонкой кишки, возникшими на фоне послеоперационного распространенного перитонита, которые находились на лечении в отделении гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» с 2007 по 2010 гг. Наиболее частыми заболеваниями в структуре причин послеоперационного перитонита явились острая спаечная кишечная непроходимость (30,3 %), мезентериальный тромбоз (19,4 %), травмы органов брюшной полости (14,7 %). Среди

обследованных мужчин — 41 (68,3 %), женщин — 19 (31,7 %). Средний возраст составил $48,1 \pm 0,8$ лет. Внешний вид острых перфораций тонкой кишки представлял собой округлые «штампованные» дефекты с четкими и ровными краями, без некрозов и вывернутой слизистой оболочки. Характерных клинических симптомов эти осложнения не имели и возникали у больных в основном с полиорганной недостаточностью. Зачастую диагноз устанавливался по истечению кишечного содержимого из послеоперационных дренажных ран либо во время плановых санаций брюшной полости. Для изучения патоморфологических механизмов возникновения острых перфораций нами были проанализированы:

1. Результаты морфологического исследования стенки тонкой кишки и ее брыжейки у больных в различные сроки перитонита с окраской препаратов по Романовскому — Гимзе, Пикро Маллори, гематоксилин-эозин.

2. Основные показатели гемокоагуляции для выявления диссеминированного тромбообразования (тромботической микроангиопатии) и его влияния на ишемию и некроз тканей.

3. Мезентерикография.

4. Интраоперационное дуплексное сканирование мелких артерий брыжейки тонкой кишки, верхней брыжеечной артерии (ВБА) и чревного ствола для оценки состояния кровотока.

5. Гуморальные и иммунологические показатели в системном кровотоке и кишечном содержимом для оценки энтеральной недостаточности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным патогенетическим звеном по мере прогрессирования гнойно-воспалительного процесса в брюшной полости является нарушение микроциркуляции с последующим тромбообразованием в сосудистом бассейне. В результате исследования было установлено, что для морфофункциональных нарушений микроциркуляторного русла кишки в ранние сроки были характерны спазм,

десквамация эндотелия, приводящие к гипоксемии кишки. Последнее проявлялось расширением пре-, посткапилляров и венул, замедлением в них кровотока и сбросом артериальной крови в венозную систему через артериоло-венулярные шунты. При этом скорость кровотока в тканях замедлялась, в просвете мелких сосудов образовывались агрегаты форменных элементов (сладж-синдром) с пристеночным отложением фибрина, отмечался стаз и гемолиз эритроцитов (рис. 1). В последующем в сосудах мелкого и среднего калибра слизистой и подслизистой оболочки начинали формироваться фибриновые тромбы.

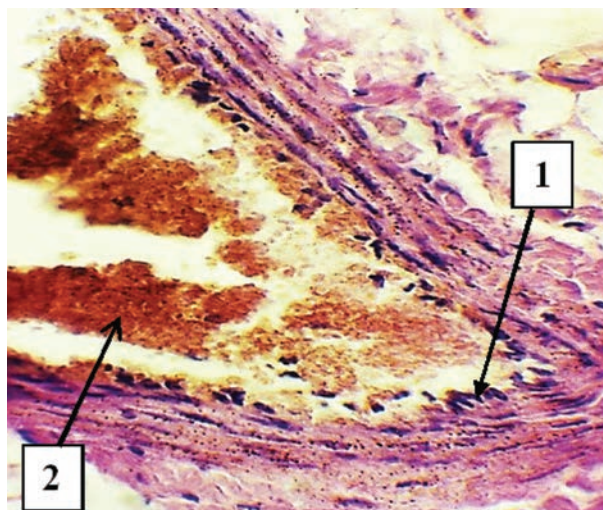


Рис. 1. Фрагмент артерии мышечного типа брыжейки тонкой кишки на третьи сутки распространенного перитонита: 1 — десквамация эндотелия; 2 — сладж эритроцитов с последующим формированием тромбов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 120$.

Оценка выраженности микроциркуляторных нарушений на основе исследования основных показателей гемостаза во время программированных санаций брюшной полости представлена в таблице 1.

Таблица 1
Основные показатели гемостаза у больных с послеоперационным перитонитом на фоне программированных санаций брюшной полости

Показатель	Больные (n = 30)				Контрольные нормальные значения
	1-я группа (1)	2-я группа (2)	3-я группа (3)		
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	$170,3 \pm 46,4$ $P_{1-2} = 0,42$	$210 \pm 24,2$ $P_{2-3} = 0,18$	$157 \pm 24,9^*$ $P_{1-3} = 0,79$		$240,0 \pm 14,0$
АПТВ, сек	$35,3 \pm 1,0$ $P_{1-2} = 0,61$	$40,6 \pm 2,9^*$ $P_{2-3} = 0,85$	$42,4 \pm 2,7^{**}$ $P_{1-3} = 0,04$		$33,3 \pm 0,6$
ПВ, сек	$19,3 \pm 1,2^{**}$ $P_{1-2} = 0,065$	$16,8 \pm 0,9^*$ $P_{2-3} = 0,048$	$23,6 \pm 4,2^*$ $P_{1-3} = 0,94$		$14,3 \pm 0,4$
Концентрация фибриногена, г/л	$6,8 \pm 0,3^{***}$ $P_{1-2} = 0,74$	$7,1 \pm 0,5^{***}$ $P_{2-3} = 0,47$	$6,5 \pm 0,6^{***}$ $P_{1-3} = 0,49$		$2,5 \pm 0,1$
Активность АТ III, %	$75,6 \pm 5,6^{**}$ $P_{1-2} = 0,5$	$71,8 \pm 2,8^{***}$ $P_{2-3} = 0,25$	$67,0 \pm 1,9^{***}$ $P_{1-3} = 0,153$		$98,8 \pm 2,0$
Уровень РФМК, мг/100 мл	$20,9 \pm 2,3^{***}$ $P_{1-2} = 0,86$	$21,3 \pm 1,5^{***}$ $P_{2-3} = 0,72$	$22,3 \pm 2,1^{***}$ $P_{1-3} = 0,66$		$3,4 \pm 0,2$
Количество D-димеров, нг/мл	$1094,6 \pm 282,5^{**}$ $P_{1-2} = 0,37$	$824 \pm 153,3^{**}$ $P_{2-3} = 0,37$	$699,4 \pm 79,4^{***}$ $P_{1-3} = 0,11$		$108,9 \pm 11,5$

Примечание: значимость различий (p) показателей у больных в сравнении со средними данными, полученными в контрольной группе практически здоровых людей: * — $< 0,05$; ** — $< 0,01$; *** — $< 0,001$.

Исследование показателей у больных с распространённым перитонитом проявило тромбоцитопению потребления в сочетании с гипокоагуляцией по показателям АПТВ и протромбинового теста. Наряду с этим имели место гиперфибриногенемия и тромбинемия, определяемая по уровням D-димеров и РФМК в плазме крови. Многократное повышение D-димеров от нормальных значений свидетельствовало о сопряжении системных процессов фибринообразования и фибринолиза/протеолиза, что, наряду с депрессией активности АТ III и тромбоцитопенией, верифицировало ДВС-синдром у больных с послеоперационным перитонитом. Это явилось предпосылкой для развития полиорганной недостаточности, нарушений микроциркуляции, способствующей риску несостоятельности швов и возникновению острых перфораций кишечной стенки.

У 20 (30 %) больных во время установки катетера для проведения региональной внутриартериальной лекарственной терапии была проведена мезентерикография (рис. 2).

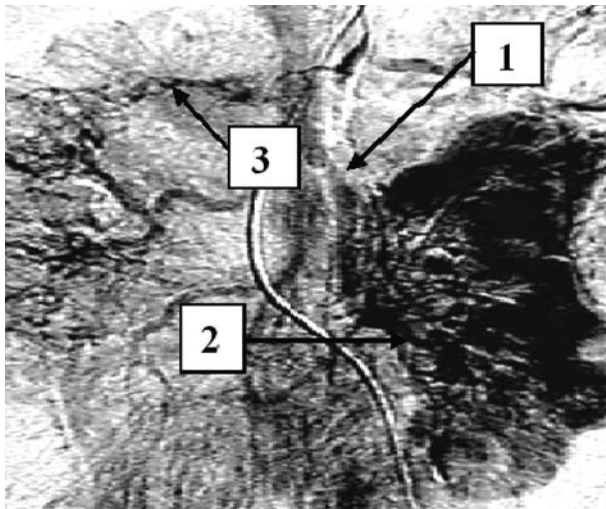


Рис. 2. Мезентерикография. Полнокровие кишечной стенки, нарушение оттока, застой в венозном русле стенки тонкой кишки: **1** – верхняя брыжеечная артерия; **2** – задержка контраста в стенке тонкой кишки; **3** – портальная вена.

При исследовании было выявлено расширение сосудов подслизистой оболочки с замедлением эвакуации контраста из сосудистого русла стенки кишки и ее брыжейки. Если в норме этот феномен отсутствовал, то при перитоните время депонирования контраста достигало 10 – 30 секунд. По-видимому, перераспределение кровотока в бассейне слизистой и подслизистой оболочки обуславливает нарушение функции венозных коллекторов и приводит к венозному полнокровию тонкой кишки, а также способствует диффузии и скоплению в просвете кишечника продуктов нарушенного метаболизма (пептидных комплексов, азотистых шлаков, клеточных элементов и электролитов).

Ранее было установлено, что основную роль в индукции реперфузионных повреждений тканей (после операций по поводу острой кишечной непроходимости, мезентериального тромбоза) играют свободные кислородные радикалы, образование которых является результатом метаболических процессов, происходящих в клетке при гипоксии и внезапном поступлении кислорода [5, 12]. Для изучения регионарного кровообращения у 10 (16,7 %) больных проведено интраоперационное дуплексное сканирование брыжейки тонкой кишки, ВБА и чревного ствола. Дуплексная оценка брыжеечного кровотока во время программированных санаций брюшной полости у больных с послеоперационным перитонитом показала снижение периферического сопротивления в сосудах брыжейки тонкой кишки и низкие показатели скорости кровотока. В дальнейшем после проведения кишечной интубации с последующей регионарной внутриартериальной инфузией (РАИ) отмечалось значительное увеличение скоростных характеристик кровотока в брыжеечных сосудах.

Для подтверждения наличия реперфузионного синдрома было проведено динамическое исследование ряда гуморальных показателей в системном кровотоке и энтеральном содержимом в случаях использования РАИ (табл. 2).

На фоне РАИ отмечается увеличение количества лейкоцитов крови, молекул средней массы (МСМ), электролитов в системном кровотоке и

Таблица 2
Динамика показателей лабораторных исследований при проведении регионарной внутриартериальной инфузии у больных с послеоперационным перитонитом

Показатели	Контроль (n = 20)	Системный кровоток (n = 60)			Энтеральное содержимое (n = 35)		
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Общий белок (г/л)	72,0 ± 8,0	43,3 ± 5,7*	46,4 ± 4,8	60,3 ± 3,9**	26,9 ± 6,3	12,8 ± 2,6**	9,2 ± 1,9*
Калий (ммоль/л)	4,8 ± 0,1	2,8 ± 0,2*	3,9 ± 1,1	4,7 ± 0,4**	6,5 ± 1,3	4,4 ± 1,0	3,5 ± 0,4**
Натрий (ммоль/л)	148,0 ± 5,0	135,0 ± 3,8	141,0 ± 4,3*	146,0 ± 5,2	130,0 ± 1,8	138,0 ± 3,4	144,0 ± 2,3
Креатинин (мкмоль/л)	84,0 ± 6,5	178,0 ± 8,2*	110,0 ± 5,6*	96,0 ± 4,8**	131,7 ± 12,0	88,5 ± 9,0**	58,0 ± 2,6**
МСМ (нм)	0,230 ± 0,02	0,685 ± 0,09*	0,594 ± 0,11	0,300 ± 0,08*	1,965 ± 0,30	1,367 ± 0,23	0,920 ± 0,1**
Лейкоциты крови	6,5 ± 0,3	14,6 ± 1,3*	11,7 ± 0,5*	9,8 ± 0,7	–	–	–

Примечание: * – значимость различий ($p < 0,05$) средних величин в системном кровотоке (1-и сутки) и контроле; ** – значимые различия ($p < 0,05$) средних величин на 3–5-е сутки с 1-ми сутками.

уменьшение в энтеральном содержимом. Регистрируется повышение содержания общего белка, калия в системном кровотоке с последующей их нормализацией на 5-е сутки. При этом отмечается существенное снижение этих показателей в энтеральном содержимом. Это обусловлено уменьшением полнокровия и проницаемости кишечной стенки на фоне РАИ. В процессе лечения нами также отмечено уменьшение явлений эндотоксемии, что выразилось в снижении показателей МСМ как в системном кровотоке, так и в энтеральном содержимом. Повышение содержания креатинина, МСМ, лейкоцитов в системном кровотоке в 1–2-е сутки после начала инфузии объясняется, по-видимому, эффектом реперфузии, т.е. в отмывании энтерального бассейна, и сбросом в системный кровоток продуктов метаболизма. Кроме того, у 7 (11,7 %) больных, несмотря на проведение РАИ, возникли новые острые перфорации тонкой кишки за счет освобождения токсических свободных радикалов при восстановлении адекватного кровообращения в кишечнике.

Повреждение всей стенки кишки и последующий феномен транслокации отмечается при гистологическом исследовании кишечной стенки на 5-е сутки перитонита. На некоторых участках имеется разрушение и отторжение апикального края эпителия с дилатацией сосудов малого калибра в слизистом и подслизистом слое с уменьшением толщины слизистой оболочки кишки и отеком серозной оболочки. В поздние сроки перитонита наблюдается дальнейшее разрушение и уменьшение слизистой оболочки тонкой кишки, при этом отмечается контаминация микробов уже в подслизистую и мышечную оболочки с их лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 3).

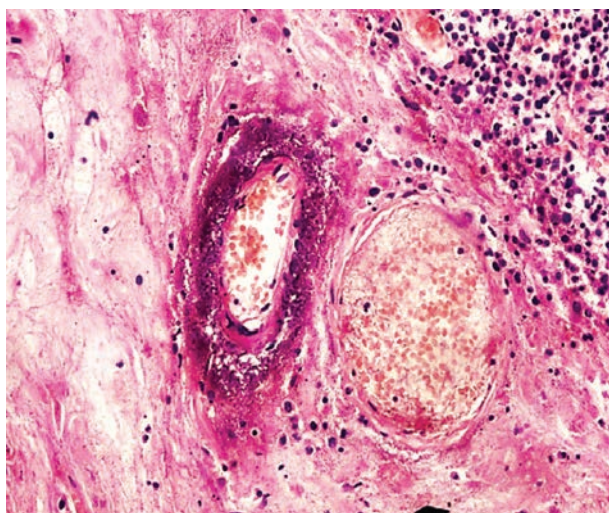


Рис. 3. Подслизистая оболочка тонкой кишки. Отек, лейкоцитарная инфильтрация, в просвете сосудов эритроцитарные стазы и сладжи, микробная инфильтрация стенки артерии. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 40$.

Наличие единичной острой перфорации тонкой кишки явилось показанием к проведению экстренной релапаротомии и зашиванию перфораци-

онного отверстия у 35 пациентов. Операции выполнялись с использованием атравматичного шовного материала и дополнительной герметизацией зоны шва биологическим клеем (сухой криопреципитат и тромбин) и медицинским клеем «Сульфакрилат». Умерло 12 больных (34,3 %). Выполнение резекций тонкой кишки нами проводилось при множественных перфорациях и протяженных дефектах тонкой кишки в 25 случаях. Умерло 8 пациентов (32 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в патогенезе острых перфораций тонкой кишки ведущая роль принадлежит предшествующим функциональным регионарным микроциркуляторным нарушениям — спазму артерий и дилатации вен стенки кишки и ее брыжейки, развитию сладж-синдрома, тромбообразованию на фоне ДВС-синдрома. В дальнейшем вследствие венозного полнокровия, реперфузионного синдрома происходит нарушение метаболизма слизистой оболочки тонкой кишки, что приводит к возникновению в ней трофических расстройств и эрозивных изменений. Пристеночная колонизация бактерий в просвете кишки, перемещение микрофлоры в верхние отделы кишечника и последующая контаминация в кишечную стенку с развитием ее лейкоцитарной инфильтрации способствуют прогрессированию синдрома энтеральной недостаточности с образованием дефектов в стенке кишки, а также дальнейшей транслокации токсинов в порталный и системный кровоток. Изучение этих патогенетических аспектов позволит оптимизировать тактику лечения больных с послеоперационным перитонитом с включением в схему лечения препаратов, улучшающих метаболический процесс в кишечной стенке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генык С.Н. Острые язвы тонкой кишки // Хирургия. — 1980. — № 2. — С. 94–97.
2. Диагностика расстройств микроциркуляции и профилактика реперфузионных нарушений у пострадавших с сочетанной шокогенной травмой / С.Ф. Багненко, Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин [и др.] // Скорая медицинская помощь. — 2008. — Т. 9, № 3. — С. 23–27.
3. Дубова Е.А., Щёголев А.И. Ангиодисплазия тонкой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — № 2. — С. 84–88.
4. Каншин Н.Н. Несформированные кишечные свищи и гнойный перитонит (хирургическое лечение). — М.: ПРОФИЛЬ, 2007. — 160 с.
5. Кашибадзе К.Н., Накашидзе И.М. Оксиданто-антиоксидантные процессы в тканях при ишемическом и реперфузионном повреждении тонкого кишечника // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2009 — № 2. — С. 19–22.
6. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Синдром кишечной недостаточности в хирургии. — М., 1991. — 240 с.

7. Поражение тонкой кишки при ее ишемии — реперфузии / И.Ф. Ярошенко, И.С. Попова, Тарик Фатх // Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН и Администрации Волгоградской области. — 2005. — № 1. — С. 3—6.
8. Программированные релапаротомии в лечении острой окклюзии верхней брыжеечной артерии / А.И. Хрипун, С.Н. Шурыгин, А.Б. МIRONKOV [и др.] // Хирургия. — 2009. — № 12. — С. 34—37.
9. Программированные релапаротомии в лечении распространенного перитонита, варианты тактических решений / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 26—31.
10. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б.Р. Гельфанд, А.Н. Мартынов, В.А. Гурьянов [и др.] // Инфекции в хирургии. — 2004. — № 3. — С. 6—11.
11. Сцинтиграфическая визуализация бактериальной транслокации при абдоминальном сепсисе в эксперименте / Ю.М. Галеев, Е.Г. Григорьев, Ю.Б. Лишманов [и др.] // Инфекции в хирургии. — № 4. — 2011. — С. 35—43.
12. Тимербулатов Ш.В., Тимербулатов М.В., Султанбаев А.У. Реперфузионный синдром в абдоминальной хирургии // Медицинский вестник Башкортостана. — 2010. — № 5. — С. 145—151.
13. Хохоля В.П. Острые эрозии и язвы органов пищеварения у хирургических больных // Хирургия. — 1988. — № 3. — С. 44—50.
14. Cheatham M.L. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. — 2009 — N 17 (1) — P. 10.
15. Pierro A., Eaton S. Intestinal ischemia reperfusion injury and multisystem organ failure // Semin. Pediatr. Surg. — 2004. — N 13 (1) — P. 11—17.

Сведения об авторах

Лубянский Владимир Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1; тел.: 8 (3852) 68-96-74; e-mail: LVG51@mail.ru)

Жариков Андрей Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского 1; тел.: 8 (3852) 68-95-74; e-mail: zhar67@mail.ru)

И.Г. Мугатасимов

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОДНОРЯДНОГО ШВА КИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ
В НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИИ**

**ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»
Минздравсоцразвития РФ (Новокузнецк)
МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» (Новокузнецк)**

Использование однорядного шва в абдоминальной неотложной хирургии является актуальной нерешенной проблемой, требующей дальнейшего изучения. Цель работы — оценить результаты применения однорядного шва при создании кишечных анастомозов в неотложной абдоминальной хирургии. В исследование включены 63 пациента с urgent abdominal pathology. Формирование анастомозов проводилось атравматическим шовным материалом. Непрерывный шов использован в 41 (65 %) случае. При отеке кишечной стенки использовали узловый шов. В послеоперационном периоде получено 5 (7,9 %) осложнений, не связанных с методикой формирования анастомозов. Летальный исход — в 4 (6,3 %) случаях. Несостоятельности анастомозов не отмечено. Использование непрерывного шва при формировании кишечных анастомозов безопасно и не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: однорядный кишечный анастомоз, неотложная хирургия

**THE RESULTS OF APPLICATION OF SINGLE-LAYER SUTURING OF INTESTINAL
ANASTOMOSES IN URGENT SURGERY**

I.G. Mugatasimov

**Novokuznetsk State Institute of Physicians' Advanced Training, Novokuznetsk
City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk**

The application of single-layer suturing in urgent abdominal surgery is actual and unsettled problem that demands further inquiry. The object of this study was to evaluate the results of application of single-layer suturing in making of intestinal anastomoses in urgent abdominal surgery. 63 cases with urgent abdominal pathology are included in the study. Forming of anastomose was realized with atraumatic suture material. A continuous suture was used in 41 (65 %) case. A separate knot suture was used in the case of intestinal wall edema. 5 (7,9 %) complications were registered in postoperative period, which were not connected with the method of the forming of anastomoses. Lethal outcomes occurred in 4 (6,3 %) cases. There was no anastomosis insufficiency. The usage of continuous suturing in forming of intestinal anastomoses is safe and doesn't cause increase of number of postoperative complications.

Key words: single-layer intestinal anastomosis, urgent surgery

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема создания кишечного анастомоза в абдоминальной хирургии, несмотря на многолетнюю историю, актуальна и в настоящее время. Техника выполнения двухрядного анастомоза хорошо отработана и является основной в течение многих лет. Появляющиеся в конце прошлого века исследования выявили недостатки данной методики, заключающиеся в увеличении площади ишемии кишечной стенки в области шва, большей зоне некроза, выраженного воспалительного вала, заживление анастомоза по типу вторичного. Наряду с этим с семидесятых годов прошлого века появляются работы о целесообразности использования однорядного шва при создании анастомоза полых органов с захватом полслизистой основы как наиболее прочного слоя кишечной стенки [3, 9]. Проведенные рандомизированные исследования в зарубежной литературе не выявили преимуществ двухрядного анастомоза перед однорядным, при этом частота несостоятельности анастомоза была в 2 раза меньше при выполнении однорядного шва анастомоза [6]. С появлением шовного материала на основе полигликолидов заметно улучшились результаты лечения, число анастомозитов и несостоя-

тельности анастомоза снизилось более чем в 2 раза. В зарубежных клиниках однорядный анастомоз является «золотым стандартом» во всех областях абдоминальной хирургии [7, 8]. В России данная методика не получила сколько-нибудь значимого распространения, применяется в немногочисленных клиниках и, как правило, в плановой хирургии [2]. Использование однорядного шва в неотложной хирургии упоминается в литературе в единичных сообщениях, при этом дополнительно проводится укрепление линии шва клеевыми композициями, коллагеновыми пленками, сальником, жировыми подвесками [1, 4, 5]. Убедительных данных об эффективности этих мероприятий по укреплению линии шва нет. Поэтому использование однорядного шва в абдоминальной неотложной хирургии является актуальной нерешенной проблемой, требующей дальнейшего изучения.

Цель исследования: оценить результаты применения однорядного шва при создании кишечных анастомозов в неотложной абдоминальной хирургии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 56 больных, оперированных в неотложном порядке.

Больные от 20 до 86 лет, средний возраст — $57,8 \pm 15,6$ (медиана — 57) лет. Мужчин — 32 (57,1 %), женщин — 24 (42,9 %). Распространенный перитонит был отмечен у 12 (21,4 %) больных (МРІ 5—41, среднее значение — $16,2 \pm 11,1$, медиана — 11). По ASA риск III был у 35 (62,5 %), риск IV — у 21 (37,5 %) больного. Структура заболеваний представлена в таблице 1.

Таблица 1
Структура заболеваний

Нозология	n	%
Язвенное желудочное кровотечение	9	16
Язвенный стеноз	7	12,5
Перфоративная язва	5	8,9
Аденокарцинома дистального отдела желудка со стенозированием	4	7,3
Перфорация дивертикула тощей кишки	1	1,8
Ущемленная грыжа с некрозом кишки	5	8,9
Кишечная непроходимость	9	16
Мезентериальный тромбоз с некрозом тонкой кишки	2	3,6
Послеожоговый стеноз желудка, пищевода	3	5,4
Опухоль толстой кишки с кровотечением, перфорацией	5	8,9
Механическая желтуха	6	10,7
Всего	56	100

Методика формирования анастомоза

Анастомозируемые участки сближались двумя лигатурами (рис. 1).

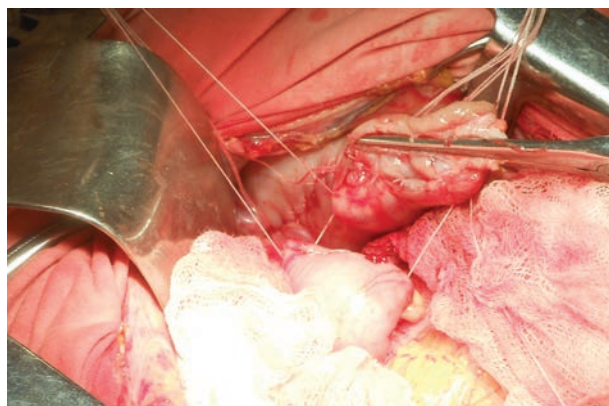


Рис. 1. Наложение швов-держалок (на примере гастродуоденоанастомоза).

Проводили рассечение серозно-мышечного слоя кишки по линии анастомоза, не вскрывая просвета, при этом обнажался подслизистый слой. Формирование анастомоза начиналось с одного из углов анастомозируемых участков кишки. Использовалась атравматическая нить с длительным сроком рассасывания диаметром 3—0, 4—0 («Полисорб», «Викрил» «ПГА»). Задний ряд накладывался непрерывным швом без захвата слизистой оболочки с широким захватом подслизистого слоя (рис. 2).

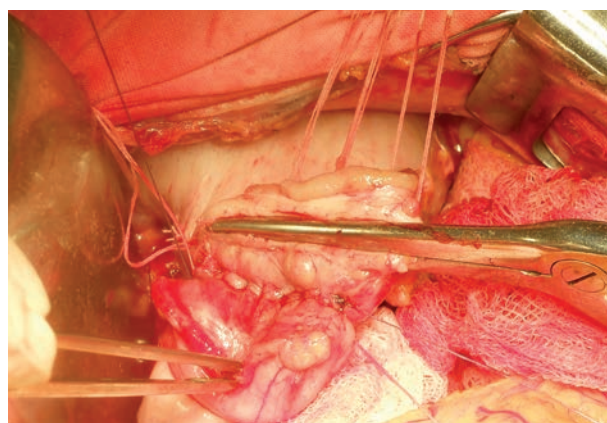


Рис. 2. Формирование задней губы анастомоза (на примере гастродуоденоанастомоза).

Расстояние между швами составляло 0,3 см. После формирования задней губы анастомоза вскрывался просвет кишечника (рис. 3).

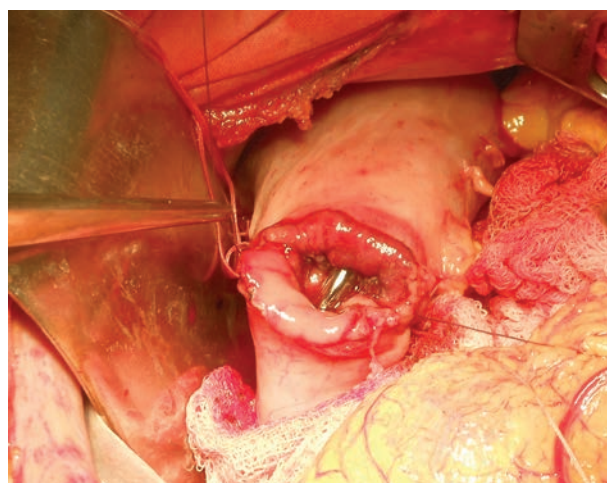


Рис. 3. Вскрытие просвета желудка и двенадцатиперстной кишки, установлен зонд для питания за связку Трейца.

Этой же нитью накладывался непрерывный шов на переднюю губу анастомоза также без захвата слизистой оболочки (рис. 4).

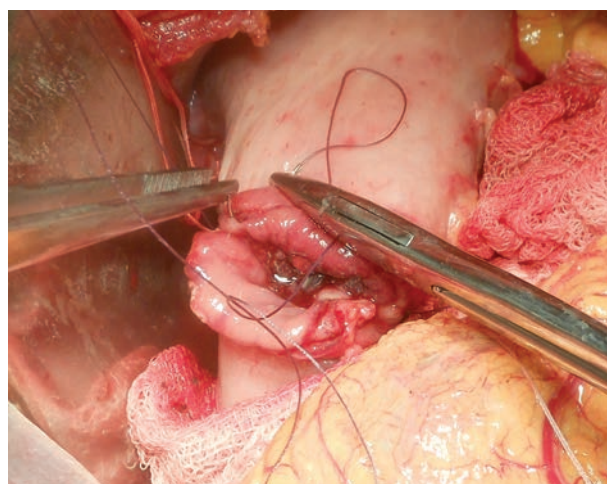


Рис. 4. Формирование передней губы анастомоза (на примере гастродуоденоанастомоза).

Концы нитей связывали между собой (рис. 5). Расположение узлов по отношению к просвету кишки не имело принципиального значения. Дополнительного укрепления линии шва не проводили. В случае отека кишечной стенки накладывался однорядный узловый шов по той же методике.

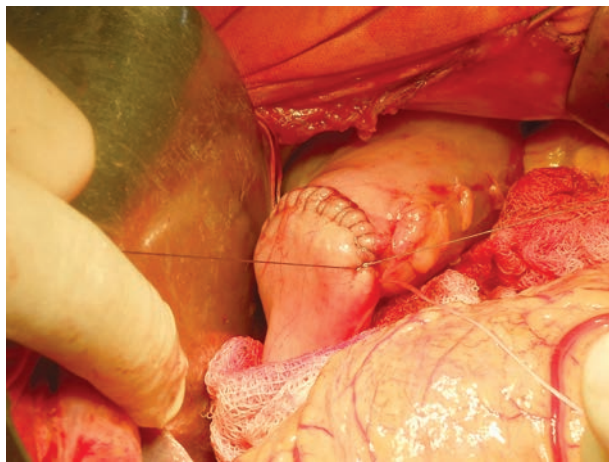


Рис. 5. Окончательный вид + анастомоза (на примере гастродуоденоанастомоза).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемой группе больных проведены следующие оперативные вмешательства с выполнением 63 кишечных анастомозов (табл. 2).

Таблица 2
Оперативные вмешательства с применением
однорядного кишечного шва

Название операции	n	%
Резекция желудка по Бильрот I	8	12,6
Резекция желудка по Бильрот II	7	11,2
Резекция желудка по Ру	2	3,1
Тонко-тонкокишечные анастомозы «бок в бок»	14	22,2
Тонко-тонкокишечные анастомозы «конец в бок» при формировании выключенной петли по Ру	6	9,6
Гастроэнтероанастомоз	7	11,2
Еюностома по Майдлю	3	4,7
Тонко-толстокишечный анастомоз	10	15,8
Толсто-толстокишечный анастомоз	2	3,2
Пилоропластика	4	6,4
Всего	63	100

Непрерывный шов использован в 41 (65 %) случае. При отеке кишечной стенки использовали узловый шов. Пилоропластика во всех четырех случаях выполнена с применением однорядного узлового шва. В трех случаях анастомоз выполнен на первой санационной релапаротомии, в одном случае — на второй санационной релапаротомии. У 7 пациентов выполнялось формированием двух анастомозов одновременно или последовательно на этапе проведения санационных релапаротомий.

После проведенных оперативных вмешательств в послеоперационном периоде получено 5 (7,9 %) осложнений (табл. 3).

Таблица 3
Структура послеоперационных осложнений

Осложнения	Группа больных (n = 63)	
	абс.	%
Ранняя спаечная кишечная непроходимость	1	1,6
Острая язва культи желудка с перфорацией	1	1,6
Послеоперационный панкреатит	2	3,1
Инфильтрат брюшной полости	1	1,6
Всего	5	7,9

Ранняя спаечная тонкокишечная непроходимость потребовала проведения релапаротомии на 3-и сутки, рассечения спаек. После резекции культи желудка по Ру, выполненной по поводу кровоточащей пептической язвы гастроэнтероанастомоза, на 7-е сутки возникла острая язва культи желудка с перфорацией. Больному выполнена релапаротомия, ререзекция культи желудка с формированием гастроэнтероанастомоза однорядным узловым швом «конец в конец» с хорошим результатом. После резекции желудка на высоте кровотечения у двух пациентов возник послеоперационный панкреатит, в одном случае на 7-е сутки выполнена релапаротомия по поводу панкреонекроза, ферментативного перитонита. Формирование толсто-толстокишечного анастомоза по поводу дивертикулярной болезни с перфорацией дивертикула сигмовидной кишки в одном случае осложнилось инфильтратом брюшной полости, проведена консервативная терапия. Осложнений, связанных с формированием кишечного анастомоза, не было.

В послеоперационном периоде умерло 4 (6,3 %) пациента. Причины смерти: двухсторонняя послеоперационная пневмония — 1 пациент, абдоминальный сепсис с полиорганной недостаточностью — 2 пациента, острая сердечно-сосудистая недостаточность — 1 пациент. Несостоятельности швов анастомоза не было.

ВЫВОДЫ

1. Применение однорядного шва с использованием современного шовного материала при формировании кишечных анастомозов в неотложной хирургии безопасно.

2. В подавляющем большинстве случаев оправданно использование непрерывного однорядного шва, в случае выраженного отека кишечной стенки целесообразен узловый однорядный шов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулаев Э.Г., Бабышин В.В. Применение однорядного шва в абдоминальной хирургии // Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии: Сб. науч. тр. — Владимир, 1999. — С. 13 — 16.

2. Будашеев В.П., Григорьев Е.Г., Лепехова С.А. Методы оптимизации кишечного анастомозирования в условиях экспериментального распространенного гнойного перитонита // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2006. — № 6 (52). — С. 139—146.
3. Егиев В.Н. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии. — М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2002. — 98 с.
4. Зубрицкий В.Ф., Осипов И.С., Левчук А.Л. Формирование энтеро-энтероанастомоза в условиях перитонита и повышенного внутрибрюшного давления // Вест. национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2010. — Т. 5, № 2. — С. 14—18.
5. Кирпатовский И.Д. Кишечный шов. — М.: Медицина, 1964. — 173 с.
6. Irvin T.T., Goliger J.C., Johnston D. A randomized prospective clinical trial of single-layer and two-layer inverting intestinal anastomoses // Br. J. Surg. — 1973. — Vol. 60. — P. 457—460.
7. Single- versus two-layer intestinal anastomosis: a meta-analysis of randomized controlled trials / S. Schikata, H. Yamagishi, Y. Taji [et al.] // BMC Surg. — 2006. — Vol. 6. — P. 1471—1476.
8. Single-layer continuous polypropylene intestinal anastomoses / E. Max, W.B. Sweeney, H.R. Bailey [et al.] // Am. J. Surg. — 1991. — Vol. 162, N 5. — P. 461—467.
9. Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis: a prospective randomized trial / J.M. Burch, R.J. Franciose, E.E. Moore [et al.] // Ann. Surg. — 2000. — Vol. 231, N 6. — P. 832—837.

Сведения об авторах

Мугатасимов Ильдар Габдулхайевич – врач-хирург МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» (654057, г. Новокузнецк, ул. Бардина, 28; тел.: 8 (3843) 69-73-81; e-mail: mugatasimov.ildar@yandex.ru)

А.В. Носков^{1,2}, В.В. Яновой¹

ПРЕВЕНТИВНАЯ НЕФРОПЕКСИЯ КАК ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЁННОГО НЕФРОПТОЗА

¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Благовещенск)

² ОГУЗ «Амурская областная детская клиническая больница» (Благовещенск)

В статье показана эффективность метода ультразвуковой доплерографии при определении гемодинамических критериев, определяющих тактику ведения пациентов с неосложнённым течением нефроптоза.

В план обследования включена ультразвуковая доплерография сосудов почек стоя и лёжа. Определялась степень нарушения гемодинамики в почечной артерии в ортостазе по сравнению с клиностазом.

Показанием к оперативному лечению неосложнённого нефроптоза явились нарушения гемодинамики в ортостазе более 30 % от клиностаза. Всем оперированным больным выполнялась лапароскопическая нефропексия. Кровоток в почечной артерии в послеоперационном периоде восстановился у всех оперированных больных с неосложнённым нефроптозом.

Данное исследование почечного кровотока демонстрирует объективное представление о степени изменения гемодинамики в патологически подвижной почке. Пациентам с неосложнённым течением нефроптоза и наличием нарушения гемодинамики в ортостазе более 30 % показано оперативное лечение для профилактики осложнений данного заболевания.

Ключевые слова: нефроптоз, ультразвуковая доплерография, нарушение кровообращения

PREVENTIVE NEPHROPEXY AS A PREVENTION OF COMPLICATED NEPHROPTOSIS

A.V. Noskov^{1,2}, V.V. Yanovoy¹

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk

² Amur Regional Children's Clinical Hospital, Blagoveshchensk

The article shows the efficiency of Doppler ultrasonography for the determination of hemodynamic criteria, which determine tactics of treatment of patients with uncomplicated nephroptosis.

Survey design included ultrasonic Doppler ultrasonography of kidneys' vessels in sitting and standing positions. The degree of disorder of hemodynamics in renal artery was determined in orthostasis in comparison with clinostasis. The indications for the operative treatment of uncomplicated nephroptosis were the disorders of hemodynamics in orthostasis more than 30 % in comparison with clinostasis. All operated patients had laparoscopic nephropexy. Blood flow in renal artery in postoperative period restored in all operated patients with uncomplicated nephroptosis.

The research of renal blood flow shows objective idea of the degree of change of hemodynamics in pathologically movable kidney. Patients with uncomplicated nephroptosis and disorders of hemodynamics in orthostasis more than 30 % need operative treatment for the prevention of the complications of the disease.

Key words: nephroptosis, Doppler ultrasonography, nephropexy

Хирургическое лечение нефроптоза остаётся одной из самых актуальных проблем в современной урологии. Это связано с широкой распространённостью заболевания, составляющего 6,2 % в популяции урологических больных и до 18,4 % в популяции больных с патологией почек, а также с высокой социальной значимостью заболевания. Анализ данных статистических исследований свидетельствует о том, что за последнее десятилетие количество больных с нефроптозом возросло почти в 3 раза. Основным методом лечения нефроптоза и его осложнений является оперативное вмешательство [1, 2, 5].

Отбор пациентов с патологически подвижной почкой для оперативного лечения является достаточно сложной клинической задачей, так как у врача зачастую нет чётких объективных достоверных диагностических критериев, позволяющих оценить степень имеющихся нарушений уро- и гемодинамики, возможность прогнозировать успех оперативного лечения. Традиционная классифика-

ция нефроптоза по степеням смещения почки не отражает тяжести этого заболевания. Гемодинамические нарушения могут быть значимыми при небольшой степени опущения почки, и наоборот, выраженное смещение почки вниз не сопровождается изменениями гемодинамики.

С внедрением в клиническую практику малоинвазивных эндовидеохирургических методик количество выполняемых операций при нефроптозе значительно возросло. Это связано с неоспоримыми их преимуществами перед традиционными операциями — малотравматичность, более благоприятное течение послеоперационного периода, короткий период реабилитации, косметический эффект, экономическая целесообразность и т. д. Важный результат щадящего типа оперативного вмешательства был достигнут [4, 6, 7]. Следующим моментом являлось изучение магистрального кровотока в сосудах почки и степень его нормализации после выполнения нефропексии как одного из ведущих этиологических звеньев, требующего

коррекции при нефроптозе [3]. К сожалению, на сегодняшний день нет четких гемодинамических критериев, которые определяют тактику ведения пациентов при неосложнённом нефроптозе.

МЕТОДИКА

В уроandroлогическом центре ОГУЗ «Амурская областная детская клиническая больница» с 2006 г. находились на обследовании и лечении 65 пациентов с диагнозом: нефроптоз справа II – III ст. Возраст пациентов – 15–45 лет. Женщин – 42, мужчин – 3. Для чистоты исследования отобраны 40 пациентов 15–35 лет без сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на гемодинамику в почке. Больные распределены на две группы. В первую вошли пациенты с неосложнённым нефроптозом – 20 человек, во вторую – с осложнённым нефроптозом (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, гематурия, выраженный болевой синдром, симптоматическая гипертензия) – 20 человек. В план обследования пациентов, помимо стандартных методов (УЗИ почек, экскреторная урография, клинико-лабораторные исследования), включено ультразвуковое доплерографическое исследование (УЗДГ) кровотока в среднем сегменте главной почечной артерии (наиболее изменённая часть почечной артерии при нефроптозе) стоя и лёжа. Исследование проводилось на УЗИ-аппарате Logic-9 одним специалистом. Особенностью обследования УЗДГ пациентов с данной патологией явилось исследование почечного кровотока в положении стоя, определение $V_{\max}$ (см/с), $V_{\min}$ (см/с), Ri , расчёт средней скорости кровотока $V_{\text{ср.}}$. После этого больной укладывался в горизонтальное положение и через 10 мин вновь определяли те же показатели. На момент исследования в обязательном порядке измеряли артериальное давление и по показаниям – рено-аортальный индекс, сердечный выброс. Степень нарушения гемодинамики в орт- и клиностазе рассчитывали по формуле:

$$X = V_{\text{ср. п/а ортостаз}} \times 100 \% / V_{\text{ср. п/а клиностаз}}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анализа полученных данных выявлено, что разница кровотока здоровой (левой) почки в ортостазе не превышала $V_{\text{ср.}}$ 10 % по сравнению с клиностазом. Степень нарушения гемодинамики у больных с осложнённым нефроптозом в 100 % случаев превышала $V_{\text{ср.}}$ 30 % в ортостазе по сравнению с клиностазом. У пациентов с неосложнённым течением нефроптоза скорость кровотока в почечной артерии в ортостазе варьировала от нормальных величин (кровоток стоя и лёжа не менялся) или увеличивалась до $42 \pm 4,8 \%$.

Всем больным с осложнённым течением нефроптоза выполнена лапароскопическая нефропексия полипропиленовым трансплантатом к поясничным мышцам (взрослые), лапароскопическая нефропексия (патент на изобретение № 2311151) Т-образным полипропиленовым

лоскутом к диафрагмальной поверхности париетальной брюшины (дети 15–18 лет). Пациентам с неосложнённым течением нефроптоза ($n = 8$), у которых степень нарушения гемодинамики в ортостазе превышала 30 %, предлагалась лапароскопическая коррекция патологически подвижной почки, при этом 5 больным выполнена лапароскопическая нефропексия, 3 от операции воздержались. Остальным 12 пациентам с неосложнённым нефроптозом, у которых степень нарушения гемодинамики в ортостазе не превышала 30 %, предложено динамическое наблюдение и консервативные методы лечения.

По данным контрольного ультразвукового и рентгенологического обследования, через 6 месяцев после операции у всех 28 пациентов оперированная почка находилась в пределах физиологической нормы как в положении лёжа, так и стоя. Экскурсия её составляла 2–4 см относительно диафрагмы. Признаков нарушения уродинамики, а также атак пиелонефрита не отмечено. Гемодинамические показатели в оперированной правой почке нормализовались у всех 8 больных с неосложнённым нефроптозом и у 13 пациентов с осложнённым течением нефроптоза и составили $V_{\text{ср.}} = 6,5 \pm 5 \%$ в ортостазе. Однако у 7 пациентов с осложнённым нефроптозом III степени болевой синдром полностью не купирован, но проявлялся только во время физической нагрузки, хотя почка располагалась в пределах физиологической нормы. У этой группы пациентов не произошло полной нормализации почечного кровотока, однако при этом его скоростные характеристики заметно улучшились, по сравнению с исходными, и составили $V_{\text{ср.}} = 26,3 \pm 4,5 \%$ в ортостазе. Это можно объяснить длительностью заболевания, что привело к возникновению в сосудах почки органических изменений.

ВЫВОДЫ

1. Внедрение в повседневную клиническую урологическую практику доплерографических методов исследования позволяет объективно оценить в динамике степень нарушения и восстановления гемодинамики в патологически подвижной почке как до, так и после оперативной коррекции.
2. Целесообразна более ранняя коррекция расположения почки, т.к. последующие органические изменения в почечной артерии и паренхиме почки могут привести, даже при улучшении кровотока в почке, к необратимым их изменениям.
3. Пациенты с симптоматическим нефроптозом и степенью нарушения гемодинамики в положении стоя до 30 % подлежат консервативному лечению, а более 30 % – оперативной малоинвазивной коррекции с целью профилактики осложнений данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б. Нефроптоз // В кн.: Оперативная урология. – Л.: Медицина, 1996. – С. 39–46.

2. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В. Допплерографические исследования в уронефрологии. — М.: Медицина, 2002. — С. 57—66.

3. Оношко В.Ф. Хирургическое лечение нефроптоза и реабилитация больных в отдалённом послеоперационном периоде: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Иркутск, 1992. — 24 с.

4. Устинов О.Г., Захматов Ю.М., Владимиров В.Г. Критерии оценки эндоскопических доступов // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 39—42.

5. Ширанов А.Б. Хирургический и эндохирургический способ лечения нефроптоза: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 2000. — С. 16.

6. Barber N.J., Thompson P.M. Nephroptosis and nephropexy — hung up on the past? // Eur. Urol. — 2004. — Vol. 46 (4). — P. 428—433.

7. Hubner W.A., Schramek P., Pfluger H. Laparoscopic nephropexy // J. Urol. (Baltimore). — 1994. — Vol. 152 (4). — P. 1184—1187.

Сведения об авторах

Носков Андрей Васильевич — аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом реанимации и анестезиологии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, врач-уролог уроандрологического центра ОГУЗ «Амурская областная детская клиническая больница» (675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 108; тел.: 8 (4162) 49-10-98; e-mail: noskovav71@mail.ru)

Яновой Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ, главный внештатный хирург Дальневосточного федерального округа

О.С. Олифирова¹, С.В. Кналян¹, Т.Е. Тальченкова², Н.Н.Трынов¹

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Благовещенск)² ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск)

Проведено исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА) галектина-3 (human Galectin-3 ELISA Bender MedSystems) в качестве онкомаркера в сыворотке крови и смывах из узловых образований щитовидной железы при РЩЖ (18) и доброкачественных заболеваниях щитовидной железы (26) в предоперационном периоде. Галектин-3 был обнаружен у всех больных с РЩЖ. Средние уровни содержания галектина-3 у больных с РЩЖ в сыворотке крови ($0,72 \pm 0,1$ нг/мл) и смывах из узловых образований ЩЖ ($2,86 \pm 0,9$ нг/мл) достоверно превышали аналогичные показатели при доброкачественных заболеваниях ЩЖ ($0,42 \pm 0,1$ и $0,83 \pm 0,2$ нг/мл соответственно). Полученные данные позволяют предположить возможность определения галектина-3 в качестве дополнительного параметра для комплексной дифференциальной диагностики высококодифференцированного РЩЖ методом ИФА.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, галектин-3, иммуноферментный анализ

NEW POSSIBILITIES IN PREOPERATIVE DIAGNOSIS OF NODULAR THYROID DISEASES

O.S. Olifirova¹, S.V. Knalyan¹, T.E. Talchenkova², N.N. Trynov¹¹ Amur State Medical Academy, Blagoveschensk² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveschensk

Galectin-3 (human Galectin-3 ELISA Bender MedSystems) was researched by the method of immune-enzyme analysis as an oncomarker in blood serum and swabs of thyroid nodules of the patients with cancer (18) and non-cancerous diseases of thyroid gland (26) in the preoperative period. All the patients with thyroid cancer had galectin-3. Average levels of galectin-3 in patients with thyroid cancer in blood serum ($0,72 \pm 0,1$ ng/ml) and swabs from the thyroid nodules ($2,86 \pm 0,9$ ng/ml) were significantly higher than similar indices at non-cancerous diseases ($0,42 \pm 0,19$ and $0,83 \pm 0,2$ ng/ml respectively). Obtained results allow to suppose the possibility of determination of galectin-3 as an additional parameter for the complex differential diagnosis of a highly differentiated thyroid cancer by the method of immune-enzyme analysis.

Key words: thyroid cancer, galectin-3, immune-enzyme analysis

ВВЕДЕНИЕ

В связи со значительной распространенностью узловой патологии щитовидной железы (ЩЖ) как в мире, так и в РФ, возросло число операций на этом органе [3]. Их следствием является послеоперационный гипотиреоз, вызывающий каскад метаболических нарушений в организме. В настоящее время показания к оперативному лечению ограничены и достаточно ясно сформулированы. Однако существуют трудности в определении онкологических показаний. Основным диагностическим критерием в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных заболеваний является тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) с цитологическим исследованием. Как справедливо замечают А.Ф. Романчишен с соавт. [3], этот метод имеет свой предел точности и его нельзя абсолютизировать. Точность ТАПБ зависит от субъективных причин (профессионального опыта врачей, выполняющих исследование) и объективных факторов (невозможность дифференцировать фолликулярный рак и фолликулярную аденому на основании цитологических данных, многоузловой характер поражения, малые размеры узлов). Значительные трудности вызывает дифференциальная диагностика узловых образований

небольшого размера при ранних стадиях заболевания, соответствующих T₁ – T₂ рака ЩЖ (UICC/AJCC, 6-я ред., 2002) [6]. Поэтому поиск новых методов диагностики этой патологии продолжает оставаться актуальным. Благодаря значительному прогрессу в лабораторной диагностике последних лет, появились новые возможности в комплексном выявлении злокачественных заболеваний за счет определения серологических опухолеассоциированных маркеров [2].

К сожалению, для дифференциальной диагностики высококодифференцированного рака ЩЖ (РЩЖ) пока не предложены высокоспецифичные серологические онкомаркеры, а применяемые (тиреоглобулин, раковый эмбриональный антиген) не нашли широкого применения из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Тиреоглобулин — гликопротеин и основной компонент коллоида фолликулов ЩЖ. Он используется для мониторинга адекватности оперативного лечения РЩЖ в послеоперационном периоде [14], хотя некоторые авторы указывают на возможность повышения его содержания при злокачественных опухолях ЩЖ [5, 8].

Наше внимание привлек галектин-3 как возможный маркер РЩЖ, на основании ряда наблю-

дений разных исследователей [4, 7, 10, 12, 13]. Галектин-3 — это β -галактозид-связывающий белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству галектинов. Экспрессия галектина-3 изменяется при неопластической трансформации: повышение наблюдается при РЩЖ, но может снижаться при других типах злокачественных новообразований [4, 7]. Установлено, что галектин-3 действует как внеклеточно, так и внутриклеточно [11, 13]. Большинство публикаций посвящено иммуноцитохимическому и иммуногистохимическому исследованию галектина-3 при заболеваниях ЩЖ [4, 9, 11]. Несмотря на некоторые противоречия в оценке, отмечена эффективность определения экспрессии галектина-3 при карциномах ЩЖ [4, 7, 11, 13]. Вместе с тем авторы указывают, что галектин-3 не является единственным высокоспецифичным маркером при иммуноцитохимическом и иммуногистохимическом исследованиях, но может использоваться как дополнительное средство в комплексной диагностике РЩЖ или в сочетании с другими онкомаркерами [4, 7].

Перспективным направлением явилось совместное исследование экспрессии галектина-3 методом проточной флуориметрии и мутации гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в пунктате из узла ЩЖ, полученном при ТАПБ [1]. Авторами отмечена высокая специфичность и точность предложенного метода в дооперационной диагностике высокодифференцированного РЩЖ [1]. Однако более широкое внедрение вышеуказанных методов пока ограничено их стоимостью и сложностью выполнения. Благодаря совершенствованию современных методов проведения иммуноферментного анализа и созданию новых наборов реагентов для определения молекулярных маркеров, появилась возможность развивать дифференциальную диагностику злокачественных новообразований в этом направлении, тем более, что серологические исследования, касающиеся галектина-3, немногочисленны [2]. В связи с этим научно-практический интерес представляет изучение диагностической значимости определения серологического маркера галектина-3 при онкопатологии ЩЖ методом ИФА как более простого и менее дорогостоящего метода, а также возможность сравнения полученных результатов с другим маркером тиреоидной патологии — тиреоглобулином.

Целью исследования явилось оценить возможность определения галектина-3 методом ИФА для дифференциальной диагностики доброкачественных узловых заболеваний ЩЖ и высокодифференцированного РЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов обследования 44 больных с заболеваниями ЩЖ, получавших лечение в хирургическом отделении Амурской областной клинической больницы — клинической базе Амурской государственной медицинской академии — в 2010–2011 гг. Из них 43 (97,7 %) женщины и 1 (2,3 %) мужчина. Средний возраст — $51,5 \pm 2,1$ лет.

В комплекс диагностических методов входили исследование гормонов ЩЖ, тиреоглобулина, УЗИ ЩЖ, цветное доплеровское картирование (ЦДК) ЩЖ, ТАПБ под контролем УЗИ, сканирование ЩЖ при тиреотоксикозе, послеоперационное гистологическое исследование ЩЖ. В предоперационном периоде проведено исследование галектина-3 в сыворотке периферической крови и смыве аспирата из пункционной иглы (21G), полученного при ТАПБ узловых образований ЩЖ. Аналогичным образом определяли содержание тиреоглобулина. После выполнения ТАПБ аспират наносили на предметное стекло и направляли для цитологического исследования. Пункционную иглу промывали двукратно 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Полученный смыв аспирата использовали для исследования онкомаркеров методом иммуноферментного анализа с использованием автоматизированного анализатора «Multicon EX» (Финляндия). Галектин-3 исследовали с помощью иммуноферментного набора для количественного определения человеческого галектина-3 (human Galectin-3 ELISA) фирмы Bender MedSystems (Австрия), предназначенного для исследовательских целей. Уровни галектина-3 в сыворотке крови, установленные фирмой-производителем, составляли 0,62–6,25 нг/мл, со средним уровнем 2,33 нг/мл.

Для определения тиреоглобулина применяли набор реагентов ТироидИФА-ТТГ-1 «Алкор Био» (Санкт-Петербург, Россия) с рекомендуемым нормальным уровнем тиреоглобулина до 55 нг/мл.

Всем больным были выполнены операции по поводу заболеваний ЩЖ. Показаниями к операции явились РЩЖ (9), фолликулярная опухоль (17), компрессия органов шеи (13), неэффективность консервативной терапии тиреотоксикоза (5). Соотношение дооперационного цитологического и послеоперационного гистологического диагнозов указано в таблице 1.

Из общего числа больных у 18 (40,9 %) был морфологически верифицирован РЩЖ, коллоидный зоб — у 14 (31,8 %), фолликулярные аденомы — у 11 (25 %), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — у 1 больного (2,3 %).

Согласно классификации pTNM (UICC/AJCC, 6-я ред., 2002) [6], больные РЩЖ (18) распределились следующим образом: $T_1N_0M_0$ — 12 (66,6 %), $T_2N_0M_0$ — 3 (16,7 %), $T_3N_0M_0$ — 3 (16,7 %). Наибольший диаметр опухолей ЩЖ составлял от 0,5 см до 10 см, а в среднем — $2,7 \pm 0,7$ см.

Для анализа полученных результатов были выделены две клинические группы больных. В 1-ю группу вошли 18 больных с РЩЖ, во 2-ю группу — 26 больных с доброкачественными заболеваниями щитовидной железы (ДЗЩЖ). Такое разделение обусловлено тем, что в хирургической практике принципиальным является выявление РЩЖ как абсолютного показания к операции, в то время как при ДЗЩЖ оперативное лечение выполняется по ограниченному показанию. Характеристика больных по полу, возрасту, функции и объему ЩЖ представлена в таблице 2.

Таблица 1

Результаты до и послеоперационной морфологической диагностики

Предоперационное цитологическое заключение	Кол-во	Послеоперационное гистологическое заключение	Кол-во
РЩЖ	9	РЩЖ	8
		Фолликулярная аденома ЩЖ	1
Фолликулярная опухоль ЩЖ	17	Папиллярный РЩЖ	6
		Фолликулярный РЩЖ	2
		Фолликулярная аденома	8
		Коллоидный зоб	1
Коллоидный зоб	18	РЩЖ	2
		Фолликулярная аденома	2
		Коллоидный зоб	13
		Аутоиммунный тиреоидит	1
Всего	44	Всего:	
		РЩЖ	18
		Аденома ЩЖ	11
		Коллоидный зоб	14
		Аутоиммунный тиреоидит	1

Таблица 2

Характеристика больных в клинических группах

Показатели	Группа 1 (РЩЖ) (n = 18)	Группа 2 (ДЗЩЖ) (n = 26)	p
Количество мужчин	1	0	> 0,5
Количество женщин	17	26	> 0,5
Средний возраст (годы)	49,8 ± 2,7	52,7 ± 2,9	> 0,5
Эутиреоз (кол-во)	16	20	> 0,5
Тиреотоксикоз (кол-во)	1	4	> 0,5
Гипотиреоз (кол-во)	1	2	> 0,5
Объем ЩЖ (см ³)	31,1 ± 6,9	55,1 ± 14,3	> 0,5

Примечание: ДЗЩЖ – доброкачественные заболевания щитовидной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы; ЩЖ – щитовидная железа.

Больные обеих групп сопоставимы по полу, возрасту, функции щитовидной железы. В среднем объем ЩЖ у больных 1-й группы составил $31,1 \pm 6,9$ см³, а у 2-й группы – $55,1 \pm 14,3$ см³ ($p > 0,5$).

Математическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Степень отличий считали значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Галектин-3 был обнаружен в сыворотке крови и смывах из узловых образований у всех больных 1-й группы, которым был верифицирован РЩЖ. Во 2-й группе больных с ДЗЩЖ содержание галектина-3 также было установлено, но в меньшем числе наблюдений (в сыворотке – 69,2 %, в смывах – 76,9 %). У 7 (26,9 %) больных 2-й группы с ДЗЩЖ

не обнаружено галектина-3 в сыворотке крови и смывах из узловых образований. Значения галектина-3 сыворотки крови находились в диапазоне 0,1 – 0,9 нг/мл в 100 % наблюдений в 1-й группе и в 69,2 % случаев – во 2-й группе. В среднем уровень галектина-3 сыворотки крови был значимо выше у больных с РЩЖ ($0,72 \pm 0,1$ нг/мл), чем у больных с ДЗЩЖ ($0,42 \pm 0,1$ нг/мл), хотя и не превышал установленных фирмой-производителем нормальных показателей. Уровни галектина-3 в клинических группах указаны в таблице 3.

Средний уровень галектина-3 в смывах из узловых образований при РЩЖ (1-я группа) был значимо выше и составил $2,86 \pm 0,9$ нг/мл по сравнению со 2-й группой ($0,83 \pm 0,2$ нг/мл). Значения галектина-3 у больных с РЩЖ находились в диапазоне 0,8 – 13,9 нг/мл. Из них в диапазоне 0,1 – 1 нг/мл – 33,3 % (6) наблюдений; 1,1 – 2 нг/мл – 38,9 % (7); свыше 2 нг/мл – 27,8 % (5). Уровни галектина-3 в смывах при ДЗЩЖ были в диапазоне 0 – 4,4 нг/мл: 0,1 – 1 нг/мл – 50 % (13) наблюдений; 1,1 – 2 нг/мл – 19,2 % (5); свыше 2 нг/мл – 3,8 % (1).

Анализ полученных результатов показал, что содержание галектина-3 у больных обеих групп оказалось выше в смывах, полученных при пункции узловых образований, чем в сыворотке крови. Установлено, что уровень галектина-3 был значимо большим в смывах из злокачественных опухолей ($2,86 \pm 0,9$ нг/мл), чем в смывах из доброкачественных узловых образований ЩЖ ($0,83 \pm 0,2$ нг/мл). Очевидно, это обусловлено локализацией галектина в цитоплазме, ядре, поверхности тиреоидных клеток, межклеточном матриксе [11, 13]. Полученные данные согласуются с информацией, что продукция галектина-3 возрастает при неопластических процессах в ЩЖ [7, 13].

Уровни галектина-3 в клинических группах

Группа	Число больных	Уровень галектина-3, нг/мл		
		Диапазон	Средний, $M \pm m$	p
1-я группа (РЩЖ)	18	Сыворотка 0,7–0,8	$0,72 \pm 0,1$	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,05$
		Смыв 0,8–13,9	$2,86 \pm 0,9$	
2-я группа (ДЗЩЖ)	26	Сыворотка 0–0,8	$0,42 \pm 0,1$	
		Смыв 0–4,4	$0,83 \pm 0,2$	

Примечание: p_1 – значимость различий между средним уровнем галектина-3 в сыворотке и смыве в 1-й группе; p_2 – значимость различий между средним уровнем галектина-3 в сыворотке и смыве во 2-й группе; p_3 – значимость различий между средним уровнем галектина-3 в сыворотке в 1-й и 2-й группах; p_4 – значимость различий между средним уровнем галектина-3 в смыве в 1-й и 2-й группах; ДЗЩЖ – доброкачественные заболевания щитовидной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы.

Исследование тиреоглобулина в сыворотке крови этих же больных показало, что уровень его содержания находился в диапазоне $2,1 - 407$ нг/мл у больных 1-й группы и $3,7 - 397,5$ нг/мл – у больных 2-й группы. Средний уровень тиреоглобулина превышал установленную норму (до 55 нг/мл) у больных обеих групп. Значимых различий в средних значениях тиреоглобулина в сыворотке крови у больных с РЩЖ ($116,3 \pm 36,0$ нг/мл) и больных с ДЗЩЖ ($181 \pm 26,4$ нг/мл) не установлено. Тем не менее, уровень тиреоглобулина в смывах из злокачественных новообразований ($351,8 \pm 17,8$ нг/мл) был значительно выше ($p < 0,01$), чем из доброкачественных узлов ЩЖ ($169 \pm 26,9$ нг/мл). Причем содержание тиреоглобулина у больных с РЩЖ в смывах было достоверно больше, чем в сыворотке крови больных этой же группы. Этот факт объясняется тем, что тиреоглобулин является основным компонентом коллоида фолликулов ЩЖ, а также подтверждает информацию об усиленной секреции тиреоглобулина клетками неопластической ткани при дифференцированном РЩЖ [8].

Корреляционной зависимости между уровнем содержания галектина-3 и тиреоглобулина в сыворотке и смывах из узловых образований не обнаружено.

Целенаправленно проведено изучение результатов у больных с предоперационным заключением «фолликулярная опухоль». Понятие «фолликулярная опухоль» ЩЖ относится к категории неопределенных цитологических диагнозов, когда на основании цитологических данных невозможна дифференциальная диагностика РЩЖ и фолликулярной аденомы ЩЖ. Хирургический аспект проблемы состоит в том, что из-за неопределенности доброкачественного или злокачественного характера «фолликулярной опухоли» возникают трудности в выборе адекватного объема оперативного вмешательства. Проведен анализ результатов исследования галектина-3 и тиреоглобулина у больных (17), оперированных по поводу «фолликулярной опухоли» ЩЖ. После операции у 7 из них был верифицирован РЩЖ, а у 10 – ДЗЩЖ (табл. 1). Оказалось, что содержание галектина-3 у больных РЩЖ в сыворотке крови ($0,78 \pm 0,03$ нг/мл) и смывах из узловых образований ($4,6 \pm 2,1$ нг/мл) пре-

вышало аналогичные показатели больных ДЗЩЖ ($0,31 \pm 0,1$ и $0,65 \pm 0,1$ нг/мл соответственно). Причем средний уровень галектина-3 в смывах из злокачественных узловых образований был выше, чем в сыворотке крови этих же больных. Полученные результаты исследования позволяют предполагать возможность использования метода ИФА с определением галектина-3 в качестве дополнительного параметра для комплексной дифференциальной диагностики у больных с неопределенным цитологическим диагнозом «фолликулярная опухоль» ЩЖ.

Обращает внимание, что средний уровень тиреоглобулина в смывах из злокачественных узловых образований составлял $366 \pm 32,9$ нг/мл, тогда как при ДЗЩЖ он был значительно меньше ($268 \pm 38,3$ нг/мл). Эти данные представляют интерес, но пока недостаточны для разработки клинко-диагностической концепции определения уровня содержания тиреоглобулина из узловых образований ЩЖ в качестве онкомаркера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования выявили различия в количественном содержании галектина-3 у больных с РЩЖ и ДЗЩЖ. Галектин-3 был обнаружен в сыворотке крови и смывах из узловых образований ЩЖ во всех случаях РЩЖ, тогда как при ДЗЩЖ – в 69,2 % и 76,9 % соответственно. Установлено, что средние значения галектина-3 в сыворотке крови и смывах из узловых образований ЩЖ у больных с РЩЖ были достоверно выше, чем у больных с ДЗЩЖ. Причем уровень галектина-3 в смывах из злокачественных опухолей ЩЖ превышал его содержание в сыворотке крови этих же больных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования методом ИФА галектина-3 в качестве онкомаркера для уточняющей диагностики и мониторинга на этапах лечения РЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комбинированный анализ выявления мутации гена Braf и экспрессии галектина-3 в дооперационной диагностике рака щитовидной железы / Д.Ю. Семенов, М.И. Зарайский, Л.Е. Колоскова [и

др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — № 2. — С. 49–56.

2. Молекулярные маркеры опухолей / Н.Е. Кушлинский, Е.С. Герштейн, Л.К. Овчинникова, М.А. Дигаева // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2009. — Т. 148, № 8. — С. 199–208.

3. Новые возможности пункционной биопсии в диагностике рака щитовидной железы и гиперпаратиреоза / А.Ф. Романчишен, А.В. Гостимский, И.В. Зайцева, Е.В. Липская // Современные аспекты хирургической эндокринологии: Матер. XIX Рос. симп. — Челябинск, 2010. — С. 306–308.

4. Определение экспрессии галектина-3 в ткани фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е.А. Коган, Н.А. Петунина, Т.В. Чернышова, Д.В. Лукьянченко // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7, № 1. — С. 45–49.

5. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.

6. Рак щитовидной железы: Современные подходы к лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева, В.А. Саенко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 448 с.

7. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы / Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, И.А. Абесадзе, П.В. Юшков [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 22–26.

8. Скударнова Н.М., Соболева Н.В., Мычка Н.В. Гормоны щитовидной железы. — Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. — 32 с.

9. Beesley M.F., McLaren K.M. Cytokeratin 19 and galectin-3 Immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules // Histopathol. — 2002. — Vol. 41, N 3. — P. 236–243.

10. Belfiore A. The use of fine needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid disease // Thyroid International. — 2002. — N 2. — P. 4–15.

11. Characterization of thyroid «follicular neoplasms» in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application / E. Saggiorato, R. De Pompa, M. Volante, S. Cappia [et al.] // Endocr. Relat. Cancer. — 2005. — Vol. 12 (2). — P. 305–317.

12. Galectin-3 and CD44v6 isoforms in the pre-operative evaluation of thyroid nodules / A. Gasbarri, M.P. Martegani [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, N 11. — P. 3494–3502.

13. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study / A. Bartolazzi, F. Orlandi, E. Saggiorato, M. Volante [et al.] // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9, N 6. — P. 508–510.

14. Spencer A.C. Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы // Thyroid International (на русском языке). — 2003. — N 4. — P. 1–15.

Сведения об авторах

Олифирова Ольга Степановна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43; e-mail: olif.oc@mail.ru)

Княлян Софья Владимировна – аспирант кафедры хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43)

Тальченкова Татьяна Евгеньевна – заведующая лабораторией «Центра планирования семьи» ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (675000, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26; тел.: 8 (4162) 42-96-13)

Трынов Николай Николаевич – аспирант кафедры хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43)

О.С. Олифирова ¹, В.В. Алексеевна ¹, А.А. Лебедь ¹, А.А. Брегадзе ², В.А. Фигурнов ¹

НЕКОТОРЫЕ СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Благовещенск)

² ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск)

Проведен анализ лечения трех групп больных с гнойной хирургической инфекцией (ГХИ). У 1-й группы больных (15) с обширными гнойно-некротическими ранами применяли гидрохирургический метод (аппарат Versajet), что позволило в короткие сроки подготовить раневую поверхность к аутодермопластике или достичь самостоятельной эпителизации. Больным 2-й группы (64) с наиболее распространенными формами ГХИ в местном лечении использовали электроактивированные водные растворы (анолит, католит). Их применение способствовало гладкому течению раневого процесса и сокращению сроков лечения. В 3-й группе больных (16) с обширными длительно существующими ранами в фазу регенерации местно применяли гетерогенный фибрин. Отмечена активация грануляционного процесса, а также островковой и краевой эпителизации.

Ключевые слова: гнойная хирургическая инфекция, гидрохирургический метод, электроактивированные растворы, фибрин

SOME METHODS OF OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PURULENT SURGICAL INFECTION

O.S. Olifirova ¹, V.V. Alekseevna ¹, A.A. Lebed ¹, A.A. Bregadze ², V.A. Figurnov ¹

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveschensk

Treatment of 3 groups of patients with purulent surgical infection was analyzed. In the first group of patients (15) with extensive purulent necrotic wounds hydro-surgical method (Versajet) was used, that allowed to prepare the wound for autoplasty or to achieve self-epithelization. In the second group of patients (64) with the most common forms of purulent surgical infection at the local treatment electroactivated water solutions (anolyte, catholyte) were used. Their application promoted smooth course of wound process and decrease of terms of treatment. In the third group of patients (16) with vast traumatic area existing during the long time in the regeneration phase heterogeneous fibrin was locally applied. Activation of granulation process and of islet and marginal epithelialization was marked.

Key words: purulent surgical infection, hydro-surgical method, electroactivated solutions, fibrin

ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-воспалительные заболевания до настоящего времени остаются одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их распространенностью, тенденцией к хроническому течению и недостаточной эффективностью традиционных методов лечения [8, 9]. Неправильно выбранная хирургическая тактика, отсутствие комплексного подхода неблагоприятно влияют на течение и исход заболевания. Поэтому совершенствование методов лечения гнойных ран, учитывающих динамику раневого процесса, представляет актуальную проблему хирургической инфекции. Важным этапом комплексного лечения гнойной хирургической инфекции в фазу воспаления является быстрое и эффективное очищение раневой поверхности. К числу современных технологий в достижении этого относится гидрохирургический метод с помощью аппарата Versajet. Первый опыт его использования показал большие возможности в выполнении селективной некрэктомии с крове- и тканесберегающим эффектом [4]. Кроме того, для решения этой же задачи разрабатываются и применяются различные средства для местного лечения, обладающие антимикробным и некротическим действием. Однако в последние годы отмечается усиление вирулентности и возрастающая резистентность микрофлоры к большинству общепринятых антимикробных пре-

паратов [5]. В связи с этим заслуживает внимания применение электроактивированных водных растворов, обладающих одновременно антисептическим, противовоспалительным, противоотечным, дезинтоксикационным, репаративным эффектами [2, 3, 7].

Особую проблему представляют длительно существующие раны, заживление которых нарушено из-за недостаточности репаративных процессов, обусловленных гипопроотеинемией, локальным нарушением кровоснабжения, стойкой инфекцией и воспалением [6, 8]. Они с трудом поддаются лечению, а аутодермопластика не всегда сопровождается положительным результатом. Учитывая важную роль фибрина и коллагенообразования в репаративных процессах [1, 9], представляет интерес изучение возможностей применения препаратов фибрина у этой группы больных.

Цель исследования: оптимизировать лечение больных с гнойной хирургической инфекцией за счет дифференцированного подхода путем применения гидрохирургического метода с использованием аппарата Versajet, электроактивированных водных растворов и гетерогенного фибрина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 77 больных в возрасте 17 — 68 лет, из них 42 мужчины и 35 женщин.

В лечении больных гнойной хирургической инфекцией (ГХИ) осуществляли дифференцированный подход с учетом фаз течения раневого процесса, размеров раневой поверхности, тяжести состояния больных и характера сопутствующей патологии. В первую фазу раневого процесса с целью очищения от гнойно-некротических тканей применяли гидрохирургический метод обработки ран у 15 больных, а у 46 больных — перевязки с раствором анолита. В фазу регенерации в местном лечении использовали раствор католита у 46 больных, а также гетерогенный фибрин — у 16 больных. В зависимости от фазы течения раневого процесса и применяемого метода условно были выделены три группы больных.

В 1-ю группу вошли 15 больных с обширными гнойно-некротическими ранами разного генеза (средняя площадь раны — $162,1 \pm 1,3 \text{ см}^2$), из них у 10 был сахарный диабет. Им в первую фазу раневого процесса применяли гидрохирургический метод с помощью аппарата Versajet для очищения раневой поверхности. Показанием к его использованию явились неэффективность общепринятых методов местного лечения гнойных ран, обширная раневая поверхность, наличие некротических тканей и фибрина, отсутствие грануляций и самостоятельной эпителизации.

Во 2-ю группу были включены 46 больных с наиболее распространенными формами ГХИ мягких тканей. Абсцессы мягких тканей были отмечены у 6 больных, панариций — у 3, острый гнойный мастит — у 3, флегмоны — у 16, карбункул — у 7, рожистое воспаление — у 4, инфицированные язвы нижних конечностей — у 4, парапроктит — у 3 больных. Больным 2-й группы вместо традиционно используемых антисептиков в местном лечении применяли нейтральный анолит ($\text{pH} = 7,3$) в первую фазу и нейтральный католит ($\text{pH} = 8,6$) — во вторую фазу раневого процесса. Электроактивированные водные растворы получали в установке СТЭЛ из питьевой воды. Перевязки с раствором анолита, обладающим антисептическим и противовоспалительным действием, проводили до полного очищения раны от гнойно-некротических тканей, после чего использовали раствор католита для стимуляции репаративных процессов.

3-ю группу составили 16 больных с обширными длительно существующими ранами (средняя площадь раны — $136,3 \pm 1,6 \text{ см}^2$). Этим пациентам в фазу регенерации местно применяли гетерогенный фибрин (ГФ). Показанием к его применению были неэффективность общепринятого местного лечения в достижении самостоятельной эпителизации, аутолиз кожных трансплантатов, дефицит донорских ресурсов в связи с предшествующими заборами кожи, остаточные раны после аутодермопластики. Порошок ГФ (патент № 201619) наносили слоем 2–3 мм на гранулирующую поверхность при микробной обсеменности не более 10^{3-4} м.т. на 1 см^2 . Смену повязок выполняли через 1–2 дня.

Для оценки эффективности предложенных методов лечения ГХИ использовали клинический, планиметрический, бактериологический, цитологический методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов внедрения гидрохирургического метода (аппарат Versajet) показал его эффективность в подготовке к аутодермопластике 1-й группы больных (15) с обширными гнойно-некротическими ранами. По сравнению с часто применяемой для этой цели хирургической обработкой раневой поверхности дерматомом, аппарат Versajet позволяет выполнять щадящую селективную некрэктомию, сохраняя жизнеспособные ткани и избегая кровотечения. У 4 больных раны были очищены от гнойно-некротических тканей за одну процедуру, у 8 больных — за 2–3 и у 3 больных — 4–5 процедур. За счет полноценного удаления некротических тканей было отмечено значимое уменьшение бактериальной обсеменности ран. У них же наблюдалось раннее появление грануляций и краевой эпителизации по сравнению с группой больных, которым проводили традиционное лечение. Положительная динамика течения раневого процесса в результате применения гидрохирургического метода позволила в среднем на $11,9 \pm 1,4$ дня сократить сроки предоперационной подготовки для выполнения аутодермопластики свободным расщепленным кожным лоскутом. Благоприятными факторами, способствующими репарации, явились снижение кровопотери, гипопроотеинемии, интоксикации за счет резорбции продуктов некроза. Полноценное приживание расщепленных кожных аутоотрансплантатов было достигнуто у 10 больных. У 5 больных стимулирование спонтанной эпителизации при ожогах II–IIIa ст. способствовало самостоятельному заживлению ран под гидрогелевыми раневыми покрытиями (Hidrosoll, Suprosolub). Однако следует отметить, что применение гидрохирургического метода ограничено из-за высокой стоимости аппарата Versajet и его комплектующих.

У больных 2-й группы (64) с наиболее распространенными формами ГХИ мягких тканей вместо традиционно используемых препаратов (0,1–0,5% раствор хлоргексидина; 0,02% раствор фурацилина; 0,5% раствор диоксида) применяли электроактивированные растворы (нейтральный анолит и нейтральный католит). В результате применения раствора анолита отмечено сокращение сроков очищения ран ($3,4 \pm 0,3$ дня) по сравнению с теми, в лечении которых использовались традиционные антисептики ($6,5 \pm 0,6$ дня). При этом наблюдалось снижение микробной обсеменности с 10^7 м.т. до 10^4 м.т. на 1 см^2 раневой поверхности. Применение раствора католита сразу же после очищения раневой поверхности способствовало активному течению репаративных процессов. В частности, появление грануляций наблюдалось на $4,4 \pm 0,4$ день, а эпителизации — на $6,8 \pm 0,5$ день, тогда как у больных, получавших традиционное лечение, аналогичные показатели составили $8,3 \pm 0,2$ и $12,6 \pm 0,6$ дня соответственно. Каких-либо неприятных ощущений и аллергических реакций, связанных с применением электроактивированных водных растворов, больные не испытывали.

По нашим расчетам стоимость местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей

электроактивированными водными растворами обходится в 25 раз дешевле на одного больного, чем использование традиционно применяемых препаратов.

У больных 3-й группы (16) с длительно существующими ранами в качестве компонента комплексного лечения использовали ГФ в фазу регенерации. Для самостоятельной эпителизации ГФ был применен у 7 больных, для подготовки к аутодермопластике — у 6, лечения остаточных ран после аутодермопластики — у 3 больных. Каких-либо неприятных ощущений, связанных с использованием ГФ, больные не испытывали. Температура тела не повышалась. В клинических анализах крови воспалительных изменений не отмечено. После использования ГФ у больных наблюдалась более активная краевая и островковая эпителизация ран, чем у пациентов, получавших традиционное лечение (левомиколь). К 7–9-м суткам применения ГФ у всех больных был отмечен регенераторный тип цитогерма, что сопровождалось снижением количества нейтрофилов и ростом числа зрелых фибробластов. Сроки самостоятельной эпителизации у 7 больных, которым был применен ГФ, составили $17,2 \pm 2,2$ дня, а при традиционном лечении — $28,7 \pm 1,7$ дня. Применение ГФ у 6 больных позволило сократить раневую поверхность на 31,3 % и за счет этого уменьшить размеры кожного трансплантата для аутодермопластики. У 3 больных ГФ был успешно использован для эпителизации остаточных ран после аутодермопластики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференцированный подход с учетом фаз течения раневого процесса, размеров раневой поверхности, тяжести состояния больных и характера сопутствующей патологии позволяет оптимизировать оказание помощи больным с ГХИ. Выполнение селективной некрэктомии с крове- и тканесберегающим эффектом с использованием аппарата Versajet позволяет эффективно в короткие сроки подготовить раневую поверхность к аутодермопластике или достичь самостоятельной эпителизации у больных с обширными гнойно-некротическими ранами.

Учитывая адаптацию патогенной флоры ко многим антимикробным препаратам, представляется целесообразным использование электроактивированных водных растворов в местном лечении наиболее распространенных форм ГХИ мягких тканей. Применение раствора анолита способствует более быстрому очищению раневой поверхности, а раство-

ра католита — появлению грануляций и краевой эпителизации ран, что сокращает сроки лечения ГХИ.

Гетерогенный фибрин в местном лечении длительно существующих обширных ран способствует активации грануляционного процесса, стимулирует появление островковой и краевой эпителизации. Опыт его применения в фазе регенерации показал перспективность дальнейшего клинического внедрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Восстановление соединительной ткани в результате трансплантации на раны экспериментальных животных дермального эквивалента на основе фибрина / Н.М. Юдинцева, Н.М. Плескач, Л.В. Смагина [и др.] // Цитология. — 2010. — № 9. — С. 724–728.
2. Гридин А.А. Применение электроактивированных водных растворов лечения больных с гнойными ранами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2005. — 15 с.
3. Девятков В.А. Применение в хирургии электрохимически активированных водных растворов и лекарственных средств на их основе // Врач. — 2000. — № 5. — С. 30–31.
4. Доронина Л.П., Митиш В.А., Галстян Г.Р. Использование гидрохирургической системы Versajet у больных с синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет. — 2010. — № 3. — С. 121–126.
5. Заривчацкий М.Ф. Гнойные раны мягких тканей. — Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава, 2008. — 304 с.
6. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения / А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков, М.Г. Лагвилава, А.А. Алексеев // Комбустиология. — 2010. — № 40. — Режим доступа: <http://www.burn.ru/all/number/show/?id=4207>.
7. Приб А.Н. Лечение нагноившихся случайных ран активированной электрохимическим методом водой-анолитом в амбулаторных условиях // Травматология и ортопедия России. — 2000. — № 2–3. — С. 11–14.
8. Светухин А.М. Избранный курс лекций по гнойной хирургии. — М.: Миклош, 2010. — С. 172–183.
9. Современные возможности комплексного лечения гнойных ран / Ю.Л. Шевченко, Д.М. Стойко, А.Л. Рябов, В.В. Кулабухов // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. — 2009. — № 2. — С. 9–12.

Сведения об авторах

Олифирова Ольга Степановна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43; e-mail: olif.oc@mail.ru)

Алексеев Виктор Викторович — аспирант кафедры хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43)

Лебедь Алексей Александрович — аспирант кафедры хирургических болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43)

Брегадзе Андрей Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением термических поражений ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (675000, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26; тел.: 8 (4162) 42-92-78)

Фигурнов Валентин Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 74; тел.: 8 (4162) 42-97-43)

А.Н. Плеханов, Б.Д. Доржиев, С.В. Куликов

**РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТРИХОБЕЗОАРА ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ
У РЕБЕНКА**

ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)

Описан редкий случай безоара подвздошной кишки у ребенка 6 лет. Проведена операция в объеме: лапаротомия, резекция участка кишки с наложением анастомоза. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Ключевые слова: трихобезоар, подвздошная кишка

A RARE CLINICAL CASE OF TRICHOBEZOAR OF ILEUM IN THE CHILD

A.N. Plekhanov, B.D. Dorzhiev, S.V. Kulikov

Buryat State University, Ulan-Ude

A rare clinical case of trihobezoar of ileum in the child of 6 years was characterized. The operation included laparotomy, partial resection of intestine with anastomosis. The child was discharged from the hospital after recover.

Key words: trichobezoar, ileum

АКТУАЛЬНОСТЬ

Безоары — это особый вид инородных тел, формирующихся в пищеварительном тракте, преимущественно в полости желудка, из различных проглоченных веществ. Первое сообщение о безоаре принадлежит Шрейбергу (1896). В отечественной литературе впервые о трихобезоаре желудка сообщил В.В. Мыш (1912); он описал «волосяную опухоль» весом 2800 г. [3] Данная патология относительно редко встречается в детском возрасте, и в связи с этим практические врачи недостаточно знакомы с причинами формирования безоаров, клиникой и диагностикой этого заболевания. М.И. Давидовым описано 11 видов безоаров желудочно-кишечного тракта в зависимости от их состава [1, 2]. Среди них наибольшую частоту и значимость в педиатрической практике имеют фито- и трихобезоары. Трихобезоары образуются при попадании в желудок волос, шерсти и встречаются у детей, имеющих вредную привычку или патологическую склонность жевать и проглатывать волосы, шерстяные изделия, войлок — трихотилломанию [4]. В итоге в желудке образуется «волосяная опухоль», состоящая из клубка переплетенных и склеенных волос с фрагментами пищевых масс и слизи [5]. Обычно безоары формируются в желудке, но могут распространяться в тонкую кишку. Диагностика безоаров весьма затруднительна. Клиническая картина безоаров как желудка, так и тонкого кишечника разнообразная. Начало заболевания может быть бессимптомным, в последующем, по мере роста безоара, периодически появляются боли, чувство тяжести в животе, тошнота, рвота, снижение аппетита, гипотрофии, признаки кишечной непроходимости [3].

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

1) провести анализ лечения пациентов с трихобезоаром по данным ДХО ГК БСМП с 1998 по 2011 гг.;

2) описать клинику и диагностику трихобезоара у детей редкой локализации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1998 по 2011 гг. в ДХО ГК БСМП зарегистрировано 5 случаев трихобезоара желудка у детей 6 — 16 лет. Важно отметить, что в 4 ранее наблюдаемых случаях трихобезоар располагался в желудке.

У этих детей основными признаками «волосяной опухоли» были: боли в животе, чувство переполнения в животе, рвота, анорексия, анемия, гипотрофия различной степени, синдром пальпируемой опухоли в эпигастральной области.

Боли в животе периодического характера, беспокоящие в течение последних 3 месяцев наблюдались в 3 случаях, рвота съеденной пищей — 3, анорексия — 2, гипотрофия различной степени — 3, синдром пальпируемой опухоли в эпигастральной области наблюдался у всех 4 детей.

При госпитализации у детей с трихобезоаром желудка состояние оценивалось как средней тяжести. В нескольких случаях отмечается слабость, периодические боли в животе, многократная рвота. Дети пониженного питания, астенического телосложения, подкожно-жировой слой выражен слабо. Язык влажный, слегка обложен налетом, живот асимметричен за счет вздутия в нижних отделах, мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области, перистальтика кишечника вялая.

При пальпации в эпигастрии в проекции желудка определялось плотное, малосмещаемое безболезненное, опухолевидное бугристое образование размером 12 × 10 см, нижняя граница образования определялась на уровне пупка.

На ФГДС у 2 детей в просвете желудка определялось объемное образование, состоящее из спутанных волос, занимающее весь просвет

желудка от верхней трети до привратника, слизистая оболочка антрального отдела умеренно воспалена. Слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки розовая, умеренно отечная. Привратник приоткрыт. Определяемая на ФГДС опухоль в просвете желудка послужила показанием для операции. В остальных 3 случаях показанием для оперативного вмешательства стали нарастающие признаки кишечной непроходимости.

Нами представлен случай: больная девочка в возрасте 6 лет, 25 ноября 2011 года госпитализирована в отделение детской хирургии ГК БСМП им. В.В. Ангاپова с клиникой острой кишечной непроходимости на третьи сутки от начала заболевания. Из анамнеза заболевания выяснить причину непроходимости не представлялось возможным. Ребенок поступил в приемный покой с жалобами на боли в животе с преимущественной локализацией в правой подвздошной области, тошноту, неоднократную рвоту, задержку стула. Девочка в состоянии средней тяжести была госпитализирована в ОЭМП ДХО под динамическое наблюдение и для проведения диагностических мероприятий. Было выполнено УЗИ брюшной полости, на котором выявлено образование с неровной поверхностью, несмещаемое при изменении положения тела. На контрольной R-грамме брюшной полости, в положении стоя, через 13,5 часов после приема бария *per os* выявлена картина кишечной непроходимости в области илеоцекального угла: частично нарушена проходимость подвздошной кишки, она расширена до 3,5–4 см, содержит дефект наполнения, имеется стаз контраста; немного контраста в слепой кишке, следы в восходящей кишке. В анализах крови отмечался резкий сдвиг лейкоцитарной формулы «влево» с появлением единичных юных лейкоцитов. При пальпации передней брюшной стенки в области правой подвздошной области опухолевидное образование пропальпировать не удавалось. В связи с ухудшением состояния, нарастанием признаков кишечной непроходимости ребенок был взят в операционную после проведения предоперационной подготовки, включавшей в себя инфузионную и антибактериальную терапию.

Под интубационным наркозом, в результате миорелаксации, в правой подвздошной области удалось определить ранее непальпируемое образование плотной консистенции, идентичное опухоли брюшной полости.

В состоянии наркозного сна у ребенка выполнена лапаротомия трансректальным доступом. В умеренном количестве определялся геморрагический выпот во всех отделах брюшной полости. В терминальном отделе тонкого кишечника отмечалось изменение в виде опухолевидного образования размером 13,0 × 4,5 × 4,0 см (рис. 1). Кишечник был изменен, багрового цвета, проксимальный отдел кишечника расширен до 5,5–6,0 см, наполнен кишечным содержимым. Лимфатические узлы брыжейки увеличены.



Рис. 1. Опухолевидное образование в терминальном отделе тонкого кишечника.

Внешние изменения стенки кишки и сосудов брыжейки кишечника не исключали нарушения кровообращения. В связи с вышеописанными изменениями, а также придерживаясь правила абластики, было исключено интраоперационное вскрытие просвета кишки. В ходе операции была выполнена резекция патологически измененного участка терминального отдела тонкой кишки с наложением межкишечного анастомоза. Брюшная полость ушита наглухо с установкой дренажа в малый таз.

При вскрытии резецированного участка кишки был обнаружен трихобезоар размером 12,0 × 4,0 × 3,0 см. Он представлял собой плотное, войлокоподобное образование с неприятным запахом, зелено-желтого цвета (рис. 2). Из просвета кишки, а также с трихобезоара выделялось жидкое кишечное содержимое с примесью бария.



Рис. 2. Трихобезоар, извлеченный из резецированного участка кишки.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

ВЫВОДЫ

1. Единичные случаи трихобезоаров, их разнообразные клинические проявления не позволяют заподозрить наличие их у ребенка.

2. Проведение раннего оперативного вмешательства снижает уровень послеоперационных осложнений.

3. После удаления «волосяной опухоли» для предупреждения рецидива трихобезоара необходимо диспансерное наблюдение у психоневролога и педиатра-гастроэнтеролога с регулярным обследованием ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безоары желудка у детей / В.Н. Грона, В.К. Литовка, И.П. Журило, А.Ю. Гунькин // Здоровье ребенка. — 2010. — № 6 (27).
2. Давидов М.И. Безоары. — Пермь: ПГМА, 1998.

3. Доржиев Б.Д. Трихобезоар в хирургической практике по материалам ДХОГКБСМП им. В.В. Ангапова г. Улан-Удэ // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 2 (66). — С. 239–240.

4. Сидоров П.И., Михеева В.В. + Трихобезоар желудочно-кишечного тракта в клинике невроза // Ж. неврологии и психиатрии. — 2000. — № 2. — С. 59–60.

5. Соколов Ю.Ю., Давидов М.И. Безоары желудочно-кишечного тракта у детей // Педиатрия. — 2010. — № 29 (2). — С. 60–65.

6. Andrus C.H., Ponsky J. L. Bezoars: classification, pathophysiology, and treatment // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 476–478.

Сведения об авторах

Плеханов Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет», главный врач НУЗ ОКБ на ст. г. Улан-Удэ (670002, г. Улан-Удэ, ул. Комсомольская, 16; тел.: 8 (3012) 28-35-03)

Доржиев Баир Доржиевич – кандидат медицинских наук, доцент

Куликов Сергей Владимирович – клинический ординатор первого года ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет»

В.А. Подкаменный¹, Д.И. Лиханди³, Е.Е. Чепурных², Ю.В. Желтовский¹, А.А. Шаравин³,
С.Ю. Бородашкина³, А.В. Ерошевич³, А.В. Медведев³

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА «РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ» У БОЛЬНЫХ ИБС

¹ ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования»
Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

³ ГУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» (Иркутск)

Проведено исследование ближайших и отдаленных результатов аортокоронарного шунтирования на «работающем сердце». Ближайшие результаты проанализированы у 2176 больных. Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 227 больных (10,4 %). Время пребывания больных после операции в ПИТУР – 21 (18–32) час, а в стационаре после операции – 7,1 (5–9) дней. 30-дневная летальность составила 0,9 (0,5–1,3) %.

Отдаленные результаты лечения изучены у 1146 больных. Это составило 53 % от числа оперированных больных. Выживаемость больных в течение 9 лет после операции составила 73 %. Свобода от сердечно-сосудистых событий за этот же период времени составила 64 %.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование на «работающем сердце»

THE RESULTS OF THE OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS OPERATIONS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

V.A. Podkamenniy¹, D.I. Likandi³, E.E. Chepurnykh², Y.V. Zheltovskiy¹, A.A. Sharavin³,
S.Yu. Borodashkina³, A.V. Eroshevich³, A.V. Medvedev³

¹ Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

The study of the nearest and remote results of off-pump coronary artery bypass. The nearest results are analyzed in 2176 patients. Complications in the early postoperative period were observed in 227 patients (10,4 %). Time of stay of patients after surgery in ICU was 21 (18–32) hour, and in the hospital after surgery – 7,1 (5–9) days. 30-day mortality was 0,9 (0,5–1,3) %. Remote results of treatment were studied in 1146 patients (53 % of operated patients). Survival rate of patients during 9 years after surgery was 73 %. Freedom from cardiovascular events during the same period was 64 %.

Key words: coronary heart disease, off-pump coronary artery bypass

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические методы занимают важное место в лечении больных ишемической болезнью сердца. На 18-м всемирном конгрессе кардиоторакальных хирургов E. Buffalo подвел итоги своего 23-летнего опыта выполнения 3866 операций коронарного шунтирования (КШ) на «работающем сердце» и отметил, что «операции КШ на «работающем сердце» (ОРСАВ) являются важнейшим достижением кардиохирургии и за прошедшие годы превратились в самостоятельный раздел коронарной хирургии, такой же, как традиционная методика, и имеют преимущества у больных высокого риска» [5]. Обладая опытом выполнения более 2000 операций, мы поставили цель оценить ближайшие и отдаленные результаты КШ на «работающем сердце».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С сентября 1997 г. по апрель 2011 г. в Иркутской области на базе ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница» в отделении кардиохирургии № 1 выполнено 2176 операций КШ без искусственного кровообращения (ИК) на «работающем сердце». Первая операция

из миниторакотомии выполнена 24 сентября 1997 года, а операция доступом из срединной стернотомии – 3 мая 2001 года.

Ближайшие результаты операции проанализированы у 2176 больных. Отдаленные результаты лечения изучены у 1146, что составляет 53 % от числа оперированных больных.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика оперированных больных. Большинство оперированных больных – мужчины (84,2 %). Возраст составил 59 (48–66) лет, минимальный – 4 месяца и максимальный – 89 лет. Пациенты старше 70 лет составляли 5,5 %. Большинство больных перенесли острый инфаркт миокарда (61,8 %). Нестабильная стенокардия отмечалась у 13,6 % больных. Фракция выброса составила 39,5 (33–45) %. У 8,2 % больных отмечалось снижение ФВ менее 30 %. Большинство больных имели множественные изменения коронарных артерий. У 25,3 % оперированных пациентов отмечалось поражение ствола левой коронарной артерии.

Из сопутствующих заболеваний 35,6 % составляли сахарный диабет, 29,5 % – гемодинамически значимые цереброваскулярные поражения, 36,5 %

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	Количество	
	абс.	%
Возраст, лет	59 (48–66)	–
Мужчины / женщины	1832 / 344	84,2 / 15,8
Нестабильная стенокардия	296	13,6
Перенесенный ОИМ	1327	61,8
Фракция выброса (Simpson), %	39,5 (33–45)	–
Фракция выброса < 30 %, %	178	8,2
Поражение ствола ЛКА	551	25,3
Сахарный диабет 2-го типа	775	35,6
Гемодинамически значимые цереброваскулярные поражения	642	29,5
Поражение артерий нижних конечностей с ХИНК 2А стадии и выше	794	36,5
Хроническая почечная недостаточность	189	8,7
Хроническая обструктивная болезнь легких с ДН 1 и выше	218	10

– поражение артерий нижних конечностей с хронической ишемией 2А стадии и выше, 10 % – хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью 1 и выше, 8,7 % – хроническая почечная недостаточность с необходимостью проведения гемодиализа.

Ближайшие результаты операции оценивались по количеству осложнений, времени пребывания в ПИТиР и стационаре, 30-дневной летальности. Отдаленные результаты лечения оценивались в сроки 9 лет после операции по количеству возникших «сердечно-сосудистых событий». Под «сердечно-сосудистым событием» понимали острый инфаркт миокарда, смерть от ИБС и выполнение повторной коронарной реваскуляризации (коронарного шунтирования или эндоваскулярного вмешательства) на коронарных артериях в связи с возвратом стенокардии. Первичной конечной точкой считали возникновение первого сердечно-сосудистого события с момента начала наблюдения (с момента операции).

Для сравнения полученных данных применен критерий Гехана – Вилкоксона, а для анализа выживаемости пациентов и сроков наступления первичной конечной точки – метод Каплана – Мейера. Величина уровня значимости принималась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С сентября 1997 года по апрель 2011 года выполнено 2176 операций коронарного шунтирования без ИК на «работающем сердце». Из них 350 операций выполнены доступом из левосторонней миниторакотомии или субкисфоидального доступа (MIDCAB). У 1826 больных операция выполнена доступом из срединной стернотомии (OPCAB).

Осложнения в раннем послеоперационном периоде наблюдались у 227 больных из 2176 оперированных (10,4 %). Частота и характер осложнений представлены в таблице 2.

Таблица 2

Осложнения в раннем послеоперационном периоде

Вид осложнения	Количество осложнений	
	абс.	%
Кровотечение (рестернотомия)	28	1,3
Глубокая раневая инфекция (медиастенит)	4	0,2
Поверхностная инфекция	71	3,3
Нарушения ритма	108	5
Периоперационный ОИМ	10	0,5
ОНМК	6	0,3
Всего	227	10,4

В раннем послеоперационном периоде наиболее часто возникали осложнения в виде фибрилляции предсердий (5 %). У большинства больных это осложнение наблюдалось на 2–3-и сутки после операции и потребовало медикаментозного восстановления синусового ритма. Поверхностная инфекция имела место в 3,3 % наблюдений, а «глубокая инфекция» с применением повторных дренирующих операций – в 0,2 %. У 1,3 % больных в связи с кровотечением потребовалось выполнение повторного вмешательства. Периоперационный инфаркт миокарда, подтвержденный данными биохимического анализа, появлением «новых» зон гипо- и акинезии по данным ЭхоКГ и наличием на ЭКГ «новых» зубцов «Q», отмечался у 0,5 % оперированных больных. На 3–5-е сутки благоприятно протекающего послеоперационного периода у 6 (0,3 %) больных возникло острое нарушение мозгового кровообращения по типу ишемического инсульта. При этом у 4 из них локализация ишемического очага головного мозга не совпадала со стороной атеросклеротического поражения экстрацеребральных артерий.

Во время операции и в раннем послеоперационном периоде только у 24 (1,1 %) больных возникла необходимость в переливании крови. Применение внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБКП) потребовалось у 10 (0,5 %) больных. Все эти больные оперировались в экстренном порядке после возникших осложнений во время эндоваскулярного вмешательства. У больных, оперированных в плановом порядке, ВАБКП не применялась. Все операции выполнялись на «работающем сердце»

и необходимости для подключения аппарата ИК («конверсия») не возникало.

Время пребывания больных после операции в ПИТиР составило 21 (18–32) час, а в стационаре после операции – 7,1 (5–9) дней. 30-дневная летальность составила 0,9 (0,5–1,3) %.

Отдаленные результаты лечения изучены у 1146 больных. Это составило 53 % от числа оперированных больных. На рисунке 1 представлена кривая функции выживаемости, а на рисунке 2 – кривая

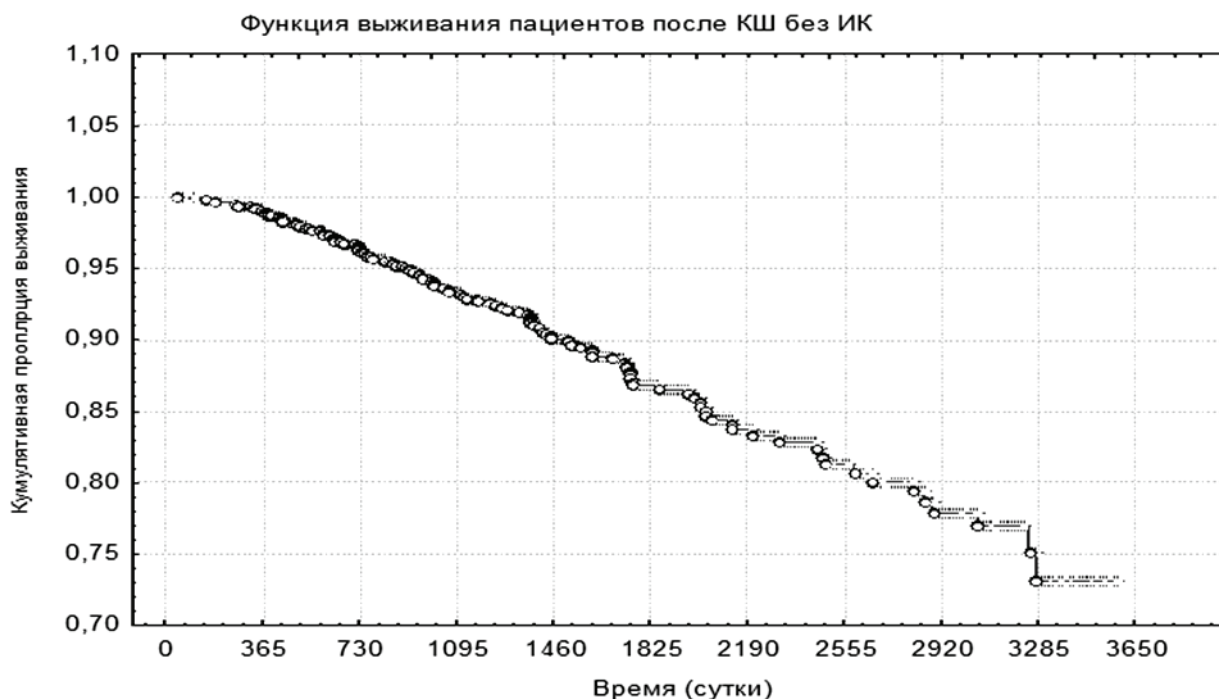


Рис. 1. Кривая выживаемости после КШ на «работающем сердце».

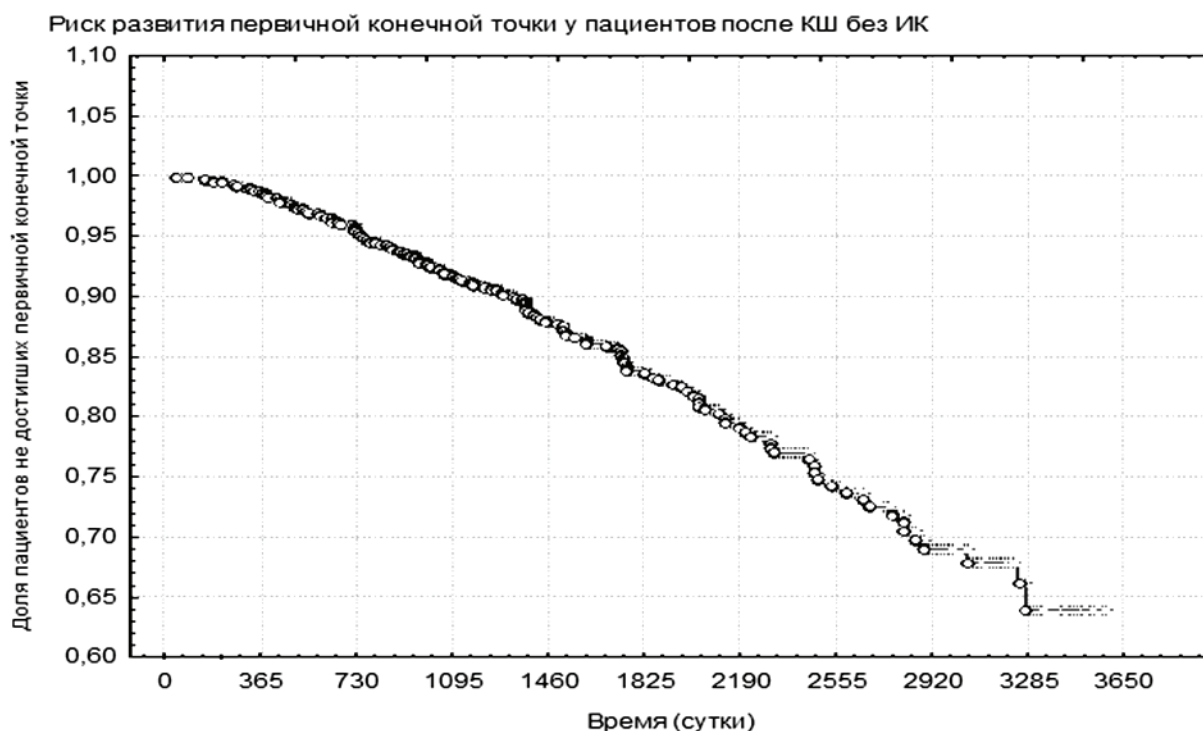


Рис. 2. Риск развития «больших сердечно-сосудистых событий» после КШ «работающем сердце».

свободы от сердечно-сосудистых событий. Выживаемость больных в течение 9 лет после операции составила 73 %. Свобода от сердечно-сосудистых событий за этот же период времени составила 64 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Операции КШ на «работающем сердце» в Российской Федерации составляют около 15 % всех операций, выполненных по поводу ИБС [1]. При этом опытом КШ на «работающем сердце» обладают около 70 % клиник, выполняющих операции на сердце. Безусловно, клиники имеют различный опыт, базирующийся на выполнении от нескольких десятков до нескольких сотен операций. Это в основном объясняет неоднозначную оценку результатов операций. Мы обладаем опытом выполнения 2176 операций КШ на «работающем сердце» и более чем 14-летними сроками наблюдения больных после операции.

Оценка ближайших результатов операций показала, что для выполнения КШ на «работающем сердце» не требуется специального отбора больных. Среди оперированных больных 5,5 % составляли пациенты старше 70 лет, 13,6 % больных — с нестабильной стенокардией, 8,2 % — с ФВ менее 30 % и 25,3 % — с поражением ствола левой коронарной артерии. При этом большинство пациентов имели сопутствующие заболевания, представляющие высокий риск для выполнения операции в условиях ИК. Несмотря на это, количество осложнений в раннем послеоперационном периоде составило 10,4 %, а 30-дневная летальность — 0,9 % (0,5 — 1,3 %). Это соответствует данным мета-анализа 53 исследований, основанных на оценке ближайших результатах 46621 операций КШ без ИК [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные отдаленные результаты операций КШ «на работающем сердце» соответству-

ют результатам операций КШ в условиях ИК. 9-летняя выживаемость больных составила 73 %, а свобода от «сердечно-сосудистых событий» — 64 % [2, 4]. Таким образом, наш опыт выполнения более 2000 операций позволяет сделать вывод об эффективности выполнения КШ на «работающем сердце».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2010 // НЦССХ им. А.Н. Бакулева. — М., 2011. — С. 180.
2. Early and midterm outcomes after off-pump and on-pump surgery in beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials / G.D. Angelini, F.C. Taylor, B.C. Reeves [et al.] // Lancet. — 2002. — Vol. 329. — P. 1194 — 1199.
3. Efficacy and safety of on-pump beating heart surgery // A. Mo, H. Lin, Z. Wen [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 86 (6). — P. 1914 — 1918.
4. Immediate and Intermediate outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery in patients with unstable angina pectoris / F. Biancari, M.A. Asim Mahar, M. Mosorin [et al.] // Lancet. — 2008. — Vol. 86. — P. 1147 — 1152.
5. Off-pump myocardial revascularization: critical analysis of 23 years experience in 3866 patients / E. Buffalo, J.N.E. Branco, L.R. Gerola [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2006. — Vol. 81. — P. 85 — 89.
6. On-pump beating-heart coronary artery bypass: a propensity matched analysis / M. Shinichi, M. Akio, M. Ken' [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83. — P. 1368 — 1373.
7. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 76. — P. 1510 — 1515.

Сведения об авторах

Подкаменный Владимир Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ, врач сердечно-сосудистый хирург (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: pvdmt@inbox.ru)

Лиханди Дмитрий Игоревич — врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 ГУЗ «Иркутская область «Знак почета» областная клиническая больница»

Чепурных Елена Евгеньевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: chepurnikh_ee@rambler.ru)

Желтовский Юрий Всеволодович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ

Шаравин Анатолий Александрович — врач-ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии и клинической ангиологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздравсоцразвития РФ
Бородашкина Светлана Юрьевна — врач-кардиолог отделения кардиохирургии № 1 ГУЗ «Иркутская область «Знак почета» областная клиническая больница»

Ерошевич Александр Викторович — врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 ГУЗ «Иркутская область «Знак почета» областная клиническая больница»
— врач сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 2 ГУЗ «Иркутская область «Знак почета» областная клиническая больница»

В.В. Савельев, Н.М. Гоголев, С.Х. Шамаева, А.Ф. Потапов, У.С. Портнягина

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФИЦИРОВАННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ХИРУРГИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (Якутск)

Представленная работа основана на анализе результатов комплексного консервативного и хирургического лечения 50 больных с инфицированными формами панкреонекроза, находившихся на лечении в хирургических отделениях Республиканской больницы № 2 — Центра экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия) в период с 2008 по 2011 гг. В ходе исследования удалось адаптировать и усовершенствовать схему антибактериальной терапии, применяемую в лечении панкреатогенной инфекции в многопрофильном хирургическом стационаре. Проведение мониторинга антибиотикорезистентности и эффективности антибактериальной терапии в значительной степени повысило вероятность благоприятного исхода в лечении больных с панкреатогенной инфекцией.

Ключевые слова: панкреонекроз, антибактериальная терапия

ANTIBACTERIAL THERAPY OF INFECTED PANCREATIC NECROSIS IN A MULTIFIELD SURGICAL HOSPITAL

V.V. Saveliev, N.M. Gogolev, S.H. Shamaeva, A.F. Potapov, U.S. Portnyagina

North-East Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk

The work is based on the analysis of the results of complex conservative and surgical treatment of 50 patients with infected forms of pancreatic necrosis, who were treated in surgical wards of Republican hospital № 2 — Center of Emergency Medical Care of Sakha Republic (Yakutia) during the period of 2008–2011 years. During the research it became possible to adapt and improve the scheme of antibacterial therapy applied in treatment of pancreatogenic infections in a multifield surgical hospital. Carrying out of monitoring of antibacterial resistance and efficiency of antibacterial therapy substantially raised probability of a favorable outcome in treatment of patients with pancreatogenic infection.

Key words: pancreatic necrosis, antibacterial therapy

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее значимыми направлениями научно-практических исследований в неотложной панкреатологии последнего десятилетия остаются изучение этиологии, различных звеньев патогенеза, совершенствование методов диагностики и лечения больных панкреонекрозом (ПН) [12]. На фоне лавинообразно возрастающей заболеваемости острым панкреатитом остается практически неизменным удельный вес больных с деструктивными формами заболевания, составляющий 20–30 % [1, 7, 9, 12]. При этом тревожным являются данные о том, что даже в крупных специализированных клиниках не отмечается тенденции к снижению общей и послеоперационной летальности, особенно при инфицированных формах ПН, достигающей 30–40 % и более [2, 5, 6].

В настоящее время ведущим направлением в комплексном лечении инфицированных форм ПН и его осложнений, наряду с адекватным хирургическим вмешательством является антибактериальная терапия (АБТ) [3, 4, 5, 6, 13]. Данное обстоятельство обусловлено высокой частотой инфицирования ткани поджелудочной железы (ПЖ) и забрюшинной клетчатки (ЗК) при ПН, а также развитием различных экстраабдоминальных гнойно-септических осложнений, которые приобретают доминирующую роль среди причин смерти больных [10, 12, 13, 14, 16, 17, 18]. В связи

с этим исследованием, направленные на оптимизацию АБТ при ПН, имеют важное практическое значение.

МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленная работа основана на анализе результатов комплексного консервативного и хирургического лечения 50 больных с инфицированными формами панкреонекроза (ИФП), находившихся на лечении в хирургических отделениях Республиканской больницы № 2 — Центра экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия) в период с 2008 по 2011 гг.

Диагноз ПН и развитие его осложнений верифицированы на основании комплексного обследования, включавшего: клинические данные, лабораторные исследования (включая оценку уровня эндогенной интоксикации (ЭИ) по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) по методике М.Я. Малаховой [9] и олигопептидов (ОП) по Лоури [11] в плазме, эритроцитах крови и моче с выделением 5 фаз ЭИ: 1-я фаза — компенсаторная (латентная); 2-я фаза — неполная компенсация (накопления токсических продуктов); 3-я фаза — временная декомпенсация систем и органов детоксикации; 4-я фаза — необратимая декомпенсация систем и органов детоксикации; 5-я фаза — терминальная, а также контроль и учет важных биохимических

маркеров некроза ткани ПЖ и клетчатки забрюшинного пространства, системной воспалительной реакции (СВР) и инфицированности ПН (лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, прокальцитонина). Инструментальные методы диагностики включали ультразвуковое и рентген-контрастное компьютерное сканирование органов брюшной полости, клетчатки забрюшинного пространства, видеолапароскопию, чрескожные лечебно-диагностические пункции жидкостных образований ПЖ, брюшной полости и клетчатки забрюшинного пространства под контролем ультразвука с последующим микробиологическим и цитологическим анализом полученного материала. Оценка тяжести общего состояния и выраженности полиорганной недостаточности у больных ПН проводилась с использованием интегральных систем-шкал, Ranson [19], APACHE II [15] и SOFA [10].

Для проведения микробиологического исследования посев биоматериалов, культивирование, выделение чистой культуры микроорганизмов проводили по общепринятым методикам. Идентификацию выделенных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) проводили классическими методами с использованием тест-системы API (bioMérieux, Франция).

Антибиотикочувствительность определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона с использованием набора стандартных дисков с противомикробными препаратами, согласно общепринятым методикам и в соответствии со стандартами Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам — NCCLS 2002, 2003, 2004 (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA) и методическим указаниям МЗ РФ 4.2.1890-04 от 04.03.2004). Выявление β -лактамазы расширенного спектра (ESBL) у штаммов *Enterobacteriaceae* проводили фенотипическими методами (метод «двойных дисков»). Для выявления продуцирующих металло- β -лактамазу (MBL) штаммов использовали «HODGE-test», «метод двойных дисков с натриевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)». При определении чувствительности использовали стандартизированные качественные диски фирм Bio-Rad™ и BD™ (USA).

Внутренний контроль качества осуществляли с использованием международных референс-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Ввод, статистическая обработка и анализ данных микробиологических исследований производился с помощью программного пакета Microsoft Excel для Windows 2000 и программного обеспечения WHONET 5.4.

Учитывая варианты развития патологического процесса, все больные с ИФП были разделены на три группы, в зависимости от клинико-патомор-

фологической формы панкреатогенной инфекции, тяжести общего состояния, выраженности полиорганной недостаточности по интегральным системам-шкалам Ranson, APACHE II, SOFA, а также фазам ЭИ.

Группу А составили пациенты с формированием панкреатогенного абсцесса (ПА) — 9 (18 %) больных. Значение показателей тяжести общего состояния у них составило по шкалам Ranson < 3 баллов, APACHE II < 9 баллов, SOFA < 4 баллов. Уровень ЭИ, как правило, соответствовал I — II фазам. Группа В — пациенты с инфицированным панкреонекрозом (ИП) — 17 (34 %) больных. Значения показателей по интегральным шкалам Ranson > 3, APACHE II > 9, SOFA > 4 баллов. Уровень ЭИ соответствовал III — IV — V фазам. Группа С — 24 (48 %) больных с инфицированным панкреонекрозом в сочетании с панкреатогенным абсцессом (ИП + ПА). Значение показателей тяжести общего состояния у них составило по интегральным шкалам Ranson > 3, APACHE II > 9, и SOFA > 4 баллов. Уровень ЭИ соответствовал III — IV — V фазам.

Статистическая обработка клинического материала произведена с использованием программного пакета Stat Plus 2007 для Windows XP. При оценке всей совокупности вычислялись средние значения (μ) и стандартное отклонение (σ); коэффициент достоверности отличий (p) определялся по тесту Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

По результатам наших исследований развитие ПА отмечено у 9 (18 %) больных группы А, при этом 5 (55,6 %) больным выполнено традиционное наружное дренирование полости абсцесса, 4 (44,4 %) пациентов были оперированы по усовершенствованной нами методике, заключающейся во вскрытии полости абсцесса и наложению дренажно-промывной системы используя минилапаротомию с элементами «открытой» лапароскопии с помощью комплекта инструментов «мини-ассистент». Летальных исходов и осложнений в этой группе не отмечено.

Такая форма панкреатогенной инфекции, как ИП (группа В), выявлена в ходе исследования у 17 (34 %) больных. Этим больным потребовалось выполнение этапных эндоскопических санаций или переход на широкую лапаротомию с последующим использованием режимов оперативного вмешательства «по требованию» или «по программе», что зависело от конкретной клинической ситуации. При этом умерло 2 (11,7 %) больных.

Сочетание ИП с ПА выявлено нами в 24 (48 %) случаях (группа С). Как правило, возникновение такой формы панкреатогенной инфекции отмечалось по истечении второй недели от момента начала заболевания и соответствовало эволюции распространенного стерильного панкреонекроза, что также потребовало использования в хирургическом лечении оперативных режимов «по требованию» или «по программе» в зависимости от

проявлений патологического процесса. При этом умерло 5 (20,8 %) больных.

Для обоснования и контроля проводимой противомикробной терапии у 50 пациентов с панкреатогенной инфекцией проведены 126 микробиологических исследований. Микрофлора обнаружена в 110 (87,3 %) пробах. Выделено и идентифицировано 196 штаммов УПМ. В 75 (59,5 %) исследованиях выделена монокультура, в 51 (40,5 %) — микробные ассоциации. Двухкомпонентные микробные ассоциации выделены в 29 (23,1 %), трехкомпонентные — в 17 (13,5 %), четырехкомпонентные — в 5 (3,9 %) пробах. Результаты бактериологических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1
Источники выделения микроорганизмов у больных ИФП

Биологический материал	Кол-во исследованных проб		Количество проб с ростом	
	абс.	%	абс.	%*
Раневое отделяемое	39	31,0	38	97,4
Экссудат брюшной полости	50	39,7	48	96,0
Желчь	18	14,2	14	77,7
Кровь	11	8,8	7	63,6
Моча	5	3,9	2	40,0
Мокрота	3	2,4	1	33,3
Всего	126	100	110	87,3

Примечание: * — представлена высеваемость в отдельных биоматериалах.

Как видно из таблицы 1, наибольшая высеваемость микроорганизмов наблюдалась в раневом отделяемом (97,4 %) и экссудате брюшной полости (96,0 %) положительных результатов исследований. В желчи и крови больных микроорганизмы выявлены в 77,7 % и 63,6 % проб, в моче, мокроте — в 40,0 % и 33,3 % проб соответственно.

Изучение видового состава выделенных микроорганизмов показало, что при панкреатогенной инфекции преобладает грамотрицательная флора, составившая 69,3 % от всех выделенных культур. Среди грамотрицательных бактерий преобладали неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ): *Pseudomonas aeruginosa* — 31,1 %, *Acinetobacter spp.* — 7,1 %, семейство *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* — 13,8 % и *Escherichia coli* — 10,2 %.

Грамположительная флора выявлена в 27,0 % исследований. Преобладающими агентами среди грамположительных бактерий явились возбудители рода энтерококков, в частности, *E. faecalis* — 11,2 %, *E. faecium* — 8,2 % и коагулазонегативные штаммы (CNS): *S. epidermidis* — 3,6 % и *S. saprophyticus* — 1,5 %. Грибковая инфекция была в основном представлена *Candida spp.* и обнаружена в 3,0 % (табл. 2).

Таблица 2
Видовой состав микроорганизмов выделенных у больных ИФП

Вид микроорганизма	Количество штаммов	
	абс.	%
Грамотрицательные микроорганизмы	136	69,3
В том числе НГОВ	77	39,3
<i>Acinetobacter spp.</i>	14	7,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	61	31,1
<i>Flavobacterium spp.</i>	2	1,0
В том числе семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	59	30,1
<i>Enterobacter spp.</i>	9	4,6
<i>Escherichia coli</i>	20	10,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	13,8
<i>Citrobacter spp.</i>	3	1,5
Грамположительные микроорганизмы	53	27,0
В том числе семейство <i>Enterococcus</i>	38	19,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	11,2
<i>Enterococcus faecium</i>	16	8,2
В том числе семейство <i>Staphylococcus</i>	2	1,0
<i>S. aureus</i>	2	1,0
В том числе коагулазонегативные штаммы (CNS)	10	5,1
<i>S. saprophyticus</i>	3	1,5
<i>S. epidermidis</i>	7	3,6
В том числе семейство <i>Streptococcus</i>	2	1,0
<i>Str. pneumoniae</i>	1	0,5
<i>Str. viridans</i>	1	0,5
Грамположительные палочки	1	0,5
<i>Corynebacterium spp.</i>	1	0,5
Анаэробы	1	0,5
<i>Clostridium perfringens</i>	1	0,5
Грибы	6	3,0
<i>Candida spp.</i>	6	3,0
Всего	196	100

Представленный спектр микроорганизмов дает представление об основных возбудителях, характерных для ИФП. При этом, анализируя данные бактериологических исследований в динамике, отмечено, что с увеличением сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (в основном это пациенты у которых имелся распространенный характер поражения ПЖ и ЗК, у которых было необходимо использовать режимы оперативного вмешательства «по требованию» или «по программе»), на фоне проводимой АБТ менялась структура микрофлоры. В начале лечения в экссудате брюшной полости преобладала *E. coli* (6,1 %), в последующих можно было заметить увеличение доли госпитальных, «проблемных» микроорганизмов. Наиболее ча-

сто обнаруживалась *P. aeruginosa* — у 26 (56,0 %) больных. С течением времени (7–10-е сутки) существенное значение приобретала УПМ: *Acinetobacter spp.*, *Klebsiella spp.* выделены в 4,0 % и 8,1 % исследований соответственно, обладающие высокой резистентностью к большинству современных антибиотиков. Кроме того, при длительном нахождении больного в ОРИТ отмечалось появление смешанной микрофлоры — 2-, 3- и более компонентной, а также контаминация организма УПМ (выявлены положительные результаты посевов при исследовании мокроты, мочи, желчи). Бактериemia выявлена в 64,3 % исследований крови у пациентов с клиническими признаками генерализации панкреатогенной инфекции. Наиболее часто в крови обнаруживали *E. coli* (69,5 %). При этом, как правило, видовое соотношение возбудителей в крови не всегда соответствовало микрофлоре перитонеального экссудата.

Анализ антибиотикочувствительности показал, что высокая активность в отношении *E. coli* (протестировано 20 штаммов), *Kl. pneumonia* (27 штаммов) отмечается у меропенема, чувствительность составила 100 %. Продукция ESBL была установлена для штаммов *E. coli*, *Kl. pneumonia* с частотой 65 % (13 штаммов) и 66,6 % (18 штаммов) соответственно. Цефоперазон/сульбактам был активен в отношении 84,6 % (11 штаммов) ESBL-продуцирующих штаммов *E. coli* и 83,3 %

(15 штаммов) ESBL-продуцирующих штаммов *Kl. pneumonia*.

Из выделенного 61 штамма *P. aeruginosa* выявлено 24 карбапенемрезистентных штамма (39,3 % от всех выделенных *P. aeruginosa*). Фенотипически (тест с ЭДТА и «HODGE-test») продукция MBL выявлена у 9 штаммов (37,5 % от карбапенемрезистентных штаммов *P. aeruginosa*). Продукция MBL части изолятов подтверждена с помощью мультиплексной полимеразной цепной реакции, проведенной в научно-исследовательском институте антимикробной терапии (г. Смоленск). MBL-позитивные штаммы относились к VIM-типу (наличие гена blaVIM). 30 культур (49,1 %) *P. aeruginosa* были резистентны к ципрофлоксацину и цефоперазону, к амикацину — 36 %.

Таким образом, характеристика микробного спектра, сведения о динамике его структуры в ходе лечения подтверждает сложность проблемы АБТ. Учитывая возможные недостатки эмпирического этапа АБТ (некорректный подбор антибактериальных препаратов во время лечения в других лечебно-профилактических учреждениях г. Якутска и Республики Саха (Якутия), неконтролируемый врачом прием антибактериальных препаратов больным на догоспитальном этапе, экономическая составляющая конкретного лечебно-профилактического учреждения) и основываясь на результатах непрерывного бактериологического мониторинга

Таблица 3

Схемы АБТ рекомендуемые больным с ИФП

Схемы АБТ	Показания к применению
1 схема АБТ Монотерапия Цефоперазон / сульбактам	1) Ranson < 3, APACHE II < 9, SOFA < 4 балла 2) I–II фаза ЭИ 3) Отрицание приема антибиотиков на момент госпитализации и/или длительность лечения в хирургическом стационаре (ОРИТ) менее 5 суток 4) Отсутствие септических осложнений
2 схема АБТ Комбинированная терапия ЦС III + Метронидазол Пефлоксацин / Левофлоксацин + Метронидазол	1) Ranson < 3, APACHE II < 9, SOFA < 4 балла 2) I–II фаза ЭИ 3) Отрицание приема антибиотиков на момент госпитализации и/или длительность лечения в хирургическом стационаре (ОРИТ) менее 5 суток 4) Отсутствие септических осложнений
3 схема АБТ Монотерапия Имипенем / циластин Эртапенем Меропенем	1) Ranson > 3, APACHE II > 9, SOFA > 4 балла 2) III–IV–V фазы ЭИ 3) АБТ в анамнезе и/или длительность лечения в хирургическом стационаре (ОРИТ) более 5 суток 4) Наличие септических осложнений 5) Повторные поступления в ОРИТ
4 схема АБТ Комбинированная терапия Цефепим / Метронидазол	1) Ranson > 3, APACHE II > 9, SOFA > 4 балла 2) III–IV–V фазы ЭИ 3) АБТ в анамнезе и/или длительность лечения в хирургическом стационаре (ОРИТ) более 5 суток 4) Наличие септических осложнений 5) Повторные поступления в ОРИТ
Режимы АБТ при инфекции, вызванной «проблемными» микроорганизмами (вне зависимости от тяжести состояния и фазы ЭИ)	
<i>P. aeruginosa</i> (синегнойная палочка)	Меронем > Цефтазидим > Имипенем / циластин > Ципрофлоксацин
MRSA (мети-/оксациллин-резистентный стафилококк)	+ Ванкомицин или линезолид
<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> (ESBL) косвенный признак продукции БЛРС – промежуточная чувствительность к любому из ЦС III	ЦС I–IV не назначать / отменить Наиболее надежный режим – Меронем, Имипенем / циластин
<i>Candida spp.</i>	+ Флуконазол, при резистентности – амфотерецин или Каспофунгин или Вориконазол

при панкреатогенной инфекции, в лечении нами использовались следующие усовершенствованные схемы АБТ, в основу которых положены схемы АБТ предложенные сотрудниками кафедры факультетской хирургии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова [6] (табл. 3). Определяющими факторами при выборе стартовых антибактериальных препаратов явились: тяжесть общего состояния больного и выраженность полиорганной недостаточности оцениваемая по интегральным системам-шкалам Ranson, APACHE II, SOFA, фаза ЭИ, видовой состав микроорганизмов по результатам бактериологического исследования, объемом, типом антибактериального препарата и длительностью предшествующей АБТ, длительностью нахождения больного в стационаре и/или ОРИТ, а также наличие факта развившегося экстраабдоминального инфекционного осложнения.

Показанием к назначению 1-й и 2-й схем АБТ явились: тяжесть общего состояния и выраженность полиорганной недостаточности по интегральным шкалам Ranson < 3, APACHE II < 9 баллов, SOFA < 4; I – II фазы ЭИ; отрицание приема антибиотиков на момент госпитализации и/или длительность лечения в хирургическом стационаре (ОРИТ) менее 5 суток; отсутствие септических осложнений.

Показанием к назначению 3-й и 4-й схем АБТ явились: тяжесть общего состояния и выраженность полиорганной недостаточности по интегральным шкалам Ranson > 3, APACHE II > 9, SOFA > 4 балла; III – IV – V фазы ЭИ; АБТ в анамнезе и/или длительность пребывания в хирургическом стационаре (ОРИТ) более 5 суток; наличие септических осложнений; повторные поступления в ОРИТ.

Как видно из таблицы 3, в качестве основных стартовых препаратов для АБТ включались препараты, обладающие наибольшей эффективностью в отношении большинства возбудителей как абдоминальной, так и нозокомиальной инфекции, при этом обязательно учитывалась микробиологическая ситуация в конкретном многопрофильном хирургическом стационаре. Так 1-я схема применена у 4 (8 %), 2-я – у 5 (10 %), 3-я схема – у 29 (58 %) и 4-я схема – у 12 (24 %) больных. При этом основной путь введения антибактериальных препаратов был внутривенный, у 11 (22 %) больных применяли внутриартериальное введение.

Положительный клинический эффект получен при применении всех 4 представленных схем АБТ у больных с ИФП. Эффективность проводимой АБТ до получения бактериологических данных оценивалась по клиническим данным, важнейшими из которых являлись: динамика развития инфекционного очага и интенсивность воспалительной реакции организма (регрессии симптомов системной воспалительной реакции (по интегральным шкалам Ranson, APACHE II, SOFA), температурная реакция, показатели эффективности функционирования органов кровообращения и дыхания, показатели лей-

коцитарного индекса интоксикации. Результатом правильно подобранной АБТ являлось снижение основных показателей системной воспалительной реакции в течение 3 – 5 суток лечения. Объективным подтверждением обоснованности АБТ явились данные бактериологических исследований. После выделения возбудителя и определения его резистентности основным принципом АБТ являлся переход на химиотерапию наиболее эффективным препаратом.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать следующие **выводы**:

1. На определенном этапе развития панкреатогенной инфекции, панкреатогенного сепсиса наступает, по своей сути, борьба с нозокомиальной и условно-патогенной инфекцией, отличающейся высокой резистентностью к антибиотикам.
2. Эффективность АБТ и соответственно повышение вероятности благоприятного исхода заболевания во многом зависит от правильного использования информации о микробиологической ситуации в конкретном хирургическом стационаре.
3. Данные мониторинга нозокомиальной флоры и ее резистентности к антибактериальным препаратам позволят обеспечить, прежде всего, обоснованный и адекватный режим эмпирической АБТ.
4. Исследования показали, что наиболее эффективными антибактериальными средствами в лечении панкреатогенной инфекции (на примере конкретного хирургического стационара) являются препараты группы карбапенемов и цефалоспоринов III поколения (ингибиторзащищенные).
5. Безусловно, резистентность микробных агентов к антибиотикам с течением времени повышается, поэтому неперенным условием АБТ является своевременное пополнение больничного формуляра эффективными антибактериальными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брехов Е.И., Миронов А.С. Современные технологии в диагностике и лечении панкреонекроза // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 1. – С. 24.
2. Галимзянов Ф.В. Первичная диагностика инфицированного панкреонекроза // Хирургия. – 2006. – № 6. – С. 8 – 10.
3. Голуб А.В., Дехнич, А.В. Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 2. – С. 158 – 162.
4. Грувер К.П., Белобородов В.Б. Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 1. – С. 90 – 96.
5. Гучев И.А., Волков И.П., Иванова А.М. Панкреонекроз, возможности антибактериальной терапии и профилактики // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 12. – С. 965 – 972.

6. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Методические рекомендации; под ред. Акад. РАН и РАМН В.С. Савельева. — М., 2008. — С. 8.
7. Лобанов С.А., Степанов А.В., Лобанов Л.С. Современные подходы к лечению острого панкреатита. — Чита, 2008. — С. 87—93.
8. Малахова М.Я. Лабораторная диагностика эндогенной интоксикации // Медицинские лабораторные технологии. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 618—647.
9. Панкреонекроз / И.И. Затевахин [и др.]. — М., 2007. — С. 125—137.
10. Потапов А.Ф. Комплексная оценка интенсивной терапии хирургической абдоминальной инфекции в специализированном Центре экстренной медицинской помощи Республики Саха (Якутия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — С. 3—25.
11. Рогожин В.В. Методы биохимических исследований. — Якутск, 1998. — С. 8—27.
12. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М., 2008. — С. 5—20.
13. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. — 2005. — № 2. — С. 33—41.
14. Шестопалов А.Е., Бутров А.В. Метронидазол в антибактериальной терапии гнойно-септических заболеваний в абдоминальной хирургии // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 12. — С. 986—987.
15. Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P., Draper E.A. APACHE II—acute physiology and chronic health evaluation: physiologically based classification system / W.A. Knaus [et. al] // Crit. Care Med. — 1981. — Vol. 9. — P. 591—597.
16. Lankisch P.G., Lerch M.M. The role of antibiotics prophylaxis in the treatment of acute pancreatitis // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40 (2). — P. 149—155.
17. Mayerle J., Simon P., Kraft M. Conservative treatment of acute pancreatitis // Med. Klin. (Munich). — 2003. — Vol. 98, N 12. — P. 744—749.
18. Olakowski M., Dranka-Bojarowska D. Management of necrotizing pancreatitis // Acta Chir. Belgr. — 2006. — Vol. 106, № 2. — P. 172—176.
19. Ranson J.H.C. Acute pancreatitis: pathogenesis, outcome and treatment // Clin. Gastroenterol. — 1984. — Vol. 13 (9). — P. 843—863.

Сведения об авторах

Савельев Вячеслав Васильевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, урологии, онкологии и отоларингологии ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58; e-mail: vvsaveliev@mail.ru)

Гоголев Николай Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий + кафедрой факультетской хирургии, урологии, онкологии и отоларингологии ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (e-mail: gogrcemp@rambler.ru)

Шамаева Степанида Харитоновна — кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клинической микробиологии ГУ «РБ № 2-ЦЭМП» (e-mail: stevas@mail.ru)

Потапов Александр Филлипович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (e-mail: potapov-paf@mail.ru)

Портнягина Ульяна Семеновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (e-mail: ulyana-nsr@mail.ru)

И.В. Семенякин ¹, М.И. Васильченко ², Д.А. Зеленин ², Е.А. Яшин ¹

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЦИСТЭКТОМИИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

¹ Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн (Оренбург)² ФГУ «2 Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ (Москва)

Проанализированы результаты лечения 110 больных, перенесших цистэктомию, с различными видами деривации мочи. В раннем послеоперационном периоде возникли следующие осложнения: длительный парез кишечника, динамическая кишечная непроходимость, тромбоз наружной подвздошной артерии, несостоятельность межкишечных анастомозов и уретеро-резервуарных анастомозов, образование лимфоцеле, обострение хронического пиелонефрита. В позднем послеоперационном периоде основными осложнениями являлись: недержание мочи, стриктура уретро-резервуарного анастомоза, камнеобразование в мочевом пузыре. Проведенные оперативные и консервативные методы лечения позволили купировать возникшие осложнения.

Ключевые слова: цистэктомия, деривация мочи, осложнения цистэктомии

COMPLICATIONS AFTER CYSTECTOMY AND THEIR TREATMENT

I.V. Semenyakin ¹, M.I. Vasilchenko ², D.A. Zelenin ², E.A. Yashin ¹¹ Orenburg Regional Clinical Psychoneurologic Hospital for War Veteran, Orenburg² 2nd Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of Moscow District, Moscow

We analyzed the results of treatment of 110 patients who had cystectomy with different types of urinary diversion. In the early postoperative period next complications occurred: prolonged intestinal paresis, dynamic ileus, thrombosis of the external iliac artery, failure of intestinal anastomosis and the uretero-reservoir anastomosis, lymphocele formation, exacerbation of chronic pyelonephritis. In the late postoperative major complications were: urinary incontinence, stricture of the uretero-reservoir anastomosis, bladder stone formation. Conducted operational and conservative methods of treatment allowed the arrest caused complications.

Key words: cystectomy, urinary diversion, complications cystectomy

Радикальная цистэктомия является стандартным методом лечения при мышечно-инвазивном раке мочевого пузыря. Цистэктомия показана при заболеваниях мочевого пузыря, повлекших за собой нарушение его функций, приводящих к патологическим изменениям верхних мочевых путей (микроцистис, микроцистис с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и др.). Цистэктомия с кишечной пластикой мочевого пузыря является одной из наиболее сложных и травматичных операций в урологии с высоким риском развития осложнений. Ранние послеоперационные осложнения достигают 10–50 %, послеоперационная смертность, по данным разных авторов, составляет 2,3–26,9 % [1, 4].

Среди наиболее часто встречающихся послеоперационных осложнений отмечают: несостоятельность межкишечных, кишечно-мочеточниковых анастомозов, некроз дистальных отделов мочеточников, развитие уретерогидронефрозов, развитие пиелонефритов, длительная лимфорея, кишечная непроходимость, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда. Осложнения в раннем послеоперационном периоде в большей степени зависят от травматичности операции, а поздние — в основном от метода деривации мочи [2, 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2006–2011 гг. в урологических отделениях ГБУЗ ООКПГВВ и ФГУ «2 ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ 110 больным выполнена

цистэктомия с различными видами деривации мочи. Средний возраст пациентов составил 68 лет. По поводу инвазивного рака мочевого пузыря прооперированы в стадии T2N0M0 — 54, T3N0M0 — 31, T4N0M0 — 9, T3-4N1-2M0 — 6 больных. Цистэктомия выполнена по поводу микроцистиса различной этиологии 5 пациентам. Мужчин было 106, женщин — 4. В 78 случаях рака мочевого пузыря верифицирован переходно-клеточный тип опухоли, в 15 — плоскоклеточный, в 7 — аденокарцинома. Процесс носил первичный характер у 67 больных, у 33 — рецидивный. У 10 пациентов к моменту операции имелся односторонний, а у 8 — двусторонний гидронефроз. Всем больным проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений низкомолекулярными антикоагулянтами.

Кишечный резервуар формировался из сегмента терминального отдела подвздошной кишки. При ортотопической пластике формировался мочевой пузырь по оригинальной методике с созданием инвагинационных уретероэнтероанастомозов (патент № 2337630 от 10 ноября 2008 года). При невозможности выполнения ортотопической пластики мочевого пузыря и восстановления самостоятельного мочеиспускания, больным выполнялось формирование гетеротопического тонкокишечного резервуара с удерживающим клапаном (патент № 2277866 от 29 января 2004 года) или илеоконduit по Брикеру. Стандартная лимфаденэктомия выполнена 58 больным, 25 — расширенная лимфаденэктомия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Способ отведения мочи определяли у каждого пациента индивидуально, он зависел от сочетания нескольких факторов, а именно — от возраста, стадии онкологического заболевания, сопутствующей патологии, ожидаемой продолжительности жизни, пожелания больного.

Среди проведенных методов деривации мочи ортотопический искусственный тонкокишечный мочевого пузырь сформирован у 57, гетеротопический мочевого пузырь — у 37 пациентов, 16 больным выполнены инконтинентные методы деривации мочи: операция Брикера — 5, уретерокутанеостомия — 11 пациентам. Уретерокутанеостомия осуществлена пациентам с тяжелым общим состоянием и высоким риском осложнений при выполнении других методов деривации мочи. Средняя продолжительность операции составила 330 минут. Интраоперационная кровопотеря в среднем составила 656 мл. Средний койко-день после операции составил 42 дня.

Интраоперационные осложнения, связанные с этапом цистэктомии и лимфаденэктомией, возникли у 2 (1,8 %) больных. В первом случае была повреждена передняя стенка прямой кишки. Дефект кишки был ушит трехрядным швом, и наложена разгрузочная сигмостома. Повреждение передней стенки прямой кишки было связано с выраженным спаечным процессом и опухолевой инфильтрацией между мочевым пузырем и прямой кишкой. Показания к операции у данного пациента являлись витальными, обусловленные профузным кровотечением из опухоли мочевого пузыря. Методом деривации мочи в данном случае являлась уретерокутанеостомия. Через 3 месяца сигмостома была закрыта. Во втором случае при лимфаденэктомии была повреждена стенка левой общей подвздошной вены, дефект стенки был ушит, кровоток восстановлен.

В раннем послеоперационном периоде у 2 (1,8 %) больных развился тромбоз наружных подвздошных артерий, была выполнена релапаротомия с ревизией подвздошных артерий и тромбинэктомия, кровоток был восстановлен.

Динамическая кишечная непроходимость и длительный парез кишечника были у 15 (13,6 %) больных. Продленный «эпидуральный блок» и комплекс консервативных методов лечения позволили купировать данные осложнения консервативно.

Обострение хронического пиелонефрита развилось у 8 (7,2 %) больных, после проведения консервативной антибактериальной терапии данный процесс был купирован.

Выполнение расширенной тазовой лимфаденэктомии привело к учащению образования лимфоцеле — 8 (7,2 %) пациентов, в 1 случае его дренирование (3 литра) потребовало повторного оперативного вмешательства, в остальных случаях выполнялась пункция и дренирование лимфоцеле нефростомическим дренажом под ультразвуковым наведением.

Несостоятельность уретеро-резервуарных анастомозов возникла у 3 (2,7 %) больных. Всем

этим больным выполнялась деривация мочи путем формирования илеокондуита по Брикеру. У двух пациентов данное осложнение потребовало ревизии зон анастомоза и реанастомозирования, у 1 больного выполнение чрескожной пункционной нефростомии и увеличения времени «стояния» мочеточникового катетера позволило избежать релапаротомии. Возникновение данного осложнения мы связываем с выделением излишне большого участка мочеточников перед выполнением анастомозов, из-за этого происходит нарушение трофики стенки мочеточника.

Несостоятельность межкишечного анастомоза возникла у 2 (1,8 %) больных, в обоих случаях была выполнена релапаротомия. В одном случае была выполнена илеостомия, в другом дефект анастомоза был ушит.

К поздним осложнениям, связанным с формированием тонкокишечного мочевого резервуара, были отнесены осложнения, возникшие у пациентов через 3 месяца после операции и более. Стриктура резервуаро-уретрального анастомоза была диагностирована в 2 (1,8 %) случаях, конкременты мочевого резервуара — в 6 (5,5 %) случаях, считаем необходимым отметить, что в 2 случаях данные осложнения были обусловлены стриктурой резервуаро-уретрального анастомоза, что привело к гиперконтиненции и камнеобразованию. Выполнение рассечения стриктуры, трансуретральной электрорезекции рубцовых тканей зоны анастомоза и механической литотрипсии позволило избавить пациентов от повторного камнеобразования. Состав удаленных конкрементов показал, что основным субстратом к их образованию послужили слизь и соли мочевой кислоты, у остальных трех пациентов без гиперконтиненции наличие скобок (при выделении кишечного сегмента с помощью сшивающего аппарата УКЛ-40) или же фрагментов лигатур привели к образованию камней.

Недержание мочи различной степени тяжести в первые 3 месяца после операции среди больных с искусственным мочевым пузырем отмечалось в 34 (59,6 %) случаях. Через 6 месяцев недержание мочи присутствовало у 21 (19,1 %) больного, необходимо отметить, что степень тяжести была легкая и средняя. Через год после операции недержание мочи легкой степени отмечалось у 4 (7 %) пациентов. Данную динамику уменьшения недержания мочи мы связываем с формированием достаточной емкости искусственного мочевого пузыря и уменьшения внутрипузырного давления.

ВЫВОДЫ

На возникновение осложнений после цистэктомии оказывают влияние многие факторы, среди которых можно выделить факторы со стороны хирурга, где проводится оперативное вмешательство (опыт и технические навыки хирурга), предоперационное состояние больного (сопутствующие заболевания, возраст), выбор метода деривации мочи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к её решению // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 231 — 234.
2. Влияние метода деривации мочи на отдаленные результаты и качество жизни у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии / А.Н. Понукалин, П.В. Глыбочко, Б.И. Блюмберг [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — № 2. — С. 195 — 200.
3. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М.: Вердана, 2001. — С. 181.
4. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. — Харьков: Факт, 2002. — 303 с.

Сведения об авторах

Семенякин Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-уролог психосоматического урологического отделения Оренбургского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (460021, г. Оренбург, ул. Депутатская, 86; тел.: 8 (3532) 56-01-85; e-mail: iceig@mail.ru)

Васильченко Михаил Иванович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы № 50 г. Москва (107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8а; e-mail: vasilhenko@mail.ru)

Зеленин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ординатор урологического отделения ФГУ «2 ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ (107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8а; e-mail: d_zelenin@inbox.ru)

Яшин Евгений Александрович — заведующий психосоматическим урологическим отделением Оренбургского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (460035, г. Оренбург, ул. Комсомольская, 202)

И.В. Семенякин ¹, М.И. Васильченко ², Д.А. Зеленин ², А.М. Хазимов ¹**ОРТОТОПИЧЕСКАЯ КИШЕЧНАЯ ПЛАСТИКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ – КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД**¹ *Оренбургский областной клинический психоневрологический госпиталь ветеранов войн (Оренбург)*² *ФГУ «2 Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ (Москва)*

Проанализированы результаты лечения 57 пациентов, перенесших цистэктомию с формированием искусственного тонкокишечного мочевого пузыря. Цистопластика выполнялась по оригинальной методике. Подход к выбору метода создания искусственного мочевого пузыря был комплексным. Учитывалась длина резекции кишечника, техника формирования и форма мочевого пузыря, предварительно рассчитывался объем искусственного мочевого пузыря, применялась антирефлюксная методика создания мочеточниково-кишечных анастомозов. Подобный подход позволил снизить риск возникновения послеоперационных осложнений и сохранить высокое качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цистэктомия, деривация мочи, искусственный мочевой пузырь

ORTHOTOPIC INTESTINOPLASTY OF URINARY BLADDER – A COMPLEX APPROACHI.V. Semenyakin ¹, M.I. Vasilchenko ², D.A. Zelenin ², A.M. Khazimov ¹¹ *Orenburg Regional Clinical Psychoneurologic Hospital for War Veteran, Orenburg*² *2nd Central Military Clinical Hospital named after P.V. Mandryk of Moscow District, Moscow*

We analyzed the results of treatment of 57 patients who had cystectomy with forming of orthotopic cystoplastic urinary bladder. Cystoplastics was performed by the original method. The approach to the choice of method for creating orthotopic bladder was complex. Take into account the length of ileum resection, the technique of formation and the shape of the bladder, pre-calculated volume of orthotopic urinary bladder technique was used to create antireflux ureteral-intestinal anastomosis. Such an approach to reduce the risk of postoperative complications and to maintain the high quality of life for patients.

Key words: cystectomy, urinary diversion, artificial urinary bladder

Рак мочевого пузыря занимает второе место в структуре онкологических заболеваний мочеполовой системы. В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты заболеваемости во всем мире, особенно в промышленно развитых странах [1, 2]. Частота встречаемости мышечно-инвазивных форм рака, при которых радикальная цистэктомия является «золотым стандартом» в комплексном хирургическом лечении, составляет до 25 % всех форм заболевания [3, 6].

Выбор метода отведения мочи после цистэктомии является ведущей задачей как для хирурга, так и для пациента. В настоящее время наиболее частым методом деривации мочи является кишечная пластика мочевого пузыря. Ортоотопическая кишечная пластика мочевого пузыря обеспечивает наилучшее качество жизни пациента после операции. Сегмент подвздошной кишки является наиболее часто используемым участком кишечника для создания мочевых резервуаров. Предложено большое количество методов (более 30) формирования искусственного мочевого пузыря, но они в основном различаются методикой создания формы после детубулиризации кишки [4, 5, 6]. Несмотря на совершенствование методов и техники операций, частота осложнений после операций кишечной деривации мочи остается высокой и составляет до 25 %.

Среди наиболее часто встречающихся осложнений отмечают: несостоятельность межкишеч-

ных, кишечно-мочеточниковых анастомозов, развитие уретерогидронефрозозов из-за малого объема сформированного мочевого пузыря, нарушения его шаровидности и больших механических нагрузок, возникновение электролитных нарушений, дефицит витаминов в связи с излишней резекцией кишечника, недержание мочи в послеоперационном периоде [1, 3]. Для уменьшения числа и тяжести осложнений выработаны основные требования к мочевым пузырям, сформированным из кишечника: достаточный объем мочевого пузыря с низким внутрипузырным давлением, функциональная и морфологическая адаптация стенки кишки, возможность в последующем шаровидного изменения формы мочевого пузыря, «защита» верхних мочевых путей [4, 7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2005–2011 гг. в урологическом отделении ГБУЗ ООКПГВВ и ФГУ «2 ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ 105 больным выполнена цистэктомия с различными видами деривации мочи по поводу инвазивного рака мочевого пузыря. Цистэктомия выполнена по поводу микроцистиса различной этиологии 5 пациентам. Мужчин было 103 (93,6 %), женщин – 7 (6,4 %). В связи с тяжелым состоянием 17 (15,5 %) пациентам цистопластика выполнялась в два этапа. Первым этапом выполнялась цистэктомия с деривацией мочи методом уретерокутанеостомии, через 5–12 месяцев вы-

полнялась деривация мочи в кишечный резервуар. Ортотопическая кишечная пластика была выполнена 57 (51,8 %), гетеротопическая пластика — 37 (33,6 %), формирование илеокондуита по Брикеру — 5 (4,5 %), уретерокутанеостомия — 11 (10,0 %) больным.

Кишечный резервуар формировался из сегмента терминального отдела подвздошной кишки. Определение необходимой длины резецируемой части тонкой кишки производилось на основании предварительных расчетов с учетом индивидуальных особенностей морфометрических параметров тонкой кишки пациента и получения заданного объема искусственного мочевого пузыря (положительное решение о выдаче патента № 2010128022/14(039804) от 06.07.2010 г.). Основным морфометрическим параметром при расчетах необходимой длины резецируемой части кишки для формирования мочевого пузыря при цистопластике является длина полуокружности кишки, которая измеряется при сплющивании кишки. Определение длины резецируемой части тонкой кишки производилось по формуле

$$H = P : 2L,$$

где H — длина резецируемой части тонкой кишки; L — длина полуокружности кишки конкретного пациента; P — производная величина от планируемого объема создаваемого мочевого пузыря, вычисляемая по формуле:

$$P = 4\pi \left(\sqrt[3]{V : \frac{4}{3}\pi} \right)^2,$$

где V — объем создаваемого мочевого пузыря.

При ортотопической пластике искусственный мочевой пузырь формировался по оригинальной методике из терминального отдела подвздошной кишки (патент № 2337630 от 10 ноября 2008 года). Средняя часть резецированного участка кишки складывается в виде двустовки и пересекается по противобрыжечному краю. Формирование мочевого пузыря начинается путем сшивания задних стенок рассеченной кишки однорядным узловым швом. Передняя стенка сшивается асимметрично — нижняя часть полученного U-образного сегмента складывается поперечно кверху, накладывая направляющий шов. Однорядным узловым швом ушивается проксимальный участок передней стенки мочевого пузыря. Дистальный участок передней стенки ушивается однорядным узловым швом, оставляя неушитым отрезок протяженностью до 2 см. Края неушитою участка заворачиваются кверху и подшиваются к серозно-мышечному слою кишки отдельными узловыми швами, рассеченные края сшиваются с созданием «замка», формируя «жом» на дистальном конце кишечного мочевого пузыря. Дистальный конец кишечного пузыря анастомозируется с уретрой. Мочеточники имплантируются по антирефлюксной методике: на проксимальных недетубуляризованных участках кишечного мочевого пузыря выкраиваются площадки путём удаления серозно-мышечной обо-

лочки 20 — 30 × 5 — 7 мм, мочеточники укладываются до середины площадки и фиксируются отдельными швами у её проксимального края; вскрыв просвет кишки, формируются анастомозы; на проксимальный и дистальный край площадки накладываются отдельные лигатуры, при подтягивании за нити производится инвагинация дистальных концов мочеточников в просвет кишки.

При контрольных обследованиях в сроки от 1 месяца до 6 лет после операции больным выполнялись следующие методы исследования: общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование внутренних органов, экскреторная урография, цистография, цистоскопия, урофлоуметрия, компьютерная мультиспиральная томография, динамическая ангионеврофросцинтиграфия. В различные сроки после операции пациентам выполнялось исследование качества жизни с помощью опросников SF-36 и EORTC QLQ-C30 (version 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее время операции с формированием ортотопического тонкокишечного мочевого пузыря составило 390 минут. Послеоперационный койко-день составил в среднем 24 дня. Послеоперационная летальность — 2 (3,5 %) пациента. Послеоперационные осложнения были у 8 (14 %) пациентов, связанные со сформированным мочевым пузырем — у 2 (3,5 %) больных.

Применяемый нами метод позволял уже интраоперационно придать овальную форму тонкокишечному мочевому пузырю. Для формирования мочеточниково-резервуарного анастомоза в большинстве применяемых в настоящее время методов необходимо выделение дистального отдела мочеточника на протяжении [4, 7]. В дальнейшем возможно развитие осложнений, связанных с некрозом участка стенки мочеточника и несостоятельностью анастомозов. Использование нами оригинального метода формирования искусственного мочевого пузыря позволило избежать развития подобных осложнений, так как концы резецированного сегмента кишечника подводятся к культе мочеточника, и для формирования мочеточниково-резервуарного анастомоза достаточно выделения дистального отдела мочеточника на протяжении 15 — 25 мм, что позволяет полностью сохранить кровоснабжение в данной зоне мочеточника.

При оценке данных внутривенной урографии у пациентов в послеоперационном периоде признаков расширения чашечно-лоханочной системы выявлено не было, даже у больных с явлениями гидронефроза до операции.

Выполнение динамической ангионеврофросцинтиграфии после операции показало, что транспортировка радиофармпрепарата по реконструированному мочеточниково-пузырному сегменту, и функция почек в большинстве случаев не была нарушена, функциональное состояние почечной паренхимы не ухудшалось. Также оценивалась функ-

ция почек в сопоставлении с состоянием верхних мочевыводящих путей до выполнения операции. Результаты исследования показали, что в случаях, когда до операции было снижение функции почек из-за обструктивного компонента, определялся обтурационный тип кривой на ренограммах и снижение фильтрационной функции почек, после операции отмечалось улучшение фильтрационной функции почек — паренхиматозный тип кривой.

При биохимическом исследовании крови у больных в послеоперационном периоде электролитных нарушений дефицита витамина В12 выявлено не было.

По данным ретроградной цистогрфии определялся объем искусственного мочевого пузыря. При тугом наполнении мочевого пузыря отсутствовали рентгенологические признаки пузырно-мочеточникового рефлюкса. В течение 2—3 месяцев после операции у больных объем мочевого пузыря достигал запланированного во время операции, формировалась шаровидная форма мочевого пузыря. В сроки от 4 до 6 месяцев после операции у 53 (93 %) больных прекратилось недержание мочи. Полученные данные свидетельствуют о четкой взаимосвязи объема неопузыря и возможности удержания мочи.

По данным урофлоуметрии, через год после операции среднее время опорожнения составило 70 секунд, а средний поток мочи — 9 мл/сек. По нашему мнению, в течение 6—12 месяцев после операции происходил процесс адаптации больных к «новому процессу» мочеиспускания, а полученные уродинамические показатели свидетельствуют об адекватной функции искусственного мочевого пузыря.

Анкетирование по качеству жизни всех больных на сроках от 3 до 60 месяцев после операции выявило, что у данной группы больных в основном были снижены показатели общего восприятия здоровья, эмоциональных проблем и социальной активности в первые 6 месяцев после операции. Однако в более поздние сроки статистически

достоверной разницы показателей этой группы больных и контрольной группы выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Подход к выбору метода создания искусственного мочевого пузыря должен быть комплексным. Необходимо учитывать не только метод создания формы мочевого пузыря, но и длину резекции кишечника, возможность формирования необходимого объема мочевого пузыря, антирефлюксный механизм мочеточниково-кишечного анастомозирования. Подобный подход позволяет снизить риск возникновения послеоперационных осложнений, а в дальнейшем сохранить высокое качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е.И., Лоран О.Б. Проблема отведения мочи после радикальной цистэктомии и современные подходы к её решению // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 4. — С. 231—234.
2. Даренков С.П., Соколов А.Е., Очархаджиев С.Б. Ближайшие и отдаленные результаты уретеросигмостомии с формированием резервуара по Майнц-пауч II и Хасану // Урология. — 2004. — № 2. — С. 7—12.
3. Комяков Б.К., Фадеев В.А., Новиков А.И. Уродинамика искусственного мочевого пузыря // Урология. — 2006. — № 4. — С. 13—16.
4. Матвеев Б.П., Фигурин К.М., Карякин О.Б. Рак мочевого пузыря. — М., 2001. — С. 6—16.
5. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. — Харьков, 2002. — 303 с.
6. Спасительная цистэктомия у больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря / Б.П. Матвеев, М.И. Волкова, К.М. Фигурин, М.В. Петерс // Онкоурология. — 2009. — № 1. — С. 27—31.
7. Hautmann R.E., Abol-Enein H., Hafez K. Urinary diversion // Urology. — 2007. — N 69, Vol. 1. — P. 17—49.

Сведения об авторах

Семенякин Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-уролог психосоматического урологического отделения Оренбургского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (460021, г. Оренбург, ул. Депутатская, 86; тел.: 8 (3532) 56-01-85; e-mail: iceig@mail.ru)

Васильченко Михаил Иванович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской клинической больницы № 50 г. Москва (107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8а; e-mail: vasilhenko@mail.ru)

Зеленин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ординатор урологического отделения ФГУ «2 ЦВКГ им. П.В. Мандрыка» МО РФ (107014, г. Москва, ул. Большая Оленья, 8а; e-mail: d_zelenin@inbox.ru)

Хазимов Айнура Мухамедгалеевич — врач-уролог психосоматического урологического отделения Оренбургского областного клинического психоневрологического госпиталя ветеранов войн (460035, г. Оренбург, ул. Комсомольская, 202)

А.Н. Сидоров, А.Г. Захаров, А.Д. Макаров, П.А. Неустроев, И.Е. Бодунов, Д.Х. Тимирдяев

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕРИАМПУЛЯРНОЙ ЗОНЫ

Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины (Якутск)
ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (Якутск)

Анализируются результаты лечения 63 пациентов с опухолями панкреатодуоденальной зоны. У 52 больных была механическая желтуха, 47 были старше 50 лет. В качестве предоперационного метода декомпрессии желчных путей предпочтительно чрескожное чреспеченочное дренирование последних. Радикальная операция – панкреатодуоденальная резекция – оказалась возможной у 10 больных. Летальности при этой операции не было. У 39 пациентов выполнены паллиативные операции с 1 летальным исходом.

Ключевые слова: опухоли поджелудочной железы, хирургическое лечение

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF TUMORS OF PANCREAS AND PERIAMPULLARY ZONE

A.N. Sidorov, A.G. Zakharov, A.D. Makarov, P.A. Neustroev, I.E. Bodunov, D.Kh. Timirdyayev

Republican Hospital N 1 – National Center of Medicine, Yakutsk
North-East Federal University named M.K. Ammosov, Yakutsk

The results of treatment of 63 patients with tumors of pancreaticoduodenal zone are analyzed. 52 patients had obstructive jaundice, 47 were older than 50 years. Transcutaneous transhepatic drainage of biliary tracts is preferable as a preoperative method of biliary tracts decompression. Radical operation (pancreaticoduodenal resection) was possible in 10 patients. There were no cases of lethality at this operation. 39 patients had palliative operations with 1 fatal outcome.

Key words: pancreas tumors, surgical treatment

В хирургической онкологии поджелудочной железы ведущую роль занимают опухолевые поражения головки и периампулярной области. В настоящее время заболеваемость раком поджелудочной железы составляет в среднем 9,0 на 100 тыс. человек в год, занимая 10-е место по заболеваемости и 4-е место по смертности. В России в 2000 г. диагноз рака поджелудочной железы был поставлен у 13100 больных. За последние 30 лет заболеваемость раком поджелудочной железы в России возросла на 30 %. Вместе с тем показатели 5-летней выживаемости этой категории больных колеблются в пределах от 0 до 41 %, но наиболее часто указывают цифры 8 – 11 %. В первую очередь это обусловлено тем, что только 10 – 20 % пациентов с впервые выявленной опухолью поджелудочной железы подлежат радикальной операции, а в остальных случаях проводится либо паллиативное вмешательство, либо симптоматическая терапия [1].

В хирургическом отделении № 1 Клинического центра Национального центра медицины с 2005 по 2011 гг. находился на лечении 61 пациент с опухолью панкреатодуоденальной области, у 48 (79 %) был рак головки поджелудочной железы, у 4 (3 %) – рак тела и хвоста поджелудочной железы, у 8 (13 %) – рак большого дуоденального сосочка (БДС), у 3 (5 %) – рак дистального отдела общего желчного протока. Преобладали пациенты возрастом старше 50 лет (47 пациентов (77 %)). У 52 (85 %) пациентов при поступлении была картина

механической желтухи. Сегодня при постановке своевременного и верного диагноза практически невозможно обойтись без использования современных методов исследования. Из специальных методов исследования, позволяющих поставить точный диагноз до операции, мы используем УЗИ, ФЭГДС (с биопсией при возможности), РКТ, МРТ, прямую холангиографию, РПХГ. До операции материал для гистологического исследования мы получали при дуоденоскопии, щеточной биопсии – при прямой холангиографии. Но морфологическая верификация в большинстве случаев (35 больных (57 %)) была произведена только после интраоперационной биопсии. Преобладающим вариантом морфологического строения является аденокарцинома различной степени дифференцирования (38 случаев (62 %)), протоковый рак поджелудочной железы (2 случая (3 %)), бластома холедоха (1 случай (1,6 %)), холангиоцелюлярный рак (1 случай (1,6 %)), карциноидная опухоль (1 случай (1,6 %)), солиднопсевдопапиллярный рак (1 случай (1,6 %)). Морфологически опухоли удалось подтвердить в 44 (72 %) наблюдениях, в остальных случаях было невозможно взять материал для биопсии, или же он был неинформативен.

При наличии механической желтухи предоперационная подготовка была направлена, прежде всего, на декомпрессию желчевыводящей системы. Мы отдаем предпочтение наименее травматичной чрескожной чреспеченочной пункции и дренированию желчных путей под УЗИ-

контролем. Транспеченочный дренаж желчных протоков установлен 38 пациентам: 24 — на 1-е сутки, 10 пациентам — до 3-х суток, 4 пациентам — после 3-х суток. Также 1 пациенту установлен назо-билиарный зонд, 5 пациентов были с ранее установленными дренажами холедоха и 2 — ранее оперированные с холецистостомами. Плановое оперативное вмешательство считаем возможным, если уровень билирубина повышен не более чем на 100 — 150 мкмоль/л от нормы.

Все операции, выполненные как основной, главный момент хирургического лечения, мы разделили на следующие группы:

1. Радикальные — панкреатодуоденальные резекции (ПДР).

2. Паллиативные — отводящие желчь в желудочно-кишечный тракт.

3. Диагностические лапаротомии.

Кроме того, 5 больных не оперированы из-за тяжести состояния, наличия печеночной недостаточности, отказа от операций или манипуляций, наличия противопоказаний, преклонного возраста.

Наибольший интерес при панкреатодуоденальном раке представляет основная радикальная операция — ПДР. Панкреатодуоденальная резекция является единственным радикальным методом лечения рака головки поджелудочной железы, преампулярной части общего желчного протока и большого соска двенадцатиперстной кишки. В крупных специализированных центрах летальность после таких операций не превышает 6 % [2, 3, 5], а по данным некоторых авторов, вообще равна 0 % [6]. В настоящее время описано множество различных вариантов панкреатодуоденальных резекций (ПДР), которые по существу мало чем отличаются друг от друга. Их отличие заключено в некоторых технических подходах, а также в вариантах формирования межорганных соустьев. По нашему мнению, овладевая техникой ПДР, хирург должен досконально изучить и представлять последовательность каждого этапа этой сложнейшей операции.

Как и любая операция, ПДР должна выполняться из адекватного хирургического доступа. Наиболее удобным следует считать поперечный доступ или же широкую срединную лапаротомию.

Наиболее ответственным для исхода всего хирургического вмешательства является ревизия. Только после нее становится ясным, по какому пути пойдет операция, будет ли она радикальной или завершится одним из вариантов паллиативного пособия. Однако наиболее важным этапом ПДР остается реконструктивный. Ключевым моментом любого варианта операции ПДР является панкреатоеюноанастомоз, при этом необходимо сохранить экзокринную функцию оставшейся части железы и не допустить инфицирования поджелудочной железы содержимым кишечника. Ведь именно несостоятельность его, возникающая у 1,2 — 23 % пациентов, является одной из основных причин

неблагоприятных исходов в раннем послеоперационном периоде [2, 4, 7].

С 2005 по 2011 гг. было сделано 10 ПДР (1-я группа больных) — поровну по поводу рака головки поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка. У 2 больных операция закончена формированием панкреатоеюноанастомоза на каркасном дренаже и выведением микропанкреатостомы, у 8 — наложением панкреатоеюноанастомоза вшиванием панкреатического протока в кишку. Способ обработки культи поджелудочной железы зависел от ее состояния. При неизменной паренхиме и малом диаметре вирсунгова протока панкреатоеюноанастомоз накладывался на каркасном дренаже (с использованием эпидурального катетера наружным диаметром 1,0 мм). Если же железа была фиброзно изменена, а диаметр протока был достаточно велик, принималось решение в пользу панкреатоеюноанастомоза без каркасного дренирования, вшиванием протока в кишку. При этом в данной группе больных летальных исходов не было.

Во второй группе больных ввиду невозможности выполнения радикальной операции выполнены следующие виды обходных анастомозов: 19 гепатикоеюноанастомозов и 20 холецистоэнтероанастомозов. Среди них 1 летальный исход — у пациента, оперированного по экстренным показаниям, с раком головки поджелудочной железы, установленным интраоперационно. Пациент умер на 4-е сутки после операции, непосредственная причина смерти — респираторный дистресс-синдром, альвеолярный отек легких, отек головного мозга.

У 8 пациентов, относящихся к третьей группе, выполнена диагностическая лапаротомия. Ввиду распространенности процесса и наличия метастазов случаи расценены неоперабельными, у всех больных взята биопсия.

Все пациенты, находившиеся у нас на лечении, независимо от проведенной им операции были в последующем направлены на наблюдение и дальнейшее лечение к онкологам в ЯРОД или же по месту жительства. Дальнейшее наблюдение за больными в силу ряда причин не осуществлялось.

Таким образом, решение проблемы продления жизни больных раком поджелудочной железы и периапулярной области складывается из своевременной диагностики на ранних стадиях заболевания и адекватного лечения. Широкое применение радикальных оперативных вмешательств ограничено поздним выявлением заболевания. Также отметим, что необходимо дальнейшее совершенствование техники операций и внедрение расширенных радикальных хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жерлов Г.К. Рак панкреатодуоденальной зоны диагностика и лечение // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — № 1 (17). — С. 40 — 48.

2. Патюшко Ю.И., Котельников А.Г., Абга-
рян М.Г. Современное хирургическое и комбини-
рованное лечение больных экзокринным раком
головки поджелудочной железы и органов пери-
ампулярной зоны // Практическая онкология. —
2004. — Т. 5, № 2. — С. 94—107.

3. Системная химиотерапия больных с неопера-
бельным раком поджелудочной железы / В.А. Чер-
ный, Д.С. Осинский, В.Б. Коробко, Л.Н. Сенько // Онкология. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 138—144.

4. Adenocarcinoma of the ampulla of vater (a 28
year experience) / M. Talamani, R. Moesinger, H. Piff
et al. // Ann. Surg. — 1997. — Vol. 225. — P. 590—600.

5. Anderson H., Anderson-Sandberg A. Total
pancreatectomy for cancer of the pancreas: is it
appropriate? // World J. Surg. — 1996. — Vol. 20. —
P. 288—294.

6. One hundred and forty five consecutive pan-
creaticoduodenectomies without mortality / Came-
ron J.L., Pitt H., Yeo C. [et al.] // Ann. Surg. — 1993. —
Vol. 217. — P. 430—438.

7. Suzuki Y., Fujino Y., Fanioka Y. Factors
influencing hepaticojejunostomy leak following
pancreaticoduodenal resection; importance of
anastomotic leak test // Hepatogastroenterology. —
2003. — Vol. 50, N 49. — P. 254—257.

Сведения об авторах

Сидоров Алексей Николаевич — кандидат медицинских наук, директор клинического центра Республиканской больницы № 1 — Национального центра медицины (677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4; тел.: 8 (4112) 32-15-19)

Захаров Александр Георгиевич — заведующий хирургическим отделением № 1 Республиканской больницы № 1 — Национального центра медицины (677010, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, 4; тел.: 8 (4112) 39-55-24)

Неустроев Петр Афанасьевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Макаров Альберт Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

М.Б. Скворцов, А.И. Смолин

МИАСТЕНИЯ. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

В статье рассматриваются вопросы по диагностике и лечению миастении. Авторы считают, что тимэктомия в современных условиях является обоснованным и целесообразным, безопасным для пациентов оперативным вмешательством при лечении различных форм миастении. Своевременно выполненная тимэктомия избавляет больных от миастенических кризов, уменьшает тяжесть клинических проявлений генерализованной миастении и интеркуррентных заболеваний, улучшает качество жизни. + Результаты хирургического лечения больных путем тимэктомии достоверно лучше, чем длительного медикаментозного лечения, а продолжительность жизни после тимэктомии достоверно намного больше.

Ключевые слова: миастения, оперативное лечение, тимэктомия

MYASTHENIA. SURGICAL TREATMENT AND ITS EFFECTIVENESS

M.B. Skvortsov, A.I. Smolin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The article reviews the problems of diagnostics and treatment of myasthenia. The authors consider that thymectomy in modern conditions is founded, expedient and safe for the patients surgery at the treatment of different forms of myasthenia. Promptly realized thymectomy saves patients from myasthenic crises, decreases gravity of clinical manifestations of generalized myasthenia and intercurrent diseases, improves life quality. The results of surgical treatment of patients by thymectomy are reliably better than of prolonged drug treatment and life interval after thymectomy is reliably longer.

Key words: myasthenia, operative treatment, thymectomy

Миастения — тяжелое нейро-мышечное заболевание, характеризующееся патологическим истощением произвольной мускулатуры [9], связанное с нарушением иммунных механизмов, отрицательно влияющее на нервно-мышечную передачу. Оно проявляется слабостью и патологической утомляемостью разных групп поперечно-полосатых мышц, имеет прогрессирующее течение и приводит к инвалидизации в 60–70 % наблюдений [12], а при отсутствии эффективного лечения — и к гибели больных [1, 4, 5, 6, 8, 12, 14, 18, 20]. Длительность заболевания варьирует от 1 до 20 лет [12].

Миастения встречается с частотой от 0,5–6 до 5–12 [1, 6, 7, 8, 12] на 100 тыс. населения. В последние десятилетия отмечается увеличение заболеваемости. Соотношение М : Ж = 1 : 3 [7, 8]. Миастения может проявиться в любое время от первых дней жизни до пожилого возраста. Средний возраст дебюта заболевания — 20–30 лет [1, 8, 20]. Этиология генерализованной миастении (МГ) спорная. Многие авторы обходят стороной этот вопрос, а Р.П. Лайсек и Р.Л. Барчи указывают, что этиология ГМ неизвестна [8].

Связь миастении с патологией тимуса

Имеются неоспоримые фактические данные, указывающие на участие дисфункции вилочковой железы (ВЖ) в патогенезе миастении, однако ее изменения при этом заболевании неоднозначны и довольно гетерогенны [2, 7, 8, 15, 16]. Патологию ВЖ обнаруживают у 70–90 % больных миастенией [8]. В.П. Харченко с соавт. (1998) указывают, что из 2000

больных генерализованной миастенией патологические изменения ВЖ обнаружены у всех, из них неопухолевые — у 87,3 %, опухоли — у 12,7 % [2].

Среди больных с тимомой 24–40 % страдают миастенией [8, 18].

Основные симптомы миастении — слабость поперечно-полосатых мышц, часто непостоянная, и повышенная утомляемость. Мышечная слабость вариabельна как по степени, так и по ее локализации [3, 4, 6, 7, 12, 15, 16].

Основными проявлениями миастении в наших наблюдениях были слабость и патологическая утомляемость разных групп мышц: глазодвигательных — птоз, косоглазие, диплопия; ограничение подвижности глазных яблок; бульбарных — затруднение глотания, попадание пищи в нос, дисфония, дизартрия, назолалия; жевательных и мимических — лагофталм, невозможность надуть щеки, оскалить зубы, нарушения дикции, изменения мимики и внешнего вида; скелетной мускулатуры — мышц рук, ног, шеи, туловища, диафрагмы.

Степень поражения варьирует даже у одного больного. Основными симптомами, угрожающими жизни больного, считаются слабость мышц гортани и дыхательных мышц [7, 8].

Осложнения миастении — миастенический криз, холинергический криз [4, 6, 7, 8, 12, 15, 16]. Предвестники криза — тахикардия, беспокойство, бессонница, быстро нарастающая слабость мышц туловища и конечностей, дыхательной и бульбарной мускулатуры либо тотально, либо по частям [8]. Длительность кризов — от нескольких часов до 5 суток [12].

Диагноз миастении основывается на данных обследования больных по характерной клинической картине, данных электромиографического исследования, а также данных стандартного фармакологического теста с введением прозерина [3, 4, 6, 7, 8, 12, 14, 16]. Одним из важных методов диагностики является исследование состояния тимуса, как правило, рентгенологическими методами — компьютерная томография средостения, МРТ [14, 15]. Чувствительность КТ либо МРТ средостения при миастении составляет 95,7 %.

Задачи лечения во многом зависят от формы и степени тяжести заболевания и направлены на уменьшение мышечной слабости и увеличение времени нахождения больных вне стационара [15].

Средств и препаратов для лечения миастении много. Все они обладают недостатками и побочными эффектами, поэтому при лечении больных миастенией нельзя проявлять догматизм. Практически все больные миастенией, даже если они чувствуют себя хорошо, должны всегда считаться потенциально тяжелооболеченными [4, 8]. Результаты лечения во многом зависят от своевременности его начала [4, 7, 8].

До введения в практику лечения миастении антихолинэстеразными препаратами (АХЭП), т.е. до 1934 г., от 80 до 90 % больных погибали в первые 2 года от начала заболевания. Общая смертность от миастении до применения АХЭП была порядка 40 %. Современные данные совершенно иные [3, 4, 7, 8].

Патогенез миастении тесно связан с дисфункцией вилочковой железы, в связи с этим тимэктомию занимает ведущее место и является основным патогенетически обоснованным методом в комплексном лечении больных миастенией независимо от характера морфологических изменений в вилочковой железе [1, 8, 15]. Продолжительность жизни у оперированных больше, чем у неоперированных [8]. Своевременно выполненная тимэктомию приводит к улучшению у 93,5 % детей и 82,4 % взрослых [12].

Обоснованием тимэктомии считается патогенетическая целесообразность. К настоящему времени в литературе имеется достаточно доказательств целесообразности тимэктомии в лечении больных с миастенией [1, 2, 3, 4, 6, 7, 14, 15, 16]. Прогрессирующая миастения является абсолютным показанием к операции [6, 12]. Операцию выполняют не только при тяжелом осложненном течении, но и в начальных стадиях — до развития тяжелых осложнений и генерализации процесса [12]. Тотальную тимэктомию необходимо производить *как можно раньше, как только установлен диагноз миастении*, особенно, при её прогрессирующем течении. Тимомтимэктомию абсолютно показана при генерализованной миастении в сочетании с опухолью [2, 7, 12]. Глазная форма ГМ после тимэктомии не прогрессирует, то же отмечается и при других локальных формах [12]. Трехлетняя выживаемость после тимомтимэктомии составляет 94,2 %, пятилетняя — 83,7 %, десятилетняя — 72,3 % [14, 20].

Противопоказания к тимэктомии

Важным аргументом против операции в прежние годы была высокая летальность. Послеоперационная смертность в связи с операцией в 50—60-е годы колебалась от 8 до 38 %, в 80-е — 3—5 %, в настоящее время она составляет 1,8 %, в т.ч. 0,9 % — при неопухолевых формах миастении, а при тимоммах — 5,7—36 % [7, 8, 12]. Следовательно, отмечается стойкое и неуклонное снижение послеоперационной летальности.

К. Kondo с соавт. (2005) отметили появление генерализованной миастении после тимэктомии у 8 (1 %) из 827 больных с тимоммами без исходной миастении в сроки от 6 дней до 45 месяцев [18]. Имеются и другие сообщения о больных, у которых первые симптомы миастении появились после тимэктомии по поводу тимоммы без исходной миастении [8, 17], что вопреки сложившейся концепции ставит под сомнение возможность излечения от миастении путем тимэктомии. Пожилой возраст не является противопоказанием к операции [12], детский — тоже [8, 12, 14].

До операции необходимо создать запас прочности в компенсации миастенических расстройств. Важно стабилизировать миастеническое состояние в предоперационном периоде на минимально возможных дозах АХЭП [3, 6, 7, 8, 14].

Хирургическое лечение миастении

Впервые тимэктомию при миастении выполнил в 1911 г. Фердинанд Зауэрбрух [3, 12, 15] больной 20 лет, страдавшей миастенией и базедовой болезнью. Операция привела к излечению больной от миастении [12]. Широкое применение тимэктомии для лечения миастении началось после первой успешной операции, произведенной Blalock в 1936 г. [3, 8] больной 19 лет. В нашей стране первую тимэктомию у больной миастенией выполнили 8.06.1940 г. А.М. Дыхно и Е.Я. Злотникова [5]. Под местной анестезией совкаином шейным доступом авторы произвели «*вылуцение*» железы (термин авторов).

В настоящее время у большинства специалистов, знающих эту проблему, нет сомнений в том, что тимэктомию является высокоэффективным, патогенетически обоснованным методом лечения миастении, занимающим одно из ведущих мест в комплексной терапии [14].

Причины смерти в раннем послеоперационном периоде — внезапная остановка дыхания, послеоперационная пневмония, гематома переднего средостения; при опухолевых формах миастении — миастенический криз, сердечно-сосудистая недостаточность и пневмония [12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами тимэктомию в лечении миастении выполняется с 1971 года. Операции с 1973 г. по март 2012 г. выполнили 206 больным в клинике госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета на базе отделения грудной хирургии Областной клинической больницы. Специального подбора больных на операцию

не было — никому из обратившихся в операции не отказали. Оперированы 206 человек, в том числе 1 — дважды, одна больная оперирована повторно после операции в другом учреждении. Возраст больных был от 10 до 83 лет ($n = 156$): до 15 лет — 16, 16 — 19 лет — 28; 20 — 29 лет — 53; 30 — 39 лет — 25; 40 — 49 лет — 19; 50 — 59 лет — 10; 60 лет и старше — 5 человек, средний возраст — 29,4 года. Женщин — 148, мужчин — 58.

Диагноз «миастения» был установлен у 206 больных, из них миастения в сочетании с тимомой была диагностирована у 37 человек, в сочетании с тимомой и зобом — у 4, в сочетании с кистой тимуса — у 1. В этой группе у 1 больной была тимомом без миастенических проявлений. Тяжесть течения миастении (по С.А. Гаджиеву с соавт. (1971)) у оперированных нами больных ($n = 184$) различали: *среднюю* (57,5 %), *тяжелую* (35,1 %) и *очень тяжелую* (7,5 %). Выделяли генерализованную форму и миастению с бульбарными проявлениями. Генерализованная форма миастении была у всех, в том числе в сочетании с бульбарными проявлениями — у 46. Миастения с бульбарными проявлениями в сочетании с тимомой была у 4 чел.

Показанием к операции считали наличие у больных миастении. Как правило, оперативному лечению предшествовало лечение в неврологических стационарах — в клинике нервных болезней им. Х.Г. Ходоса ИГМУ, в неврологическом отделении Иркутской областной клинической больницы и др. Предшествующее лечение включало в себя применение антихолинэстеразных препаратов (АХЭП), гормонотерапию, пульс-терапию, плазмаферез, а также общеукрепляющее лечение — введение белковых препаратов, препаратов крови, полиэлектролитных растворов, витаминотерапию, по показаниям — коррекцию КЩС, антибактериальную терапию, симптоматическое лечение. Консервативное лечение предшествовало операции в течение 1 — 7 лет. Двоим больным операция выполнена повторно — при рецидиве миастении.

Мы в хирургической клинике перед операцией проводили подбор оптимальной минимальной дозы АХЭП, служившей ориентиром для лечения в послеоперационном периоде. Предпочитаем инъекционные формы (как правило, прозерин, поскольку его дозировку легко варьировать между оральной и парентеральной формами приема). Одновременно проводили коррекцию бронхо-легочных нарушений, водно-электролитных и белковых расстройств и др.

Накануне операции больных переводили в реанимационное отделение и с 00 часов в день операции прекращали введение АХЭП. Операцию выполняли под общей анестезией в условиях тотальной миорелаксации и искусственной вентиляции легких.

Для доступа использовали продольную срединную стернотомию. Иногда применяли частичную стернотомию с рассечением рукоятки и верхней трети тела грудины, если это не приводило к нарушению принципа радикальности операции. Цель

операции — полное удаление тимуса, его добавочных элементов и клетчатки переднего средостения (Гаджиев С.А. с соавт. (1971); Васильев В.Н. (1985)). Срединная стернотомия позволяет полностью удалить не только тимус, но и окружающую его клетчатку средостения. Несоблюдение этого правила и оставление неудаленной клетчатки средостения привело у 1 больного к рецидиву миастении и необходимости выполнения повторной операции через год, при которой была удалена клетчатка переднего средостения с хорошим непосредственным результатом.

Техника выполняемой нами операции тимэктомии принципиально не отличается от описанной нашими учителями — С.А. Гаджиевым с соавт. (1971), В.Н. Васильевым (1985). После выполнения полной или частичной срединной стернотомии выделяем нижние полюса левой, затем правой долей тимуса вместе с окружающей их клетчаткой средостения, далее мобилизуем тело и верхние полюса обеих долей. Сосуды тимуса лигируем и пересекаем по мере их выявления.

Параллельно с выделением фрагментов железы отделяем и удаляем жировую клетчатку средостения с передней поверхности перикарда, восходящей аорты, межплевральную клетчатку до диафрагмальных нервов, из шейно-медиастинальной области у верхних полюсов железы. После ревизии, тщательного гемостаза сшиваем края грудины, используя лавсановые нити № 8 или стальную проволоку с хирургической иглой. Операцию всегда заканчиваем дренированием переднего средостения. Объем операции расширяли при тимоме, при повторных операциях (рецидив миастении). Иногда макроскопически отмечали отсутствие сформированной ткани тимуса и лишь при гистологическом исследовании в удаленной клетчатке средостения находили островки тимуса или его фрагменты. У ряда больных тимус представлен разрозненными участками ткани железы с островками тимуса в жировой клетчатке, выявляемыми при микроскопии. Также редко встречались многофокусные, или многодольчатые, формы тимуса, вокруг которых всегда была жировая клетчатка, в ней выявляли фрагменты железы.

Интраоперационные осложнения

Мы неоднократно отмечали повреждение листков медиастинальной плевры при выделении тимуса или клетчатки. Поскольку оно возникало в связи с мобилизацией органа, часто сросшегося с медиастинальной плеврой, мы не считаем это осложнением и ушиваем дефект медиастинальной плевры во время операции, а при невозможности ушивания больших дефектов устанавливали дренажи в соответствующую плевральную полость на 24 — 48 часов без отрицательных последствий. Повреждение безымянной вены при высечении тимуса произошло дважды. У обоих больных вены ушиты без последствий. Кровотечение из краев рассеченной грудины убедительно останавливается коагуляцией надкостницы по передней и задней

поверхностям. Поэтому в последние 20 лет для гемостаза мы не применяем втирание воска в края рассеченной грудины. Введение АХЭП начинаем с дооперационной дозы. У многих больных сразу после операции для восстановления дыхания введение АХЭП не понадобилось в связи с достаточной самостоятельной дыхательной активностью, ряду больных и в дальнейшем не потребовался прием АХЭП и они были выписаны в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-невропатолога по месту жительства.

В первые 3–5 суток проводим по показаниям сочетанное лечение — патогенетическое в сочетании с общеукрепляющим лечением — коррекция нарушений белкового обмена, КЩС (вводим растворы альбумина, плазму, электролитные смеси, витамины). Применение кортикостероидов в первые 3–5 суток при неосложненном течении не потребовалось ни одному из наших больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами у 206 больных выполнены 205 операций — тимэктомия (165), тимтимомэктомия (33), тимэктомия с резекцией щитовидной железы (3), тимомэктомия с резекцией верхней доли левого легкого по поводу метастаза тимомы (2), тимэктомия с удалением кисты тимуса и невриномы переднего средостения (1), пробная медиастинотомия с биопсией из опухоли (1). У всех больных стремились к полному удалению тимуса и жировой клетчатки переднего средостения. Повторная медиастинотомия с удалением клетчатки средостения по поводу рецидива миастении выполнена 1 больному через год после первой операции. Повторная медиастинотомия с последующей тимэктомией, ангиолизисом ВПВ и ее притоков по поводу лучевого тимита, склерозирующего переднего медиастинита и посттромботического синдрома обеих плечеголовных вен выполнена 1 вышеописанной больной.

При интраоперационной ревизии ($n = 206$) и последующей гистологической оценке патология тимуса визуально не отмечена у 69 (33,5 %) больных, гиперплазия тимуса выявлена у 109 (52,9 %), опухолевое поражение — у 22 (10,5 %): тимомы — у 19 (9,2 %), папиллярный рак — 1 (0,48 %), злокачественная тимомы — 1 (0,48 %), метастаз рака легкого в тимус — 1 (0,48 %); кистозное перерождение обеих долей тимуса — у 4 (1,94 %), склероз ткани железы и лучевой тимит — у 2 (0,97 %) больных.

При сочетании миастении с зобом у 4 больных одновременно из того же доступа выполняли соответствующего объема резекцию щитовидной железы. При тимоме объем операции увеличивали за счет более широкого удаления клетчатки средостения, доступных лимфоузлов, резекции верхушки легкого с прораставшей в него опухолью.

Ранний послеоперационный период протекал без осложнений у 88,3 % больных. Самостоятельное дыхание восстанавливается в течение нескольких часов после окончания операции и прекращения введения миорелаксантов, им с первого дня назначали дооперационную дозу АХЭП, больные

выписываются на 12–16-е сутки после операции. Ранние послеоперационные осложнения были у 19 (9,6 %) больных — внутримедиастинальное кровотечение, потребовавшее рестерностомии (3), гнойный трахеобронхит (1), правосторонняя пневмония (1), передний медиастинит (2), миастенический криз на 3–4-е сутки (3), нагноение раны (4), остеомиелит грудины (1), расхождение швов кожной раны без нагноения (1), гипоксемический инфаркт миокарда (1). Длительная ИВЛ в послеоперационном периоде в течение 18 и 30 суток потребовалась двоим больным, что, по-видимому, следует отнести к послеоперационным осложнениям, вызванным основным заболеванием и, возможно, недостаточной предоперационной подготовкой.

У ряда больных в раннем послеоперационном периоде возникла дыхательная слабость, она была своевременно диагностирована, больные повторно интубированы и переведены на ИВЛ на несколько суток, у двоих ИВЛ продолжалась еще 2 и 4 недели до восстановления самостоятельного дыхания, и все они поправились. Следовательно, своевременный перевод больных на ИВЛ позволяет добиться выздоровления после операции, а опоздание с переводом на ИВЛ может закончиться фатально. Поэтому пролонгированное пребывание больных после тимэктомии по поводу генерализованной миастении в специализированной палате (отделении) интенсивной терапии нужно считать целесообразным в течение всего критического срока, по нашим данным, он должен быть не менее 4–5 суток.

Послеоперационное пребывание в хирургическом стационаре продолжалось до стабилизации больных, снятия кожных швов и устранения хирургических осложнений; оно составило 12–13 дней у 147 пациентов, 14–21 день — у 45, 22–30 дней — у 7, 31–64 дня — у 7 больных.

Исход операции

У подавляющего большинства больных нами отмечено улучшение общего состояния, уменьшение дозы АХЭП, а некоторые вовсе отказались от их приема, все больные выписаны под наблюдение хирурга и для продолжения лечения у невропатологов по месту жительства.

Эффекта от операции в раннем послеоперационном периоде не было у 1 больной — она по-прежнему принимала большие дозы калимина (6 таблеток в сутки). У 1 больного с далеко зашедшей формой тимомы удаление ее было технически невозможно, она удалена частично, течение миастении не улучшилось, больной выписан без изменений и направлен для продолжения лечения тимомы в онкодиспансер.

Смерть в послеоперационном периоде наступила у 5 (2,6 %) больных от недиагностированного внутримедиастинального кровотечения (1), некомпенсированного миастенического криза на 3–4-е сутки со смертельной остановкой дыхания (3), гипоксемического инфаркта миокарда на 3-и сутки (1). Следует отметить, что эти исходы были в основном в начале 80-х годов, когда не было спе-

специализированного реанимационного отделения для больных торакального профиля, и они были переведены из реанимационного в торакальное отделение после восстановления самостоятельного дыхания и экстубации.

Патология тимуса не выявлена у 30,6 %, гиперплазия железы — у 55,4 %, опухоли — у 11,3 %, другая патология (кисты, лучевой тимит) — у 3 %. Сочетание патологии тимуса и щитовидной железы при генерализованной миастении было у 2 % больных. Чем позже производится операция, тем более трудна подготовка к операции, компенсация миастенических и дыхательных расстройств, тем сложнее прогноз и трудней послеоперационный период.

Расхождение швов кожной раны и краев грудины без нагноения (у 1), нагноение раны (у 4), инфаркт миокарда, миастенический криз (у 2) возникли у больных на фоне продолжительного приема кортикостероидов до операции.

Цель операции — тимэктомия. Для этого вполне адекватен доступ — срединная стернотомия. Тяжесть послеоперационного периода тем меньше, чем меньше была тяжесть исходного состояния и чем тщательней была предоперационная подготовка, основной ее частью является подбор оптимальной минимальной дозы АХЭП, симптоматическое лечение. Замедленное восстановление самостоятельного дыхания после операции требует длительной ИВЛ, что в условиях современного реанимационного отделения осуществимо, неопасно и приводит к восстановлению самостоятельного дыхания в сроки до 4 недель, а опасность такого осложнения не является противопоказанием к операции. Во избежание дыхательных осложнений больных готовили к операции до максимально полного восстановления дыхательной функции, максимально полной компенсации миастенических проявлений как бульбарных, так и туловищных с помощью АХЭ препаратов. К сожалению, контроль за качеством подготовки и степенью полученной компенсации осуществлялся субъективными методами, и, по-видимому, не у всех он был достоверен, что сказалось и на появлении послеоперационных осложнений.

Нами отмечено, что ряд хирургических осложнений — передний медиастинит, нагноение раны и остеомиелит грудины, трудно поддающиеся коррекции миастенические проявления основного заболевания, асептическое расхождение краев кожной раны и грудины, общее тяжелое течение после операции — были у больных, принимавших кортикостероиды незадолго до операции. У двоих больных, незадолго до операции получивших лечение плазмаферезом, были проблемы с гемостазом во время операции и в раннем послеоперационном периоде, что потребовало дополнительных усилий в реанимационном периоде.

Критерии оценки достаточности самостоятельного дыхания после операции субъективны, а объективные прогностические тесты отсутствуют. Поэтому при появлении признаков дыхательной недостаточности, учащенного дыхания, беспокой-

ства больных следует думать об опасности миастенического криза и не медлить с переводом их на ИВЛ. Особо тревожными являются 3–4-е сутки, когда появляется реальная угроза возникновения миастенического криза.

Необоснованно длительное симптоматическое (медикаментозное) лечение антихолинэстеразными препаратами, лечение массивными дозами кортикостероидов и др. не излечивает больных, при нем нередко возникают тяжелые, запущенные формы, при которых послеоперационный период протекает тяжело.

У своевременно оперированных больных (88 %) послеоперационный период протекает без осложнений и не превышает 14–20 дней. Эффект от тимэктомии, как правило, положительный, обычно возникают длительные ремиссии либо наступает выздоровление. После тимэктомии больные нуждаются в наблюдении хирурга и продолжении лечения у невролога.

Таким образом, основные современные тенденции лечения миастении в конечном счете связаны с хирургическим удалением вилочковой железы. Чем позже начато хирургическое лечение, тем труднее прогноз операции. В послеоперационном периоде появление признаков миастенического криза, в частности, дыхательной недостаточности, требуют своевременного перевода больного на ИВЛ. Опоздание с переходом на ИВЛ или его отсутствие существенно ухудшает прогноз и увеличивает риск смертельной дыхательной и сердечной недостаточности. Поэтому пролонгированное пребывание больных в специализированном реанимационном отделении нужно считать целесообразным, особенно это относится к больным мужского пола старше 50 лет. Следует отметить, что тимэктомия не решила всех проблем лечения миастении. Рядом авторов описано возникновение миастении либо тяжелых рецидивов болезни после ранее выполненной тимэктомии. По нашим данным и данным литературы, после тимэктомии сохраняется повышенная чувствительность к инфекции. Последняя может спровоцировать рецидив проявлений генерализованной миастении и интеркуррентных заболеваний, устранение интермиттирующего заболевания устраняет проявления миастении после ранее выполненной тимэктомии и существенно улучшает качество жизни больных.

Отдаленные результаты

Обследованы 43 пациента (М — 10; Ж — 33) в возрасте от 14 до 68 лет в сроки от 5 месяцев до 20 лет после произведенной операции.

Для оценки формы и тяжести миастении у больных перед операцией и на момент осмотра, использовали модифицированную клиническую классификацию К.Е. Osserman [20], согласно которой тяжесть проявлений миастении соответствует I, II, III и IV степеням болезни, увеличиваясь от I к IV. В таблице 1 приведена сравнительная характеристика больных по степени тяжести миастении к моменту операции и после нее.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных по степени тяжести миастении к моменту операции и после нее

Степень тяжести миастении	Группа			
	До операции		В отдаленный период после операции	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
I (любая слабость глазных мышц)	3	7,0	19	44,2
II (легкая мышечная слабость других мышечных групп, помимо глазных)	14	32,6	15	34,9
III (генерализованная мышечная слабость средней степени)	18	41,9	6	13,9
IV (генерализованная мышечная слабость тяжелой степени)	8	18,6	3	7,0
Всего	43	100	43	100

Отмечается положительная динамика в отношении компенсации тяжести заболевания. Количество больных с легкими формами (I + II степени тяжести миастении) увеличилось в отдаленный период на 40 %, а количество больных с тяжелыми формами заболевания, соответствующими IV группе, уменьшилось в 2,7 раза.

Для оценки результатов операции использовали схему G. Keypnes (1949) в модификации Клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко (1986): А — отличный эффект, В — хороший, С — удовлетворительный, D — отсутствие эффекта, Е — летальность. За *отличный эффект* принимали полное восстановление двигательных функций, работоспособность без медикаментозной поддержки; *хороший эффект* — значительное улучшение состояния, практически полное восстановление двигательной функции и работоспособности при уменьшении суточной дозы АХЭП по сравнению с дооперационной в 2 раза и более; *удовлетворительный эффект* — незначительное улучшение двигательной функции при постоянном приеме АХЭП, отсутствие прогрессирования заболевания. Сравнительный анализ динамики миастенических симптомов проводили на основании диагностических критериев миастении. Оценка эффективности оперативного лечения по этой схеме показала, что на отдаленные результаты тимэктомии влияет длительность заболевания до операции (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, отличный и хороший эффект получен у 15 из 16 пациентов (93,8 %), прооперированных в течение первых двух лет после манифестации заболевания. Положительные результаты тимэктомии (группы А, В и С) наблюдались у 37 из 41 больных (90,2 %). Больные с практически полным выздоровлением (группа А) составляли 24,3 % от общего числа оперированных. Из 41 пациента 24,3 % достигли полной ремиссии, у 41,5 % исследуемых больных достигнута частичная ремиссия, 19,5 % имели удовлетворительный результат, у 9,6 % положительного эффекта не наблюдалось. Умерших пациентов не было.

Большой интерес представляют частота и степень регресса миастенических симптомов. Результаты оценки динамики выраженности симптомов миастении до и после операции по относительному показателю снижения или повышения частоты симптома представлены в таблице 3.

Из представленных в таблице 3 данных следует, что чаще всего после удаления вилочковой железы ликвидируются нарушения жевания (68,8 %), дыхания (62,5 %) и глотания (54,2 %). В половине случаев ликвидируются нарушения речи, хуже восстанавливаются функции мышц верхних и нижних конечностей (33,3 %). Реже регрессируют глазодвигательные симптомы, особенно птоз (32,4 %). Однако частичное восстановление силы скелетных мышц имеет место почти у всех больных. В стадии обострения больные отмечают усиление

Таблица 2

Исходы оперативного лечения в зависимости от длительности заболевания до операции

Результаты	Продолжительность заболевания до операции				
	До 2 лет (абс. (%))	3–4 года (абс. (%))	5–6 лет (абс. (%))	Более 7 лет (абс. (%))	Всего (абс. (%))
А	7 (17,0)	2 (4,9)	2 (4,9)	1 (2,4)	10 (24,3)
В	10 (19,5)	7 (18,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	19 (41,5)
С	1 (2,4)	3 (7,3)	2 (4,9)	2 (4,9)	8 (19,5)
D	0 (0)	2 (4,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	4 (9,6)
Е	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Итого	18 (39,0)	14 (34,1)	6 (14,6)	5 (12,1)	43 (100)

Таблица 3

Регресс отдельных миастенических симптомов после тимэктомии

Симптомы	До тимэктомии – число больных, имеющих различные симптомы	После тимэктомии – число больных, у которых симптомы регрессировали	Удельный вес регрессировавших симптомов, %
Птоз	39	12	32,4
Диплопия	15	6	46,2
Дисфагия	35	19	54,2
Дизартрия	30	15	50
Затруднение жевания	34	22	68,8
Слабость мышц конечностей	41	13	33,3
Нарушение дыхания	10	5	62,5

общей слабости. Субъективно это выражается в снижении мышечной силы в конечностях.

Приведенные выше данные о значительной степени восстановления жизненно важных функций (жевание, дыхание, глотание) подтверждают целесообразность и эффективность тимэктомии у больных миастенией.

Полученные данные позволяют полагать, что оптимальное хирургическое лечение миастении предотвращает развитие выраженных неврологических расстройств и создает благоприятные условия для устойчивой клинической ремиссии заболевания и восстановления трудоспособности заболевших. В большинстве случаев (65,8 %) при использовании хирургического лечения удается добиться стабилизации и регресса неврологической симптоматики, причем чем раньше от начала заболевания выполнена операция, тем благоприятнее прогноз: в 93,8 % случаев наблюдается стойкая послеоперационная ремиссия у пациентов, которым была выполнена тимэктомия в течение первых двух лет от начала заболевания. Длительное катамнестическое наблюдение за оперированными больными позволяет отметить стойкий эффект хирургического лечения.

Таким образом, уменьшение числа больных с тяжелой степенью миастении, значительная часть (90,2 %) с результатом групп А, В и С, регрессия частоты симптомов поражения жизненно важных функций свидетельствуют о достаточно высокой эффективности операции тимэктомии как одного из вариантов комплексного лечения миастении.

При генерализованной миастении морфологические изменения тимуса, выявленные у наших больных, были гетерогенны – от минимальных до выраженной гиперплазии (85,7 %) и гипоплазии. Отмечены кистозное перерождение, склероз ткани и лучевой титит. Опухолевые поражения были у 10,5 %, в том числе рак, злокачественная тимомы, метастазы рака легкого в тимус. Другие заболевания тимуса были у 3,1 %, сочетания с заболеванием щитовидной железы встретились у 2 %. Полиморфные патологические изменения в вилочковой железе могут свидетельствовать о разнообразии механизмов патогенеза генерализованной миастении.

Практически у всех больных в удаленной вместе с тимусом паратимической клетчатке, по нашим данным, находятся элементы вилочковой железы как неизмененные, так и с гиперплазированными формами. Поэтому для профилактики рецидивов миастении неперенным компонентом тимэктомии должно быть удаление клетчатки средостения.

ВЫВОДЫ

1. Тимэктомия в современных условиях является обоснованным и целесообразным, неопасным для пациентов оперативным вмешательством при лечении различных форм миастении.

2. Своевременно выполненная тимэктомия избавляет больных от миастенических кризов, уменьшает тяжесть клинических проявлений генерализованной миастении и интеркуррентных заболеваний, улучшает качество жизни.

3. Результаты хирургического лечения больных путем тимэктомии достоверно лучше, чем длительного медикаментозного лечения, а продолжительность жизни после тимэктомии достоверно намного больше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антитела к титину у больных миастенической и немиястенической тимомой / П.С. Ветшев, А.Г. Санадзе, Д.В. Сиднев [и др.]. – Хирургия. – 2007. – № 6. – С. 53–56.
2. Болезни вилочковой железы / В.П. Харченко, Д.С. Саркисов, П.С. Ветшев [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. – 232 с.
3. Гаджиев С.А., Догель Л.В., Ваневский В.А. Диагностика и хирургическое лечение миастении. – Л.: Медицина, 1971. – 255 с.
4. Гехт Б.М. Лечение миастении // Неврологический журнал. – 2000. – № 1, Т. 5. – С. 4–9.
5. Дыхно А.М., Злотникова Е.Я. К вопросу о роли *thymus** в патогенезе миастении (тимэктомия у взрослого) // Невропатология и психиатрия. – 1941. – № 6–7.
6. Калинин А.П., Майстренко М.А., Ветшев П.С. Хирургическая эндокринология. Руководство. – М. – СПб.: Питер, 2004. – С. 404–462.

7. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. — М.: Медицина, 1996. — 224 с.
8. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения (пер. с англ.). — М.: Медицина, 1984. — 272 с.
9. Скворцов М.Б., Карасев В.П. Миастения. Эффективность тимэктомии. Демонстрация больного через 9 лет после операции тимэктомии по поводу генерализованной миастении с выраженными бульбарными проявлениями // Вестн. АХИО. — 2010. — Вып. 10, Т. 2. — Иркутск, 2010. — С. 55—58.
10. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В. Итоги и клинические результаты тимэктомии при лечении миастении // Сиб. мед. журн. — Иркутск, 2009. — № 5. — С. 61—72.
11. Скворцов М.Б., Шинкарев Н.В., Мошкова Е.С. Тимэктомия в лечении миастении // Сб. науч. статей междунар. медицинской науч. конф. между АРВМ КНР и Респ. Бурятия. — 2007. — С. 266—269.
12. Скрипниченко Д.Ф., Шевнюк М.М. Диагностика и лечение миастении. — Киев: Здоров'я, 1991. — 150 с.
13. Смолин А.П., Окладников В.И., Скворцов М.Б. Неврологическая оценка отдаленных результатов хирургического лечения миастении // Сиб. мед. журн. — Иркутск, 2011. — № 7. — С. 12—14.
14. Сорокалетний опыт хирургического лечения генерализованной миастении / Ю.Л. Шевченко, П.С. Ветшев, Л.И. Ипполитов [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 5. — С. 32—38.
15. Хирургия органов эндокринной системы / М.Ф. Заривчацкий, О.П. Богатырев, С.А. Блинов [и др.]. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — С. 131—149.
16. Ходос Х.Г. Нервные болезни (Руководство для врачей). — М.: Медицина, 1965. — С. 580—583.
17. A retrospective group study on post-thymectomy myasthenia gravis / M. Ito, S. Fujimura, Y. Monden [et al.] // Nippon Kuobu Geka Gakkai Zasshi. — 1992. — Vol. 40. — P. 189—193.
18. Kondo K., Monden Y. Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2005. — Vol. 28. — P. 22—25.
19. Myasthenia gravis developed 30 months after resection of recurrent thymoma / Y.L. Tseng, J.M. Chang, I.L. Shu, H.W. Ming // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2006. — Vol. 29, N 2. — P. 268—269.
20. Osserman K.E., Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients // Mount Sinai J. Med. — 1971. — N 38. — P. 497—553.

Сведения об авторах

Скворцов Моисей Борисович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания; тел.: 8 (3952) 46-53-31)

Смолин Александр Иванович — ординатор кафедры нервных болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Т.В. Тимофеева, В.К. Есипов, И.И. Каган, К.В. Бачурин

АНАТОМО-ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДУОДЕНОЕЮНАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ**ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Оренбург)**

Проведено анатомическое и клиническое исследование дуоденоеюнального перехода в норме и при хронической дуоденальной непроходимости функциональной природы. Выявлены особенности моторно-эвакуаторных нарушений при помощи рентгенологического метода и периферической компьютерной электрогастроэнтерографии. С использованием эндоскопического метода определены размеры, варианты форм отверстия дуоденоеюнального перехода в норме и при патологии.

Ключевые слова: дуоденоеюнальный переход, дуоденальная непроходимость

ANATOMICO-SURGICAL FOUNDATIONS OF DUODENOJEJUNAL CHANGE AT THE CHRONIC DUODENAL OBSTRUCTION

T.V. Timofeeva, V.K. Esipov, I.I. Kagan, K.V. Bachurin

Orenburg State Medical Academy, Orenburg

Anatomic and clinical research of duodenojejunal change in norm and at the chronic duodenal obstruction of functional character was realized. Peculiarities of motor-evacuation disorders + were revealed with help of X-ray method and peripheral computed electrogastroenterography. Sizes, variants of forms of duodenojejunal change in norm and in pathology were determined with use of endoscopic method.

Key words: duodenojejunal change, duodenal obstruction

Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта занимают ведущее место в патологии пищеварительной системы, частота их продолжает нарастать, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Несмотря на прогрессивное развитие гастроэнтерологии и методов исследования желудочно-кишечного тракта, имеет место недостаточное изучение некоторых отделов тонкой кишки, а также переходов одного участка в другой.

Хроническое нарушение дуоденальной проходимости часто является причиной тяжелых страданий больных и представляет трудности для распознавания, что объясняется отсутствием типичных признаков заболевания. Хронический дуоденостаз, представляя собой полиэтиологичное заболевание, характеризуется замедленной эвакуацией из двенадцатиперстной кишки, в основе которой лежат причины как механического, так и функционального характера (Добровольский С.Р., 2004; Dietz U.A., 2000). Дуоденоеюнальный переход как переходная зона и «водитель ритма» влияет на эвакуацию содержимого из двенадцатиперстной кишки, являясь центральным звеном в регуляции двигательной функции всей тонкой кишки (Жаков В.П., 1993).

Целью исследования явилось получение новых данных по клинической анатомии дуоденоеюнального перехода человека в норме и при хронической дуоденальной непроходимости функциональной природы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами изучено макромикроскопическое строение стенок дуоденоеюнального перехода в норме

на органокомплексах, полученных от 40 трупов людей, умерших от причин, не связанных с патологией желудочно-кишечного тракта. А также проведено комплексное обследование 60 больных с хронической дуоденальной непроходимостью функциональной природы, включающее клинические данные, рентгенологическое и эндоскопическое исследование с биопсией слизистой дуоденоеюнального перехода, периферическую компьютерную электрогастроэнтерографию.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы понимаем под дуоденоеюнальным переходом участок тонкой кишки, включающий в себя дистальный отдел восходящей части двенадцатиперстной кишки, спирально закручивающийся переход двенадцатиперстной кишки в тощую, расположенный в пределах фиксации связки Трейтца, и начальный отдел тощей кишки.

При анатомическом исследовании дуоденоеюнального перехода в пределах фиксации связки Трейтца обнаружено так называемое, дуоденоеюнальное сужение наружного диаметра кишки.

При подсчетах наружный диаметр сужения кишки в области дуоденоеюнального перехода составлял $2,6 \pm 0,3$ см, тогда как в начальной части восходящего отдела двенадцатиперстной кишки — $2,99 \pm 0,3$ см, а в начальном отделе тощей кишки — $3,4 \pm 0,4$ см. В 10 % наблюдений дуоденоеюнальный изгиб располагался выше уровня брыжейки поперечной ободочной кишки (надбрыжечное расположение) и в 90 % — ниже уровня брыжейки поперечной ободочной кишки (подбрыжечное расположение). Установлено, что дуоденоеюналь-

ный изгиб располагается в 80 % наблюдений слева от позвоночного столба и в 20 % наблюдений — по средней линии, на уровне L 2—3, всегда слева от верхних брыжеечных сосудов.

При сравнительном послойном гистологическом исследовании поперечных гистотопограмм выявлены некоторые особенности. Серозная оболочка дуоденоеюнального перехода при микроскопии включает базальную мембрану, представленную большим количеством эластических волокон и плоские мезотелиальные клетки, толщина которой составляет $63,16 \pm 31,7$ мкм. Однако забрюшинная часть дуоденоеюнального перехода покрыта адвентициальной оболочкой, которая состоит из рыхлой неоформленной соединительной ткани, сливающейся с соединительной тканью окружающих органов. Серозная оболочка тощей кишки существенно не отличается по толщине на верхней, передней и задней стенках и составляет $53,35 \pm 28,45$ мкм, отсутствуя при этом на нижней стенке, в месте прикрепления брыжейки тонкой кишки.

Мышечная оболочка дуоденоеюнального перехода человека, так же, как и в других отделах тонкой кишки, состоит из двух мышечных слоев: продольного и циркулярного.

Особенность продольного слоя мышечной оболочки заключается в том, что волокна, имея параллельный ход, в зоне дуоденоеюнального изгиба расположены более компактно, чем в соседних отделах тонкой кишки. На всем протяжении дуоденоеюнальный переход состоит из равномерно расположенных пучков гладких мышечных клеток. Толщина этого слоя на всем протяжении дуоденоеюнального перехода составляет $253 \pm 91,1$ мкм и незначительно отличается по толщине от соответствующего слоя в прилежащих участках двенадцатиперстной и тощей кишок.

В сравнении средних значений толщины продольного слоя мышечной оболочки дуоденоеюнального изгиба с соседними участками, восходящим отделом двенадцатиперстной кишки и начальным отделом тощей кишки определены различия по стенкам (табл. 1).

Дальнейшая морфометрия установила, что мышечные волокна циркулярного слоя представлены равномерно расположенными пучками гладких мышечных клеток, имея перпендикулярное направление к продольной оси кишки, располагаются по всей окружности с неодинаковой плотностью. Максимальная толщина циркулярного слоя в пределах дуоденоеюнального перехода, так же, как и продольного мышечного слоя, выявлена по нижней и задней стенкам (табл. 2).

Таким образом, обнаружено, что толщина циркулярного слоя мышечной оболочки имеет максимальную толщину как в пределах самого дуоденоеюнального перехода (максимально по задней стенке — $619,4 \pm 21,3$ мкм), так и в сравнении с соседними участками тонкой кишки.

При микроскопии слизистая оболочка дуоденоеюнального изгиба представлена однослойным цилиндрическим эпителием, стоящим из бокаловидных и высоких цилиндрических клеток, собственной пластинки, состоящей из рыхлой неоформленной соединительной ткани, и мышечной пластинки, представленной пучками гладких мышечных клеток.

Толщина слизистой оболочки в области дуоденоеюнального перехода подвержена наибольшим колебаниям, и в среднем по всей окружности кишки составила $677,8 \pm 412,3$ мкм с максимальным значением 1750 мкм и минимальным — 100 мкм. Толщина подслизистой основы также варьировала с большим размахом и составила $618 \pm 237,9$ мкм с

Таблица 1
Средние значения толщины продольного мышечного слоя дуоденоеюнального перехода, двенадцатиперстной и тощей кишок по верхней, нижней, передней и задней стенкам

Отделы	Стенки			
	Верхняя (мкм)	Нижняя (мкм)	Передняя (мкм)	Задняя (мкм)
ДПК	$218,7 \pm 70,3$	$163,9 \pm 69,3$	$198,6 \pm 57,6$	$188,9 \pm 38,3$
ДЭП	$231 \pm 21,4$	$273,8 \pm 25,7^*$	$227,5 \pm 25,9$	$280 \pm 31,9^*$
ТК	$153,8 \pm 65,6^*$	$212,5 \pm 19,6^*$	$162,5 \pm 57,4^*$	$196,6 \pm 30,8^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$.

Таблица 2
Средние значения толщины циркулярного мышечного слоя дуоденоеюнального перехода, двенадцатиперстной и тощей кишок по верхней, нижней, передней и задней стенкам

Отделы	Стенки			
	Верхняя (мкм)	Нижняя (мкм)	Передняя (мкм)	Задняя (мкм)
ДПК	$394,4 \pm 53,3$	$327,3 \pm 40,3$	$340,3 \pm 83,5$	$348,2 \pm 16,5$
ДЭП	$418,8 \pm 36,3$	$553,1 \pm 34,8^*$	$446,4 \pm 22,9^*$	$619,4 \pm 21,3^*$
ТК	$284,6 \pm 168,2$	$457 \pm 34,6^*$	$285,7 \pm 62,2^*$	$365,4 \pm 27,3^*$

Примечание: * $p \leq 0,05$.

максимальным значением 1400 мкм и минимальном — 200 мкм.

Таким образом, в области дуоденоюанального перехода обнаружено утолщение циркулярного и продольного слоев мышечной оболочки, в особенности по задней и передней стенкам, что является анатомической основой и доказательством наличия сфинктера, призванного регулировать дуоденальное опорожнение.

Кроме этого, нами выполнено прижизненное эндоскопическое изучение особенностей слизистой оболочки дуоденоюанального перехода в норме и сопоставление эндоскопической картины при функциональном дуоденостазе, учитывая функциональные и морфологические особенности данной области. При эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у некоторых пациентов с жалобами на боль в животе различной локализации не находилось патологических изменений в слизистой. Такие пациенты включены нами в контрольную группу.

В современных руководствах, а также в атласах по эндоскопии дуоденоюанальный переход описывается как отверстие овальной формы с более выраженной поперечной складкой слизистой оболочки (Романов В.А., 2007).

При исследовании нами установлено, что в норме форма отверстия дуоденоюанального перехода представлена четырьмя вариантами формы: овальной, круглой, щелевидной и трехгранной.

Овальная форма отверстия имеет гладкие края, высота немного превышает ширину, при этом, как правило, формируется за счет более выраженной поперечной складки слизистой оболочки.

При круглой форме ширина приблизительно равна высоте отверстия. Такая форма отверстия стоит на втором месте по частоте встречаемости.

Эти две «правильные» формы зафиксированы у большинства обследованных пациентов без патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта и в сумме составили 79,6 % наблюдений.

Встречались в равной степени также «неправильные» формы в виде трехгранной и щелевидной формы. Трехгранная форма наблюдается при выраженной ротации в зоне дуоденоюанального перехода, когда несколько поперечных складок образуют форму трехгранника. Щелевидная форма наблюдается, вероятно, при высоком расположении дуоденоюанального перехода и остром виде дуоденоюанального угла. При эндоскопии она представляется в виде щели со значительным превышением горизонтального размера над вертикальным.

При обследовании больных с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта распределение отверстия дуоденоюанального перехода по формам изменилось. В группе хронической дуоденальной непроходимости чаще, чем в других группах, преобладали трехгранная и щелевидная формы отверстия дуоденоюанального перехода и составили в сумме 35 %.

Нами также определялись размеры с дальнейшим вычислением площади сечения дуоденоюанального отверстия. Исследования группы без патологии показали, что площадь дуоденоюанального клапана составляет $4,82 \pm 1,35 \text{ см}^2$. При хронических нарушениях дуоденальной проходимости размеры отверстия незначительно уменьшались и составили $4,1 \pm 1,14 \text{ см}^2$.

Во время исследования пациентов с хронической дуоденальной непроходимостью часто определялся дуоденогастральный рефлюкс, характеризующийся большим количеством желчи в полости желудка, и периодическим забрасыванием желчи из двенадцатиперстной кишки, — в 80 % наблюдений. У 3 пациентов (2 %) нами выявлен заброс содержимого тощей кишки в двенадцатиперстную кишку.

В 97 % наблюдений были выявлены макроскопические изменения слизистой оболочки желудка, характерные для рефлюкс-гастрита: катаральное воспаление в виде отека и гиперемии слизистой (47 %), эрозий (43 %), явлений зернистой гиперплазии (6 %) и участков атрофии (4 %) в антральном отделе желудка. В 47 % наблюдений наблюдалась патология двенадцатиперстной кишки, представленная катаральным воспалением слизистой оболочки в 50 %, эрозиями — в 36 % и только рубцовой деформацией луковицы — в 14 % наблюдений.

При эндоскопическом исследовании дуоденоюанального клапана у 48 больных (80 %) обнаружен дистальный дуоденит в виде очаговой гиперемии и отека слизистой оболочки. Выполнялась прицельная биопсия измененного участка слизистой дуоденоюанального перехода с дальнейшим морфологическим исследованием, при котором было выявлено воспаление различной степени выраженности. Оценка степени воспаления основывалась на состоянии ворсинок, поверхностного эпителия, крипта и собственной пластинки (Аруин Л.И., 1998).

1-я степень хронического дуоденита (слабого воспаления), выявленного у 41,2 % больных хронической дуоденальной непроходимостью, характеризовалась относительной сохранностью структуры слизистой двенадцатиперстной кишки и поверхностного эпителия. Собственная пластинка слизистой оболочки содержала большее количество плазматических клеток и лимфоцитов, чем в норме, встречались лимфатические узелки. Соотношение лимфоцитов и плазматических составляло 1 : 4,5. При этом совместно с воспалением первой степени в 10 % случаев наблюдались процессы гиперплазии эпителия, в 5 % — поверхностные эрозии. Обнаруживались очаги склеротических изменений в подслизистом слое.

В 43,8 % случаев обнаружено воспаление 2-й степени (умеренно выраженное), при котором присоединялись повреждения поверхностного эпителия, деформация и укорочение ворсинок. Ворсинки были утолщенные и укороченные, приобретали разнообразную форму, склеиваясь и срастаясь между собой. В воспалительном инфильтрате преобладали лимфоциты, и их соотношение с

плазмócитами возрастало до 1 : 1,6. В 9,5 % случаев совместно с воспалением второй степени обнаруживались эрозии, ярко выраженная бактериальная обсемененность, в 1 случае — явления атрофии слизистой оболочки, при которых количество ворсин уменьшено в 5–6 раз.

Дуоденит 3-й степени, выявленный у 15 % больных, характеризовался выраженным укорочением ворсинок вплоть до полного исчезновения. Эпителий на ворсинках разрыхлен, теряет свою призматическую форму с атипично центрально расположенными ядрами, выявляется его повсеместное слущивание. Обнаруживался отек стромы слизистой и ворсин. Наряду с этим наблюдалось углубление крипт, обильная лимфоплазмóцитарная инфильтрация, даже в периваскулярном пространстве, с поверхностными эрозиями. В одном случае воспалительные изменения сопровождались обильной бактериальной обсемененностью.

ВЫВОДЫ

Таким образом, дуоденоеюнальный переход представляет собой анатомический комплекс, включающий восходящую часть двенадцатиперстной кишки, дуоденоеюнальный изгиб, сфинктер двенадцатиперстной кишки и начальный отдел тощей кишки. В среднем наружный диаметр перехода равен $2,99 \pm 0,3$ см в конечном отделе двенадцатиперстной кишки, $2,6 \pm 0,3$ см — в дуоденоеюнальном изгибе и $3,4 \pm 0,4$ см — в начальной части тощей кишки.

Эндоскопическая анатомия дуоденоеюнального перехода характеризуется выраженными индивидуальными различиями трех его составных частей: а) формы отверстия в виде круглой и овальной,

наблюдаемыми в 78 % случаев, щелевидной и трехгранной — в 20,4 %; б) площади просвета, варьирующей в зависимости от возраста и патологии от $5,86 \pm 0,24$ см² в юношеском возрасте до $4,2 \pm 1,48$ см² в пожилом возрасте. У больных с функциональной формой хронической дуоденальной непроходимости в два раза увеличивается частота щелевидной и трехгранной форм отверстия дуоденоеюнального перехода, и в 45 % случаев выявляется недостаточность дуоденоеюнального сфинктера.

Воспалительный процесс слизистой оболочки в зоне дуоденоеюнального перехода, безусловно, отрицательно влияет на моторно-эвакуаторную функцию двенадцатиперстной кишки, приводит к инфицированию застойного содержимого, что еще более усугубляет дальнейшее течение основного патологического процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.А., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Медицина, 1998. — 483 с.
2. Жаков В.П. Функциональное состояние дуоденоеюнального перехода у здоровых и больных язвенной болезнью с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993. — 18 с.
3. Преимущества и недостатки различных способов холецистэктомии / С.Р. Добровольский [и др.] // Хирургия. — 2004. — № 7. — С. 56.
4. Романов В.А. Эндоскопический атлас. — М.: МИКЛОШ, 2007. — 142 с.
5. Aorto-mesenteric arteri compression syndrome / U.A. Dietz [et al.] // Chirurg. — 2000. — Vol. 71 (11). — P. 1345–1351

Сведения об авторах

Тимофеева Татьяна Владимировна — очная аспирантка кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (460050, г. Оренбург, ул. Советская, 6; e-mail: orgma@esoo.ru)
Есипов Вячеслав Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ
Каган Илья Иосифович — доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. С.С. Михайлова ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ
Бачурин Константин Владимирович — заведующий патологоанатомическим отделением отделения судебно-медицинской экспертизы г. Оренбурга)

А.В. Тобохов, В.Н. Николаев, А.И. Протопопова

ИЗМЕНЕНИЯ МОТОРИКИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА ПРИ НЕКОТОРЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ ЖЕЛУДКА

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (Якутск)

В статье рассматривается проблема изменений моторики желудка и пищевода при патологиях желудочно-кишечного тракта. Полученные данные позволяют по-новому оценить значение моторики желудка в патогенезе таких заболеваний как хронический гастрит, язвенная болезнь и другие, дать более точные рекомендации по диагностике, лечению больных с заболеваниями ЖКТ.

Ключевые слова: заболевания желудочно-кишечного тракта, моторика желудка

CHANGES OF GASTRIC AND ESOPHAGEAL MOTOR ACTIVITY AT SOME PATHOLOGICAL CONDITIONS OF STOMACH

A.V. Tobokhov, V.N. Nikolaev, A.I. Protopopova

North-Earth Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk

The article reviews problem of changes of gastric and esophageal motor activity at the pathologies of gastrointestinal tract. Obtained data allow to estimate value of gastric motor activity in the pathogenesis of such diseases as chronic gastritis, ulcerous disease and others, to give more definite recommendations for the diagnostics and treatment of patients with diseases of gastrointestinal tract.

Key words: diseases of gastrointestinal tract, gastric motor activity

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изменений моторики желудка и пищевода при патологиях органов ЖКТ недостаточно изучена и широко распространена. Расстройства моторики желудка и ДПК могут выступать важным патогенетическим фактором развития многих заболеваний, а также фактором, приводящим к развитию осложнений у больных, перенесших операции на органах брюшной полости, поэтому исследования, направленные на ее решение, являются актуальными как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведены измерения моторики пищевода и желудка при различных патологических состояниях желудка. Измерение проводилось аппаратом ОЭРУ, который представляет собой оптико-электронную систему регистрации функциональных заболеваний пищевода. Аппарат имеет 5 датчиков длиной 25 см и разделен на электроды. Данные моторики снимались с 3 электродов: 1-й электрод расположен в пищеводе, 3-й — в кардиальном отделе желудка, 5-й — в теле желудка. Результаты исследования были выведены в виде графических изображений.

Обследовано 47 пациентов в возрасте от 21 до 50 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта в хирургическом отделении № 2 РБ № 1-НЦМ РС (Я).

Распределение больных по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, в исследованиях преобладают мужчины — 33 человека,

женщин — 14, средний возраст исследованных пациентов — от 30 до 40 лет. Из них была взята контрольная группа пациентов для сравнения, не имеющая патологии желудочно-кишечного тракта.

Таблица 1
Распределение больных по полу и возрасту

Пол	абс. (%)	20–30 лет	30–40 лет	40–50 лет
Мужчины	33 (62,3 %)	8	13	12
Женщины	14 (37,7 %)	0	12	2
Итого	47 (100 %)	8 (15,1 %)	25 (58,5 %)	14 (26,4 %)

По нозологическим формам пациенты разделены на исследуемые группы, что представлено в таблице 2.

Таблица 2
Распределение больных по группам

Группа	Нозологическая форма	n
1	Хронический гастрит (поверхностный гастрит и рефлюкс-гастрит)	15
2	Острые эрозии желудка	10
3	Язвенная болезнь желудка	12
4	Контрольная группа	8

Как видно из таблицы 2, больные были разделены на группы по нозологическим патологиям: в первую группу вошло 15 человек, во вторую — 10 человек, в третью — 12 человек, контрольная группа — 8 человек.

Электрозофагогастрографические данные были согласованы с показателями внутрижелудоч-

дочной суточной пристеночной рН-метрии и дыхательным хелик-тестом.

рН-метрия проводилась ацидогастромонитором суточным аппаратом «Гастроскан-24», предназначенным для длительного исследования в трёх зонах верхних отделов ЖКТ. Исследование проводилось при помощи трансназального рН-зонда и автономно носимого регистрирующего блока, выявлены гастроэзофагиальные и дуоденогастральные рефлюксы, оценивалось влияние лекарственных препаратов.

Общее время внутрижелудочной суточной рН-метрии составило в среднем 21 – 22 часа, производились измерения кислотности пищевода, кардиального отдела желудка, тела и антрального отделов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Измерения перистальтики пищевода и желудка были произведены по двум критериям, таким, как частота сокращений в одну минуту и амплитуды сокращений в миллиметрах. У больных были выявлены значительные изменения со стороны двигательной функции пищевода и желудка. Данные измерения оптико-электронной системы регистрации свидетельствуют об изменении длины волны и амплитуды сокращений пищевода и желудка при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Таблица 3
Измерения перистальтики пищевода и желудка у больных с поверхностным гастритом

Показатель	Снижена	Норма	Повышена
Перистальтика пищевода	6 (26 %)	9 (74 %)	0 (0 %)
Перистальтика желудка	8 (35 %)	15 (65 %)	0 (0 %)

Как видно из представленной таблицы, у больных 1-й группы с хроническими формами гастрита

перистальтика желудка в норме у 15 больных, что составило 65 % из общего числа обследованных, у 8 (35 %) исследуемых снижена, тогда как у 17 больных перистальтика пищевода в норме.

Таблица 4
Измерения перистальтики пищевода и желудка у больных с острыми эрозиями желудка

Показатель	Снижена	Норма	Повышена
Перистальтика пищевода	0 (0 %)	4 (40 %)	6 (60 %)
Перистальтика желудка	0 (0 %)	4 (40 %)	6 (60 %)

Во второй группе пациентов с острыми эрозиями желудка у 6 больных перистальтика желудка и пищевода усилена, что составило 60 %, но она значительно ниже, чем при язвенной болезни желудка, — в 2 раза. У 4 пациентов этой группы перистальтика в норме, что свидетельствует о влиянии на моторику желудочно-кишечного тракта других факторов, не связанных с воспалительным процессом.

Таблица 5
Измерения перистальтики пищевода и желудка у больных с язвенной болезнью желудка

Показатель	Снижена	Норма	Повышена
Перистальтика пищевода	0 (0 %)	6 (50 %)	6 (50 %)
Перистальтика желудка	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (100 %)

В 3-й группе больных с язвенной болезнью желудка при любой локализации (антрального отдела, тела желудка) моторика желудка повышена у всех больных (12), что составило 100 %. При этом следует отметить, что в положении лежа мы отметили усиление перистальтики, по сравнению таковой в положении сидя. Также выявлена прямая зависимость усиления перистальтики желудка от

Таблица 6
Данные исследования двигательной функции пищевода и желудка (амплитуды сокращений (мм) и частоты сокращений в минуту)

Заболевание	Пищевод				Кардия				Тело			
	0 мин	5 мин	10 мин	15 мин	0 мин	5 мин	10 мин	15 мин	0 мин	5 мин	10 мин	15 мин
Амплитуда сокращений при поверхностном гастрите (мм)	8,5±3,5	5 ± 3	6 ± 4	2	6 ± 6	4,5±2,5	2,5±1,5	1,5±0,5	3,5±1,5	1,5±0,5	1,5±0,5	1
Частота сокращений в мин при поверхностном гастрите	50±8				46 ± 14				40 ± 2			
Амплитуда сокращений при язвенной болезни желудка (мм)	3,5±1,5	4,5±2,5	6 ± 4	6 ± 4	0,5	1	3,5 ± 2	0,5	3 ± 0,5	3,5±1,5	4 ± 2	2
Частота сокращений в мин при язвенной болезни желудка	80 ± 30				14 ± 14 (иногда равна 0)				52 ± 12			
Амплитуда сокращений при эрозиях желудка (мм)	6 ± 2	2,5±1,5	4	2	6,5±1,5	2,5±1,5	5 ± 3	2,5±1,5	3,5 ± 2	1,5±0,5	1,5±0,5	1,5±0,5
Частота сокращений в мин при эрозиях желудка	42 ± 26				16 ± 14				52 ± 8			

Таблица 7

Показатели суточной рН-метрии при ЯБЖ

Показатель	Кардиальный отдел желудка (норма рН = 7,38–1,42)	Тело желудка (норма рН = 5,77–1,09)	Антральный отдел желудка (норма рН = 1,85–1,04)
Гиперацидность	6 (50 %) рН = 2,0–4,0	7 (58,33 %) рН < 1,6	12 (100 %) рН < 2
Нормацидность	3 (25 %)	2 (16,67 %)	–
Гипоацидность	3 (25 %)	3 (25 %) в ночное время	–

локализации язвы: чем ближе расположена язва к пилорическому отделу желудка, тем усиление перистальтики больше.

В таблице 6 представлены данные двигательной функции пищевода и желудка (амплитуды сокращений и частоты перистальтических движений) у больных с эрозивным поражением эзофагогастральной зоны, ЯБЖ и поверхностным гастритом. Отмечены значительные изменения со стороны двигательной функции желудка: при язвенной болезни желудка перистальтика желудка увеличена на 25 % от нормы у всех обследованных больных (100 %), при эрозиях желудка снижена — на 50 % от нормы у 60 % больных, при поверхностном гастрите сохранена в пределах нормы у 80 %. При этом как при эрозивном гастрите, так и при ЯБЖ более значительные изменения данной функции происходят со стороны желудка.

Электроэзофагогастрографические данные были согласованы с показателями внутрижелудочной суточной пристеночной рН-метрии (табл. 7) и дыхательным хелик-тестом.

Как видно из представленной таблицы 7, показатели рН-метрии в пищеводе не изменены. Гастроэзофагиальный рефлюкс отмечен в среднем 10 раз у всех исследуемых (при норме < 46,9). Общий показатель повреждения пищевода составил 0,37 % при допустимой норме 14,72 %.

В кардиальном отделе желудка у 6 больных (50 %) рН от 2,0 до 4,0 составила 1–25 % от всего времени исследования, тогда как в 75–99 % времени отмечалась гипоацидность у 3 пациентов (25 % всего времени исследования) от всего числа.

В теле желудка гиперацидность с рН < 1,6 составила 50–58 % от всего времени исследования у 7 исследуемых (58,33 %), при норме рН = 4,47 ± 0,91, что превысило норму. Нормацидность составила 7–33 % от всего времени исследования у 2 пациентов (16,67 %). Гипоацидность 9–43 % времени у 3 пациентов (25 %) в ночное время.

В остальное время щелочное состояние отмечено с момента введения зонда в 13 до 20 ч., оценивается как заброс щелочного содержимого из двенадцатиперстного кишечника, и от 26 до 50 мин в ночное время, что составило примерно 8 часов при норме 22,2 ± 3,0 мин.

В антральном отделе желудка непрерывное кислотообразование высокой степени интенсивности 98 % от всего времени исследования (рН < 2) наблюдалось у всех исследуемых (12

пациентов (100 %)) с декомпенсированным ощелачиванием и гипоацидностью 2 % от всего времени исследования, что свидетельствует о высокой кислотообразующей функции при язвенной болезни желудка.

У больных была значительно повышена кислотообразующая функция желудка, причем более высокая кислотная продукция установлена при ЯБЖ.

В последние годы в отечественной и зарубежной литературе большое внимание уделяется роли *Helicobacter pylori* (НР) в патогенезе заболеваний гастродуоденальной зоны. Частота обнаружения НР по литературным данным при ЯБЖ колеблется от 12,8 до 100 %. В то же время по результатам исследования ряда авторов только у 36 % больных, имевших эрозивный процесс гастродуоденальной области, выявлен НР. Кроме того, важным является тот факт, что степень инфицированности НР зависит от возрастных и социально-географических особенностей. У обследованных нами 12 больных ЯБЖ инфицированность НР выявлена в 100 % случаев. Возможно, НР способствует нарушению протективных способностей эзофагогастральной слизистой, однако вопрос требует специального углубленного изучения.

Таким образом, полученные данные позволяют по-новому оценить значение моторики желудка в патогенезе таких заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь и другие, дать более точные рекомендации по диагностике, лечению больных с заболеваниями ЖКТ.

ВЫВОДЫ

1. При язвенной болезни желудка перистальтика желудка увеличена на 25 % от нормы у всех больных, что составило 100 %, при эрозиях желудка — снижена у 60 % больных на 50 % от нормы, при поверхностном гастрите — сохранена в пределах нормы у 80 %.

2. Непрерывное кислотообразование высокой степени интенсивности с декомпенсированным ощелачиванием наблюдалось в антральном отделе желудка. У больных была значительно повышена кислотообразующая функция желудка, причем более высокая кислотная продукция установлена при ЯБЖ.

3. Инфицированность *Helicobacter pylori* выявлена в 100 % случаев. Возможно, НР способствует нарушению протективных способностей эзофагогастральной слизистой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Учебно-методическое пособие / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, Е.Г. Лебедева [и др.]. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — 52 с.
2. Динамика хронического хеликобактериозного гастрита у подростков / А.В. Модестова, А.В. Новикова, Г.И. Строжаков [и др.] // Матер. 7-й сессии Рос. гр. по изучению *Helicobacter pylori*. — Нижний Новгород, 1998. — С. 45—46.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение. — М., 2000. — 184 с.
4. К вопросу о распространенности пилорического хеликобактера при заболеваниях гастродуоденальной зоны / Я.М. Вахрушев, Л.А. Иванов, Е.В. Никишина, Л.И. Ефремова // Матер. 7-й сессии Рос. гр. по изучению *Helicobacter pylori*. — Нижний Новгород, 1998. — С. 38.
5. Сидоренко Л.Г., Лазарева Л.Г., Карпова С.С. Эффективность этиотропной монотерапии заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori* у детей // Матер. 7-й сессии Рос. гр. по изучению *Helicobacter pylori*. — Нижний Новгород, 1998. — С. 50.
6. Слизистая оболочка желудка и обсемененность ее хеликобактер пилори при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у подростков / А.С. Логинов, Ю.В. Васильев, В.И. Касьяненко [и др.] // Рос. гастроэнтерол. ж. — 1997. — № 2. — С. 27—31.
7. Сравнительная клинко-эндоскопическая оценка хеликобактерассоциированной гастродуоденальной патологии у детей / Г.И. Долгополикова, В.Н. Рассказова, В.Н. Луганинова [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — № 4. — С. 34—35.
8. Успенский В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. — Л., 1986. — 291 с.
9. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, placebo-controlled study // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 412—419.

Сведения об авторах

Тобохов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58)

Николаев Владимир Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Протопопова Анна Ивановна — аспирант кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

А.В. Тобохов, К.Н. Слепцов, П.А. Неустроев, В.Н. Николаев

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (Якутск)

В статье обосновывается выбор метода лечения пациентов с раком пищевода. Авторы полагают, что комбинированное лечение рака пищевода с предоперационной и послеоперационной лучевой и химиотерапией позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения.

Ключевые слова: рак пищевода, комбинированное хирургическое лечение

COMPLEX APPROACH IN TREATMENT OF ESOPHAGEAL CANCER

A.V. Tobokhov, K.N. Sleptsov, P.A. Neustroev, V.N. Nikolaev

North-East Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk

The article proves choice of the method of treatment of patients with esophageal cancer. The authors suppose that combined treatment of esophageal cancer with preoperative and postoperative radio- and chemotherapy allows to improve remote results of surgical treatment.

Key words: esophageal cancer, combined surgical treatment

ВВЕДЕНИЕ

В структуре онкологических заболеваний пищеварительного тракта рак пищевода в мире, по данным литературы, занимает одно из первых мест. За последние два десятилетия тенденции к явному снижению заболеваемости раком пищевода не отмечено. Смертность от рака пищевода в ряду других злокачественных заболеваний достигает 5–6 % [3].

В России рак пищевода занимает 14-е место в структуре заболеваемости и 7-е место в структуре смертности среди злокачественных новообразований [2]. Общее число заболевших раком пищевода в России ежегодно составляет в среднем 7000 случаев, из них 75 % опухолей диагностируется у мужчин. При этом пик заболеваемости приходится на возраст старше 60 лет [3]. По показателям смертности населения от злокачественных новообразований Якутия вполне может быть отнесена к территории «чрезвычайного онкологического риска» [1].

К факторам, непосредственно влияющим на исход лечения при раке пищевода, относятся локализация и объем процесса, наличие метастазов и заинтересованность соседних органов, возраст больного, а также наличие и характер сопутствующих заболеваний.

Проблема выбора вида, объема операции, методов комбинированного и комплексного лечения остается весьма актуальной и обосновывает необходимость продолжения поисков в выборе оптимального метода лечения больных раком пищевода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По поводу рака пищевода за исследуемый период в хирургическом отделении № 1 РБ № 1 — НЦМ находился на лечении 71 пациент.

Из них мужчин было 55 (77,5 %), женщин — 16 (22,5 %); лиц коренного населения — 60 (84 %), и 11

(16 %) больных — других различных национальностей. Возраст пациентов — от 40 до 81 года (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных по возрасту

40–50 лет		50–60 лет		Старше 60 лет	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
10	14	29	41	32	45

Всем больным проводилось комплексное обследование, из которых основными были: рентгеноскопия пищевода, фиброгастроскопия с проведением биопсии для гистологической верификации опухоли. Для определения наличия метастазов, уточнения границ внепищеводного распространения опухоли проводились УЗИ, КТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первым проявлением заболевания по поводу, которого обращаются пациенты, является дисфагия (в 82 % случаев) (табл. 2).

Таблица 2
Клиническая симптоматика у больных

Клинические симптомы	абс.	%
Дисфагия	58	82
Боль и загрудинный дискомфорт	13	18
Резкое похудание и слабость	13	18
Другие симптомы	3	4

Как видно из приведенной таблицы, болезнь также проявляла себя болью и загрудинным дискомфортом в 13 (18 %) случаях, резким похуданием и слабостью в 13 (18 %) случаях и в 3 (4 %) случаях — другими симптомами, такими, как регургитация, слюнотечение, осиплость голоса.

При рентгеноскопии пищевода выявляются сужение просвета пищевода — 67 (94 %) случаев, дефект наполнения пищевода — 69 (97 %), обрыв складок слизистой пищевода — 54 (76 %) и ригидность стенок пищевода — 63 (89 %) случаев.

При ФЭГДС выявляются следующие изменения со стороны пищевода: сужение просвета пищевода — 67 (94 %) случаев, инфильтрация стенок пищевода — 69 (97 %), ригидность стенок пищевода — 68 (96 %), контактная кровоточивость стенок пищевода — 52 (73 %), изъязвления стенок пищевода — 37 (52 %), отек стенки пищевода — 6 (8 %), опухоль в виде белесоватого бугорка — 3 (4 %) и опухоль в виде бугристой поверхности — 32 (45 %) случаев.

При КТ выявляются следующие изменения: сужение просвета пищевода — 67 (94 %) случаев, утолщение стенки пищевода — 69 (97 %), уплотнение стенки пищевода — 71 (100 %), опухолевое образование — 70 (98 %), увеличение регионарных лимфоузлов — 23 (32 %) и прорастание в соседние органы — 18 (25 %) случаев.

После вышеперечисленных методов обследования был диагностирован ранний рак $T_1N_0M_0$ у 3 (4 %) пациентов, опухоль прорастала через все слои пищевода и имелось регионарное метастазирование $T_{2-3}N_1M_0$ у 43 (61 %) пациентов, опухоль прорастала в соседние органы, имелись отдаленные метастазы в печень, легкие, под- и надключичные лимфатические узлы $T_4N_xM_1$ наблюдались у 25 (35 %) пациентов. Рак пищевода чаще локализовался в средней трети пищевода — у 32 (45 %) больных, нижней трети — у 18 (25 %) больных, кардиоэзофагальный рак — у 11 (16 %) больных и у 10 (14 %) больных — верхней трети пищевода.

По результатам исследования выполнены радикальные операции 43 (61 %) пациентам из 71 обследованного (табл. 3).

Как видно из вышеизложенной таблицы, 31 (72 %) больному была произведена экстирпация пищевода с заднемедиастенальной пластикой желудочной трубкой с расширенной лимфодиссекцией, 1 (2 %) пациенту произведена подкожная

пластика желудочной трубкой, 9 (21 %) пациентам — пластика толстой кишкой и 2 (5 %) больным выполнена тонкокишечная эзофагопластика. При этих операциях в 74 % (32 пациентов) доступ был абдоминоцервикальный (трансхиатальный) по Савиных, в 26 % (11 пациентов) — тройной доступ.

Во время проведенных радикальных операций интраоперационных осложнений не наблюдалось.

У 30 (70 %) пациентов послеоперационный период протекал гладко. Назогастральный зонд удался на 4–5-е сутки после операции. Швы снимались на 10–13-е сутки после операции. Больные были выписаны на 12–17-е сутки после операции.

Ближайший послеоперационный период у 5 (12 %) пациентов осложнился присоединением легочной патологии, у 2 (5 %) пациентов развился медиастинит, у 4 (9 %) больных выявлена несостоятельность швов шейного анастомоза, у 1 (2 %) парез голосовых связок, летальный исход в 1 (2 %) случае на фоне несостоятельности дуоденоколоанастомоза, медиастинита, трахеального свища.

При осложнениях со стороны легких проводилась пролонгированная искусственная вентиляция легких, санация трахеобронхиального дерева и соответствующая терапия.

При медиастинитах производилось дренирование средостения, интенсивная антибактериальная, противовоспалительная терапия.

В связи с несостоятельностью швов шейного анастомоза 1 пациенту наложена гастростома. 3 пациентам оперативного лечения не понадобилось, несостоятельность ликвидирована эндоскопическим методом.

В пред- и послеоперационный периоды все пациенты проходили курсы лучевой и химиотерапии.

Отдаленные результаты были прослежены у 15 пациентов в течение 1–1,5 лет, рецидивов и метастазов не было.

Одним из ярких примеров является пациентка И., 1946 г.р. Обратилась за медицинской помощью с жалобами на затрудненное глотание твердой пищи, боли за грудиной, иррадиирующие в спину. В течение месяца с момента первого обращения

Методы операции в зависимости от локализации рака пищевода

Таблица 3

Методы операции		Локализация рака пищевода			
		Верхняя треть грудного отдела пищевода	Средняя треть грудного отдела пищевода	Нижняя треть грудного отдела пищевода	Кардиоэзофагальная локализация
Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой желудочной трубкой	Через абдоминоцервикальный доступ (по Савиных)	—	15	8	—
	Через три доступа	5	4	—	—
Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой толстой кишкой	Через абдоминоцервикальный доступ (по Савиных)	—	3	3	2
	Через три доступа	1	—	—	—
Экстирпация пищевода с одномоментной пластикой тонкой кишкой	Через абдоминоцервикальный доступ (по Савиных)	—	—	—	1
	Через три доступа	—	1	—	—

в лечебные учреждения диагностирован плоскоклеточный умеренно-дифференцированный рак средней трети пищевода T₃N₀M₀ III ст. III кл. гр.

На тот момент опухоль была расценена как неоперабельная. После проведенного курса лучевой терапии было отмечено уменьшение опухоли в размерах с 10–12 см. до 5 см. Как следующий этап лечения проведена операция экстирпация пищевода через торакотомный разрез справа в VI межреберье одномоментная эзофагопластика изоперистальтической желудочной трубкой. Результат цитологического исследования — высокодифференцированный плоскоклеточный рак с инвазивным ростом в подслизистый и мышечный слои с воспалительной инфильтрацией в мышечном слое. В краях резекции злокачественного роста не выявлено. В ближайшем послеоперационном периоде течение гладкое, без осложнений.

У пациентки в первые месяцы после операции вновь появилось затрудненное прохождение пищи. В результате проведенного обследования: эзофагоскопии, рентгеноскопии пищевода, диагностирована рубцовая стриктура анастомоза пищевода в стадии субкомпенсации. Был проведен курс бужирования пищевода до 1,5 см.

На последнем обследовании через 4 года рецидива заболевания не выявлено.

Главной стратегической целью хирургов является увеличение выживаемости и улучшение качества жизни пациентов. Выбор метода оперативного лечения зависит от наличия сопутствующих соматических заболеваний, состояния после других операций, наличия заболеваний и повреждений желудка, тонкого и толстого кишечника. Хирургическое лечение должно быть одномоментным. Оптимальным доступом, на наш взгляд, является операция из трех доступов, дающая возможность адекватного удаления регионарных лимфатических коллекторов и безопасно под контролем зрения резецировать пищевод. Хирургическое лечение рака пищевода должно сопровождаться расширенной 2- или 3-зональной лимфодиссекцией.

Наиболее часто используемым и соответствующим высоким требованиям безопасности и ка-

чества жизни является изоперистальтический желудочный трансплантат. Если возникает ситуация, когда желудок по тем или иным причинам не может быть использован для соединения с оставшейся частью пищевода, оптимальной следует признать колоэзофагопластику.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее часто рак пищевода локализуется в среднем грудном отделе пищевода — 45 %, реже рак пищевода встречается в нижнем грудном отделе пищевода — 25 %, кардиоэзофагальный рак — 16 % и верхнем грудном отделе пищевода — 14 %.

2. Первым проявлением заболевания по поводу, которого обращаются пациенты, является дисфагия — 82 % вне зависимости от локализации рака пищевода, свидетельствующая о значительном распространении процесса.

3. Наиболее оптимальным методом радикального хирургического лечения рака пищевода является экстирпация пищевода с одномоментной заднемедиастинальной пластикой изоперистальтической желудочной трубкой с расширенной лимфодиссекцией через абдоминоцервикальный (трансхиатальный) доступ по Савиных.

4. Комбинированное лечение рака пищевода с предоперационной и послеоперационной лучевой и химиотерапией позволяет улучшить отдаленные результаты хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов П.М., Упхолов Г.П., Тихонов Д.Г. Распространенность, динамика и прогноз смертности населения Республики Саха (Якутия) от рака пищевода и желудка // Дальневосточный медицинский журнал. — 2000. — Т. 1, № 1. — С. 32–36.
2. Стилиди И.С., Бохан В.Ю., Тер-Ованесов М.Д. Результаты и перспективы хирургического лечения больных раком грудного отдела пищевода // Практическая онкология. — 2003. — Т. 4, № 2. — С. 70–75.
3. Черноусов А.Ф., Богопольский П.М., Курбанов Ф.С. Хирургия пищевода. — М.: Медицина, 2000. — 352 с.

Сведения об авторах

Тобохов Александр Васильевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Белинского, д. 58)

Слепцов Константин Николаевич — заведующий хирургическим отделением № 2 Республиканской больницы № 1 — Национального центра медицины

Неустроев Петр Афанасьевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Николаев Владимир Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии и лучевой диагностики ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

Е.Б. Топольницкий^{1,2}, А.В. Квасов², Е.И. Беликов², Н.А. Шеффер^{1,2}, Г.Ц. Дамбаев¹

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ И РУБЦОВЫХ СТЕНОЗОВ ТРАХЕИ

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Томск)

² ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)

Представлены результаты лечения 9 пациентов с механической травмой трахеи и 22 – с рубцовыми стенозами трахеи. Этапные реконструктивно-пластические операции при рубцовом стенозе выполнены у 18 пациентов, эндоскопическая реканализация просвета трахеи – у 2, циркулярная резекция трахеи с анастомозом – у 2 пациентов. Разработан оригинальный лечебный комплекс, включающий аргонплазменную, криохирургическую и лимфотропную технологии. У всех пролеченных больных удалось восстановить целостность дыхательных путей и обеспечить адекватное дыхание через естественные дыхательные пути.

Ключевые слова: ятрогенные заболевания, трахея, лечение постинтубационных стенозов, аргонплазменная коагуляция, криолечение, лимфотропная терапия

NEW TECHNOLOGIES IN RECONSTRUCTIVE SURGERY OF INJURIES AND CICATRICAL STENOSSES OF TRACHEA

Е.Б. Topolnitskiy^{1,2}, A.V. Kvasov², E.I. Belikov², N.A. Shefer^{1,2}, G.Ts. Dambaev¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk

The results of treatment of 9 patients with mechanical injury of trachea and of 22 patients with cicatricial stenoses of trachea are presented in this article. 18 patients had staged reconstructive and plastic operations at the cicatricial stenosis, 2 patients had endoscopic recanalization of tracheal lumen and 2 patients had sleeve resection of trachea with anastomosis. An original medical complex including argon-plasmatic, cryosurgical and lymphotropic technologies. In all cases we managed to recover respiratory tract integrity and to provide adequate breath through natural respiratory tract.

Key words: iatrogenic diseases, trachea, treatment of postintubation stenoses, argon-plasmatic coagulation, cryotherapy, lymphotropic therapy

ВВЕДЕНИЕ

В последнее десятилетие устойчивое увеличение количества пациентов, нуждающихся в реанимационных пособиях с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) и интубацией трахеи, закономерно способствовало увеличению постинтубационных трахеальных осложнений [1, 3, 4, 7, 8]. Механические повреждения трахеи, связанные с теми или иными медицинскими манипуляциями при введении эндотрахеальной трубки, относятся к крайне тяжелым и нередко требуют их незамедлительного устранения для спасения жизни больного. Наиболее опасен среди них трансмуральный разрыв трахеи с развитием «газового» синдрома [2, 13]. Встречаются случаи ранения и закрытой травмы трахеи, которые в отдаленном периоде после травмы приводят к стенозированию ранее поврежденного участка трахеальной стенки [1, 3].

Длительная ИВЛ через интубационную или трахеостомическую трубку может вызвать патологические изменения в трахее, характер которых варьирует от нарушения целостности бронхиального эпителия в виде эрозий и язв до трансмурального некроза с формированием соустьев между трахеей и пищеводом. Одним из основных механизмов развития такого рода повреждений является нарушение кровоснабжения слизисто-подслизистого слоя

трахеи в результате компрессии чрезмерно раздутой манжеткой интубационной трубки. Кроме того, локальная ишемия стенки трахеи может привести к не менее грозному осложнению – рубцовому стенозу трахеи [7, 11, 15].

Частота стенозов гортани и трахеи у больных, перенесших интубацию с ИВЛ и трахеостомию, достигает 20–25 % [1, 4, 7, 14]. В большинстве случаев стенозы локализируются в шейном и шейно-верхнегрудном отделах трахеи, больные поступают с функционирующей трахеостомой и сопутствующим трахеобронхитом. Учитывая трудоспособный возраст данной категории больных и ятрогенный характер патологии, проблема профилактики и лечения постинтубационных трахеальных осложнений имеет не только медицинское, но и социальное значение [2, 5].

Радикальным методом лечения рубцовых стенозов является циркулярная резекция суженного сегмента с межтрахеальным или ларинготрахеальным анастомозом [8, 10, 15]. Однако эта операция технически сложна, травматична, связана с большим операционно-анестезиологическим риском и развитием грозных осложнений. У части больных она невыполнима из-за протяженности стеноза и тяжелой сопутствующей патологии или противопоказана при двустороннем параличе гортани, гнойном трахеобронхите и т.д. [3, 10].

Одним из возможных вариантов лечения рубцовых стенозов трахеи являются этапные реконструктивно-пластические операции, при которых сохраняется рубцово-измененная стенка трахеи, и из нее формируется новый просвет дыхательных путей [3, 10]. Как самостоятельно, так и в сочетании с хирургическим, применяются эндоскопические технологии восстановления просвета дыхательных путей. Для иссечения рубцово-грануляционных тканей в просвете трахеи используют тубусы жесткого бронхоскопа, специальные циркулярные ножи, биопсийные щипцы, интубационные трубки или пищеводные бужы, а также электрокоагуляцию, лазерную фотокоагуляцию, ультразвуковую и криодеструкцию, в том числе и их различные комбинации [1, 2, 8].

В комплекс мероприятий по профилактике и лечению стенозов трахеи включают лекарственные препараты (антибиотики, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, препараты цитокинового ряда и т.д.) [2, 4]. Показано, что эффективность действия лекарств повышается при их введении в лимфатическую систему. Накоплен опыт применения лимфотропной терапии при различных заболеваниях и состояниях [6, 9].

Несмотря на достигнутые успехи в профилактике и лечении рубцовых стенозов трахеи, совершенствование и поиск новых способов является актуальным [2, 4, 8, 10]. В настоящем сообщении представлены собственные результаты лечения постинтубационных повреждений и рубцовых стенозов трахеи, а также предложен оригинальный метод лечения рубцовых стенозов гортани и трахеи с использованием аргоноплазменной, криохирургической и лимфотропной технологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пролежено 9 пациентов с повреждениями трахеи, из них 5 — с ранением шейного отдела трахеи и 4 — с ятрогенным изолированным повреждением трахеи. Возраст колебался от 18 до 44 лет, среди пациентов было 6 женщин и 3 мужчины. Ранения трахеи носили колото-резаный характер и сочетались с повреждением грудной клетки или живота. Раны трахеи ушивали отдельными узловыми 2/0 — 3/0 «Vicryl» швами на атравматичной игле. Ятрогенная травма трахеи во всех случаях была связана с «трудной интубацией» — у 3 пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой произошло повреждение трахеи жестким проводником в момент интубации, у одной пациентки при плановом вмешательстве на органах малого таза возник трансмуральный разрыв мембранозной части грудного отдела трахеи манжеткой интубационной трубки с развитием «газового» синдрома.

Также было пролежено 22 пациента в возрасте от 19 до 63 лет с рубцовыми и рубцово-грануляционными стенозами гортани и трахеи. Среди пролеченных больных было 8 женщин и 14 мужчин. Во всех случаях причиной стеноза трахеи стали реанимационные мероприятия, сопровождающи-

еся длительной ИВЛ. У 2 пациентов она привела к формированию не только рубцового стеноза трахеи, но и трахеопищеводного свища. Показанием к длительной респираторной поддержке явилась дыхательная недостаточность, обусловленная в 6 случаях черепно-мозговой травмой, в 3 — острой хирургической патологией, в 7 — тяжелой сочетанной травмой груди и живота, скелетной травмой, в 5 — с терапевтическими заболеваниями, в 1 случае — кардиохирургической операцией. Продолжительность ИВЛ была от 4 до 36 суток. До поступления в клинику трахеостомия выполнялась у 18 больных, из них 8 госпитализировано с функционирующей трахеостомой. Продолжительность канюленосительства варьировала от 2 недель до 5 месяцев. Многократные попытки эндоскопической реканализации просвета трахеи тубусом жесткого бронхоскопа и высокочастотной электрокоагуляцией в других стационарах были предприняты у 2 пациентов. У 9 больных при поступлении отмечался стридор при минимальной физической нагрузке. Степень и протяженность стеноза трахеи уточняли трахеоларингоскопией, рентгеновской и спиральной компьютерной томографией. Предпочтение отдаем спиральной компьютерной томографии с многоплоскостной реконструкцией изображения, что позволяет определить локализацию и размеры патологического процесса, оценить его топографо-анатомические взаимоотношения с соседними структурами, определить состояние трахеальной стенки и перитрахеальных тканей. Протяженность рубцовых изменений составила от 1,5 до 5 см. В 6 случаях патологический процесс локализовался в шейном, в 10 — в шейно-верхнегрудном и в 4 случаях — в среднегрудном отделе трахеи. У 2 больных имелся мультифокальный стеноз дыхательного пути, причем у 1 — в сочетании с диффузно-узловым зобом. Рубцово-грануляционный стеноз трахеи диагностировали у 8 больных, у 14 пациентов клинико-морфологические изменения были расценены как рубцовые. До лечения в силу тяжести состояния больных и наличия функционирующей трахеостомы не удалось исследовать функцию внешнего дыхания. Аргоноплазменное воздействие на область стеноза трахеи осуществляли высокочастотным аппаратом с функцией аргоноплазменной коагуляции Argco-3000 (Soring, Германия). Криодеструкцию проводили оригинальным криоаппликатором (патент РФ № 2221515), разработанным НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы. Окончательный результат лечения оценивался клиническим наблюдением с оценкой голосовой функции, ларинготрахеоскопией, рентгеновской и компьютерной томографией, исследованием функции внешнего дыхания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех 5 случаях сочетанной травмы трахеи и грудной клетки или живота проводили полную хирургическую коррекцию повреждений. У 3 больных с механическим постинтубационным по-

вреждением трахеи явных клинических проявлений отмечено не было, патологию диагностировали во время санационной фибробронхоскопии (ФБС). «Открытое» хирургическое вмешательство на трахее им не потребовалось. При очередной ФБС у 4 пациентов с механической травмой трахеи на месте поврежденного участка был отмечен избыточный рост грануляций, которые успешно устранили при помощи аргонноплазменной коагуляции. В комплекс лечебных мероприятий включали лимфотропную терапию, для этого надгрудно околотрахеально вводили однократно *ex tempore* приготовленную лекарственную смесь на основе гормонального препарата дипроспана и препарата с ферментативной активностью лонгидазы (патент РФ № 2388477). Также проводили ингаляции лонгидазы, разведенной на бронхо- или муколитике.

У одной пациентки с постинтубационным разрывом трахеи симптомы возникли через несколько часов после экстубации, когда она отметила затрудненное дыхание, и медицинский персонал обнаружил подкожную эмфизему на уровне шеи. Обзорная рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки выявили пневмомедиастинум и частичный пневмоторакс. Локализацию и размер трансмурального повреждения трахеи уточнили фибротреахеоскопией. Прогрессирование «газового» синдрома и интерпозиция околотрахеальных тканей в дефект послужили поводом к выполнению боковой торакотомии, ушиванию продольного разрыва мембранозной части средне- и нижнегрудного отдела трахеи. Линию шва трахеи дополнительно укрепили лоскутом медиастинальной плевры на питающей ножке. В послеоперационном периоде пациентке также проводили лимфотропную и ингаляционную терапию по описанной выше методике.

У 2 больных с ограниченными рубцово-грануляционными стенозами трахеи без функционирующей трахеостомы для восстановления проходимости дыхательных путей достаточно было только эндоскопических пособий. В этих случаях просвет трахеи реканализировали тубусами жесткого бронхоскопа с последующей аргонноплазменной обработкой поверхности на уровне стеноза. У 18 пациентов со стенозом трахеи были выполнены этапные реконструктивно-пластические операции, а у 2 — циркулярная резекция трахеи, в одном из них наложен межтрахеальный, а в другом ларинготрахеальный анастомоз. У 4 из них, на подготовительном этапе к хирургическому вмешательству осуществили аргонноплазменное воздействие на область рубцового стеноза. У пациентки с мультифокальным стенозом и диффузно-узловым зобом выполнили симультанную операцию — вначале тиреоидэктомию, а затем трахеопластику с иссечением рубцовых тканей и установили Т-образную силиконовую трубку. Кроме этого, пациенты с трахеопластикой получали комплексное лечение, состоящее из эндостентирования, повторных криодеструкций стенозированного участка трахеи, ингаляционной и лимфотропной терапии, а после эндоскопических вмешательств и

циркулярной резекции трахеи — только курс ингаляционной и лимфотропной терапии.

У 2 больных рубцовым стенозом трахеи в сочетании с трахеопищеводным свищем выполнили его разобщение и трахеопластику с введением Т-образной трубки. Проведение радикального хирургического лечения (разобщение свища с циркулярной резекцией трахеи) у этих пациентов посчитали крайне рискованным. Просвет трахеи в дальнейшем формировали на Т-образной трубке, проводили комплексное лечение стеноза трахеи по разработанной нами схеме.

По разработанной технологии криовоздействие на патологический участок осуществляли через трахеостомическое отверстие криоапликатором из никелида титана (рис. 1). Апликатор состоит из цилиндрического рабочего наконечника и закреплённого на его торце деформированного держателя. Для увеличения продолжительности криовоздействия наконечник выполнен из пористо-проницаемого никелида титана и имеет гладко-пористую контактную поверхность. Наконечник погружали в пенопластовый стакан с жидким азотом, готовность его к работе определяли по прекращению выделения пузырьков воздуха. Затем, манипулируя держателем, наконечник вводили через трахеостому на необходимую глубину и прижимали к стенке трахеи в области рубца или грануляций. При необходимости процесс можно визуально контролировать трахеоларингоскопией. После извлечения наконечника манипуляцию повторяли, подвергая криовоздействию последовательно всю поверхность стеноза. В конце процедуры на уровне стеноза устанавливали соответствующего диаметра Т-образную силиконовую трубку, при этом местно в виде аппликаций наносили на наружную поверхность глюкокортико-стероидную мазь. Манипуляцию повторяли через день в количестве 2 — 8 раз, что зависело от степени и протяженности стеноза, а также от клинко-морфологической стадии заболевания.

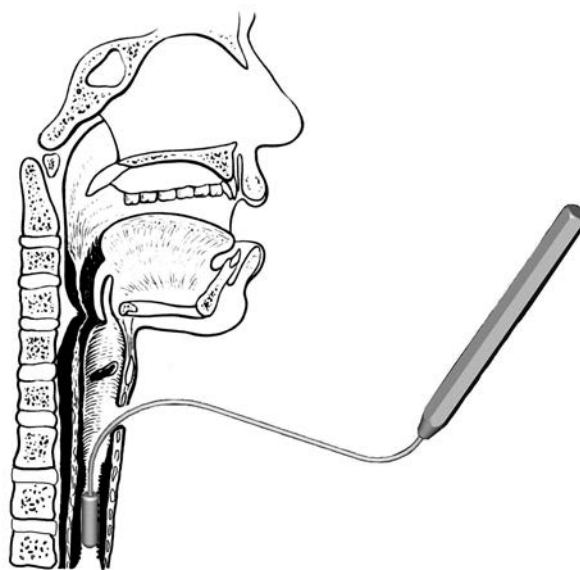


Рис. 1. Схема криодеструкции рубцового стеноза трахеи.

Согласно оригинальной методике для усиления криовоздействия на патологические рубцовые ткани и предупреждения рестеноза до и в интервалах между процедурами околотрахеально вводили *ex tempore* приготовленную лимфотропную лекарственную смесь, на основе гормонального препарата дипроспана и препарата с ферментативной активностью лонгидазы. Состав лекарственной смеси обоснован тем, что включенные препараты, обладая лимфостимулирующим и лимфомодулирующим действием, патогенетически воздействуют на воспаление и формирование рубцово-грануляционной ткани в гортани и трахее. Введение лекарственной смеси осуществляли один раз в неделю, курсом 1–3 инъекции. В интервалах между введениями, а также после окончания курса инъекций проводили ингаляции через компрессорный небулайзер 1500 МЕ лонгидазы, разведенной на бронхолитическом или муколитическом препарате, один раз в неделю общим числом 3–5 ингаляций.

Непрямое эндолимфатическое (лимфотропное) введение лекарственной смеси над- или загрудинно обосновано наличием большого представительства лимфатических коллекторов в клетчатке переднего средостения. Этот способ введения способствует быстрой доставке лекарственного препарата к патологически измененному сегменту гортани и трахеи, в том числе расположенному глубоко, на уровне бифуркации трахеи. В состав лекарственной смеси включены препараты, обладающие лимфостимулирующим и лимфомодулирующим действием, которые воздействуют на воспаление и препятствуют избыточному формированию рубцово-грануляционной ткани в гортани и трахее. Необходимость проведения ингаляционной терапии связана с тем, что патологический процесс локализован в дыхательных путях, и патогенетически обоснованным представляется местное применение лекарственных веществ в виде ингаляций. Этот способ доставки препаратов более предпочтителен, поскольку клинический эффект от их применения наступает значительно быстрее. Существенным преимуществом ингаляционной терапии является также высокая концентрация лекарственного средства в дыхательных путях при низкой концентрации во всем организме за счет разбавления после поглощения. Кроме того, при ингаляциях происходит лимфостимуляция лимфатических коллекторов подслизистого слоя дыхательных путей, которые играют немаловажную роль в патогенезе развития рубцово-грануляционных стенозов гортани и трахеи, и потенцирование дренажной и детоксикационной функции лимфатической системы легких.

По окончании всего курса криодеструкций просвет трахеи в дальнейшем формировали на Т-образной силиконовой трубке не менее 6–8 месяцев. После восстановления адекватного просвета трахей Т-образную трубку удаляли и наблюдали за просветом трахеи в течение не менее 7–10 суток. При условии отсутствия рестенозирования, где необходимо проводили устранение окончательного дефекта трахеи. У 4 больных после удаления стента

кожно-трахеальный свищ закрылся самостоятельно. У 14 больных после проведения полного курса лечения по восстановлению просвета трахеи потребовалась пластика дефекта передней стенки шейного отдела трахеи кожно-фасциальными лоскутами на питающей ножке. В 4 случаях кожно-трахеальный свищ закрыли путем трехслойной кожно-мышечно-кожной пластики, у остальных лоскут дополнительно армировали арочными конструкциями из никелида титана. Во всех случаях удалось без осложнений устранить окончательный дефект шейного отдела трахеи.

У 2 больных после циркулярной резекции трахеи послеоперационный период протекал гладко. При эндоскопическом контроле на 29-е сутки после операции в области лигатур передней полуокружности ларинготрахеального анастомоза определялось разрастание грануляций, которые были устранены при помощи аргонплазменного воздействия на них. В другом случае межтрахеальный анастомоз выглядел в виде циркулярного линейного рубцового валика, не суживающего просвет дыхательного пути. При контрольном обследовании через 6 месяцев состояние их было удовлетворительное, дыхание свободное, рентгенологически и эндоскопически признаков рецидива стеноза не выявлено.

Используя разработанный нами комплекс лечебных мероприятий при рубцовых стенозах трахеи, у всех больных удалось восстановить адекватное дыхание через естественные дыхательные пути и устранить трахеостому. Летальных исходов не было. Отдаленные результаты до 10 лет прослежены у 8 больных, рестенозирования у них не отмечено.

ВЫВОДЫ

В настоящее время лечение повреждений и рубцовых стенозов трахеи доступно в торакальных отделениях, организованных на базе многопрофильных больниц, при условии наличия торакального хирурга, эндоскописта и анестезиолога-реаниматолога, имеющих подготовку для выполнения реконструктивных трахеобронхиальных вмешательств. Циркулярная резекция трахеи является операцией выбора при рубцовом стенозе трахеи при соблюдении строгих показаний к ней, позволяет в короткие сроки осуществить медицинскую и социальную реабилитацию больного. Альтернативным способом лечения этой категории пациентов может служить предлагаемое комплексное лечение с использованием этапных реконструктивно-пластических вмешательств на трахее. Эндоскопическая реканализация просвета трахеи тубусами ригидного бронхоскопа с последующим аргонплазменным воздействием на область грануляционного стеноза способствует более быстрому заживлению с восстановлением эпителиальной выстилки за счет уменьшения интенсивности воспаления и снижения риска рестенозирования. Применение криоаппликаторов из никелида титана расширяет возможности

криохирургии, а разработанная методика лечения постинтубационных стенозов трахеи повышает эффективность лечения пациентов с рубцовыми и рубцово-грануляционными стенозами трахеи, предупреждает их рестенозирование и может быть рекомендована для практического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасанов А.М., Осипов А.С., Пинчук Т.П. Повреждения гортани и трахеи: эндоскопическая диагностика и лечение // Эндоскопическая хирургия. — 2010. — № 2. — С. 55–60.
2. Гюсан С.А. Лечение рубцовых стенозов гортани и трахеи // Вестн. оторинолар. — 2010. — № 4. — С. 70–71.
3. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия повреждений гортани и трахеи. — М.: Изд-во «Медкнига», 2007. — 364 с.
4. Кирасирова Е.А., Ежова Е.Г., Тарасенкова Н.Н. К вопросу о трахеостомии у больных, находящихся на ИВЛ // Вестн. оторинолар. — 2004. — № 6. — С. 55–57.
5. Лечебный алгоритм при стенозе гортани и шейного отдела трахеи различной этиологии / Е.А. Кирасирова, Ф.С. Каримова, В.А. Кабанов [и др.] // Вестн. оторинолар. — 2006. — № 2. — С. 20–24.
6. Лимфотропные технологии в торакальной хирургии / М.С. Любарский, Ю.В. Чикинев, В.В. Морозов [и др.]. — Новосибирск: Сибмедицдат НГМУ, 2008. — 188 с.
7. Морфологические изменения при постинтубационном стенозе трахеи / Ю.С. Есаков, Е.А. Дубова, К.Г. Жестков, А.И. Шеголев // Хирургия. — 2010. — № 2. — С. 60–63.
8. Мосин И.В., Сангинов А.Б., Бажанов А.А. Комплексное лечение рубцовых стенозов верхней трети трахеи // Хирургия. — 2011. — № 2. — С. 37–39.
9. Очерки по клинической лимфологии / под ред. Ю.И. Бородина. — Новосибирск: СО РАМН, 2001. — 192 с.
10. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. — М.: Альди-Принт, 2010. — 480 с.
11. Хасанов У.С. Этиология и патогенез постинтубационных рубцовых стенозов гортани и трахеи // Вестн. оторинолар. — 2005. — № 4. — С. 56–58.
12. Эндоскопическая криохирургия при опухолях и рубцовых стенозах трахеи и бронхов / Р.С. Саркисян, М.А. Русаков, Н.И. Фомина, Н.Б. Машковцева // Хирургия. — 1983. — № 4. — С. 23–26.
13. Ятрогенные постинтубационные разрывы трахеи / В.Д. Паршин, А.Н. Погодина, М.А. Выжигина, М.А. Русаков // Анестезиология и реаниматология. — 2006. — № 2. — С. 9–13.
14. Abbasidezfouli A., Shadmehr M.B., Arab M. et al. Postintubation multisegmental tracheal stenosis: treatment and results // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 84. — P. 211–215.
15. Grillo H.C. Surgery of the trachea and bronchi. — London: BC Decker Inc. Hamilton, 2004. — 872 p.

Сведения об авторах

Топольницкий Евгений Богданович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, заведующий хирургическим торакальным отделением ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница» (634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96; тел.: 8 (3822) 64-61-93; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru)

Квасов Андрей Васильевич – врач-эндоскопист ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница»

Беликов Евгений Игоревич – врач анестезиолог-реаниматолог ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница»

Шефер Николай Анатольевич – очный аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения ОГБУЗ «Томская областная клиническая больница»

Дамбаев Георгий Цыренович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Б. Тумурбаатар, Б. Батсайхан, П. Батчулуун, Л. Амгалан

ФОРМИРОВАНИЕ ПОСТОЯННОГО СОСУДИСТОГО ДОСТУПА*Центральная клиническая больница № 1 (Улаанбаатар, Монголия)*

Улучшение качества гемодиализа в современную эпоху предъявляет возрастающие требования к более продолжительному функционированию сосудистых доступов. Наш опыт показывает, что хирургический метод обеспечивает высокую эффективность в области формирования и поддержания потенциала постоянного сосудистого доступа для гемодиализа. Применение дополнительных методов исследования (фистулография, доплер-сонография) позволяет своевременно диагностировать развитие осложнений со стороны сосудистого доступа, что способствует их успешной профилактике и коррекции.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, программный гемодиализ, постоянный доступ, артериовенозная фистула

FORMING OF PERMANENT VASCULAR ACCESS

B. Tumurbaatar, B. Batsaikhan, P. Batchuloon, L. Amgalan

Central Clinical Hospital N 1, Ulaanbaatar, Mongolia

The improvement of haemodialysis quality requires longer functioning of vascular access nowadays. We demonstrate that surgical method provides high efficiency of formation and supporting of permanent vascular access for haemodialysis. The application of additional methods (fistulography, duplex Doppler sonography) allows to diagnose the development of complications of vascular access that promotes their successful prophylaxis and correction.

Key words: chronic renal insufficiency, program haemodialysis, permanent access, arteriovenous fistula

ВВЕДЕНИЕ

В Монголии более двух сотен больных, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН), нуждаются в лечении различными методами внепочечного очищения крови. Программный гемодиализ (ПГД) остается ведущим из них, его доля составляет 90–95 %. В настоящее время Центральная клиническая больница № 1 имеет 40 гемодиализных аппаратов, по которым обслуживают 194 больных, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью в год.

Адекватная гемодиализная терапия больного, страдающего ТХПН, требует постоянного внимания к состоянию сосудистого доступа. Идеальным сосудистым доступом признается такой, который обеспечивает соответствие скорости кровотока назначенной дозе диализа, функционирует многие годы и не имеет осложнений. С этой целью проводится формирование постоянного сосудистого доступа (ПВД). В настоящее время ни один из известных вариантов ПВД не является идеальным, но в большей степени предъявляемые требования удовлетворяет нативная артериовенозная фистула (АВФ) [3].

Улучшение качества ПГД и, соответственно, увеличение выживаемости пациентов наряду с дефицитом почечных трансплантатов ведет к увеличению сроков нахождения пациентов на ПГД. Вследствие этого возрастают требования к более продолжительному функционированию сосудистых доступов [1].

В отношении периода создания ПВД, оптимальной признается ситуация, когда имеется возможность формирования ПВД как минимум за месяц

до предполагаемого начала ПГД. Такой подход дает следующие возможности: запас времени для «созревания» АВФ и заживления послеоперационной раны, достижение адекватного кровотока по АВФ, отсутствие необходимости во временном сосудистом доступе с сопутствующими ему осложнениями (инфицирование, стеноз магистральной вены, повреждение артерии). В литературе наиболее остро дискутируются вопросы выбора вида ПВД и тактики при развитии его осложнений.

В настоящее время в нашей больнице применяют два подхода к приоритетности выбора первичного ПВД: создание нативной АВФ или использование для этой цели синтетического сосудистого протеза (ССП) («Gore-tex»). Методом выбора признается формирование нативной АВФ, чаще всего в варианте Brescia — Cimino [2]. С целью исследования характеристик кровотока ПВД проспективный контроль делается методами ангиографии, венографии, доплер-сонографии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Исследовать приоритетный вид ПВД на основе варианта тактики и выбора среди больных страдающих ТХПН.
2. Исследовать выживаемость первично сформированного ПВД.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе обобщен опыт сотрудничества хирургов отделения общей хирургии и нефрологов диализного центра Центральной клинической больницы № 1 г. Улаанбаатар.

За период с 2005 по 2011 гг. сформировано 258 первичных ПСД и выполнено 56 реконструктивных вмешательств при различных осложнениях ПСД.

В 48 случаях первичный ПСД был сформирован до начала ПГД, в 210 случаях — при наличии временного сосудистого доступа (рис. 1).

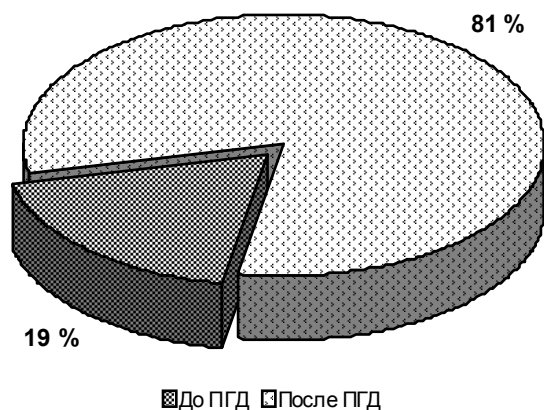


Рис. 1. Период формирования первичного ПСД.

Абсолютный приоритет в формировании ПСД нами отдается нативным АВФ верхних конечностей. Это обусловлено их лучшей выживаемостью, меньшей частотой инфекционных осложнений, относительной простотой технического выполнения, более низкой себестоимостью по сравнению с использованием ССП. С целью профилактики синдрома дистальной венозной гипертензии мы формируем АВФ только по типу «конец в бок» в антеградном направлении. Место локализации АВФ — наиболее дистальный участок *v. cephalica*. Это позволяет сделать доступным для пункций максимально протяженный отрезок поверхностной вены, обеспечить возможность для необходимых реконструктивных вмешательств на проксимальной части сосудов, уменьшить вероятность возникновения синдрома «обкрадывания» или сердечной недостаточности по причине неадекватно большого сброса артериальной крови в систему верхней полой вены.

В абсолютном большинстве (214 случаев (82,9%)) первичную нативную АВФ формировали в нижней трети предплечья путем анастомозирования *v. cephalica* и *a. radialis* при наличии убедительных данных о проходимости магистрального ствола вены и отчетливой пульсации артерии. *V. basilica* на уровне предплечья в большинстве случаев имеет недостаточный диаметр и крайне неудобна для пункций во время гемодиализа вследствие своей топографии.

При наличии сомнений в удовлетворительном состоянии сосудов на уровне нижней и средней трети предплечья (склерозирование артерии при сахарном диабете или атеросклерозе, рассыпной

тип строения поверхностных вен при поликистозе) первичную АВФ формировали в локтевой области с возможным использованием в порядке приоритетности *v. mediana cubiti* (предпочтителен вариант, при котором кровотоки осуществляется одновременно в бассейн *v. cephalica* и *v. basilica*), *v. cephalica* и *v. basilica*. Всего сформировано на этом уровне 35 АВФ (13,6 %).

К концу 1-го месяца после операции функционировал 241 из 258 первично сформированных ПСД (93,4 %): 15 АВФ потеряли функцию по причине тромбоза, 2 — вследствие стеноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненный прогресс в технологии и качестве гемодиализа ведет к увеличению выживаемости пациентов, что обуславливает увеличение сроков их нахождения на ПГД. Подобная тенденция предъявляет строгие требования к стратегии формирования сосудистого доступа в плане его более продолжительного функционирования.

Планирование сроков формирования первичного ПСД должно осуществляться таким образом, чтобы по возможности избежать применения временного сосудистого доступа и обеспечить функциональное «созревание» ПСД к моменту начала процедур ПГД.

ВЫВОДЫ

1. Приоритетным видом первичного ПСД по-прежнему остается нативная периферическая подкожная АВФ, впервые описанная Brescia с соавт. в 1966 г. Формирование АВФ в более проксимальной области должно выполняться по строгим показаниям, а имплантация ССП — только при исчерпании возможности формирования нативной АВФ.

2. При тщательном отборе пациентов, своевременном планировании и выборе вида сосудистого доступа, регулярном мониторинге его состояния успех в формировании и реконструкции ПСД может быть достигнут в абсолютном большинстве случаев. Наибольший прогресс в этой области возможен при достижении тесного взаимодействия хирургов сосудистого отделения и нефрологов центра гемодиализа на основе единой политики в отношении ПСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мойсюк Я.Г., Беляев А.Ю. Постоянный сосудистый доступ для гемодиализа. — Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2004. — 152 с.
2. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula / M.J. Brescia, J.E. Cimino, K. Appel [et al.] // N. Engl. J. Med. — 1966. — Vol. 275. — P. 1089.
3. NKF-DOQI clinical practice guidelines for vascular access. — New York, 1997. — 191 p.

Д.В. Туркин, Б.В. Выступец, Г.В. Соколенко

**ОЦЕНКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА
ПРИ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ****ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ
(Краснодар)**

В представленной статье рассматривается проблема течения послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу различных видов паховых грыж. Факторами, определяющими интенсивность и длительность болевого синдрома послеоперационного периода, были: возраст и пол пациентов, вид герниопластики, анатомические особенности паховых грыж. Операции выполнены 239 пациентам в период с 2007 по 2011 гг. Боль оценивалась по субъективной 10-балльной шкале на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода. Использовался ретроспективный анализ. Целью исследования являлось определение наиболее значимых факторов в развитии послеоперационного болевого синдрома. Данные ретроспективного анализа показали, что возраст пациента является независимым прогностическим фактором, определяющим болевой синдром в послеоперационном периоде при паховых грыжах, а пол пациента, анатомическая характеристика грыжи и хирургическая техника (но не вид операции) не влияют на болевой синдром. Таким образом, возраст пациента должен учитываться при назначении обезболивающих средств в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: герниопластика, послеоперационный болевой синдром

ESTIMATION OF POSTOPERATIVE PAIN SYNDROME AT THE HERNIOPLASTY**D.V. Turkin, B.V. Vystupets, G.V. Sokolenko****Kuban State Medical University, Krasnodar**

The article reviews the problem of course of postoperative period in patients operated on account of different kinds of inguinal hernias. Age and gender of patients, kind of hernioplasty, anatomic peculiarities of inguinal hernias were the factors determining intensity and continuance of postoperative pain syndrome. 239 patients had operations during 2007–2011 years. The pain was evaluated by the subjective 10-points scale on the 1st and the 3rd day of postoperative period. Retrospective analysis was used. The aim of the research was to determine the most significant factors in development of postoperative pain syndrome. Data of retrospective analysis showed that the age of patients is independent prognostic factor that determines pain syndrome in postoperative period at the inguinal hernias, but the gender, anatomic characteristics and surgical technique (not the type of operation) don't influence pain syndrome. Thus the age of patients should be taken into consideration at the prescription of analgetics in postoperative period.

Key words: hernioplasty, postoperative pain syndrome

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Больные с различными видами паховых грыж — самые часто встречающиеся среди грыже-носителей [1, 2, 4, 6]. Исторически предложено множество способов лечения этой патологии. В современной герниологии все хирургические вмешательства можно разделить на «натяжные» и «ненатяжные» методы. С 80-х годов XX века принципы ненатяжной герниопластики стали иметь приоритетное значение при выборе способа оперативного лечения — так называемый «золотой стандарт» [3, 5, 7, 9]. Но независимо от выбранного способа операции боль является постоянным спутником пациента [8, 9, 10]. Порой именно интенсивность болевого синдрома определяет дальнейшую судьбу герниопластики. Целью нашего исследования являлось изучение различных клинических факторов, определяющих болевой синдром после герниопластики. Рассматривались герниопластики, выполненные в период с 2007 по 2011 гг. у 239 пациентов. Боль оценивали субъективно по 10-балльной шкале на 1-й и 3-й послеоперационный дни. Изучались такие клинические факторы, как возраст, оперативная

техника, анатомическая особенность грыжи и послеоперационные осложнения. У пациентов до 50 лет отмечалась более высокая оценка боли в первые сутки послеоперационного периода. В группе, где герниопластика выполнялась по методике Бассини, показатель интенсивности послеоперационной боли был высоким и на 3-й день послеоперационного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рассматривались герниопластики, выполненные в период с 2007 по 2011 гг., в количестве 239 операций. Использовался ретроспективный анализ. Все герниопластики проводились под общим наркозом. Использовались натяжные (по типу Бассини) и ненатяжные методики (оригинальный кафедральный метод, эндоскопическая герниопластика). При косых паховых грыжах выполнялись высокая перевязка и удаление грыжевого мешка, при прямых — мешок не удалялся. Пациенты выписаны на 7–8-е сутки, в качестве обезболивающих использовались НПВС. Интенсивность болевого синдрома оценивалась на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода по 10-балльной

шкале. Учитывались такие клиничко-патологические факторы, как послеоперационная боль, пол, возраст пациентов, анатомическая особенность грыж, оперативная техника и послеоперационные осложнения. Использовался критерий Стьюдента. В статистическом анализе значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследовании участвовало 239 пациентов. 23 пациента были исключены из этого списка по причине невозможности по тем или иным причинам собрать данные. Средний возраст больных составил 48 лет. По полу разделялись на 18 женщин и 221 мужчин. Виды операций: по типу Бассини — 54 случая, кафедральный метод — 152 случая, прочие способы — 33 случая.

Анатомическая принадлежность грыж: 158 — косая паховая грыжа, 67 — прямая паховая грыжа, 7 — врожденная паховая грыжа, 3 — скользящая паховая грыжа, 3 — рецидивная прямая паховая грыжа, 1 случай — двусторонняя прямая паховая грыжа.

Послеоперационный период осложнился у 14 пациентов: 2 гематомы послеоперационной раны, 3 серомы, в 2 случаях было нагноение послеоперационной раны, 2 случая отека мошонки, у 1 пациента — острая задержка мочи, у 4 пациентов — обострение соматических заболеваний. Таким образом, количество послеоперационных осложнений составило 6 %.

Общая оценка боли по статистически значимым группам ($p < 0,01$) проводилась на 1-й и 3-й день послеоперационного периода.

1-й день послеоперационного периода. Пациенты до 50 лет ($n = 112$) — $4,1 \pm 0,18$, старше 50 лет ($n = 123$) — $2,9 \pm 0,16$. Косая паховая грыжа ($n = 156$) — $3,7 \pm 0,16$, прямая грыжа ($n = 66$) — $2,8 \pm 0,21$. Таким образом, анатомическая особенность грыжи и возраст пациентов существенно определяют болевой синдром.

3-й день послеоперационного периода. Пациенты до 50 лет ($n = 105$) — $2,2 \pm 0,16$, старше 50 лет ($n = 105$) — $1,6 \pm 0,13$. Анатомическая особенность на 3-и сутки послеоперационного периода статистической значимости не имела ($p > 0,05$).

Вид операции также влиял на болевой синдром, что отчетливо проявилось на 3-й день послеоперационного периода. Методика по типу Бассини ($n = 52$): в 1-й день общий «болевой» балл — $3,6 \pm 0,27$, методика кафедры ($n = 150$) — $3,5 \pm 0,16$, на 3-й день после герниопластики — $2,5 \pm 0,25$ и $1,8 \pm 0,13$ соответственно.

Мы установили, что возраст и вид операции являются определяющими, статистически значимыми факторами в течении послеоперационного периода, однако вид операции статистическую значимость имеет к 3-му дню послеоперационного периода, в отличие от возраста пациента, который является независимым фактором на протяжении всего послеоперационного периода.

Наше наблюдение согласуется с выводами Callesen (1998), где было сообщено, что интенсивность болевого синдрома выше у пациентов молодого возраста по сравнению с пожилыми больными.

Многие гипотезы были выдвинуты для объяснения подобного факта, в том числе и уменьшение числа болевых рецепторов у пожилых пациентов, более высокая физическая активность и низкий болевой порог у молодых пациентов и более критическое отношение к послеоперационному периоду у них же.

При косых паховых грыжах с высокой перетяжкой грыжевого мешка боль в послеоперационном периоде оценивалась пациентами выше, чем при простом инвагинировании грыжевого мешка (Лихтенштейн, 1994). Связан подобный факт в раздражении болевых рецепторов самой брюшины, а более продолжительный ход косой паховой грыжи по сравнению с прямой обуславливает повышенное раздражение ветвей бедренно- и подвздошно-паховых нервов. Хотя имеются другие исследования послеоперационной боли, в которых нет четкой взаимосвязи интенсивности болевого синдрома и вида паховой грыжи. Поэтому этот вопрос остается дискуссионным.

ВЫВОДЫ

Возраст пациента и вид герниопластики являются определяющими факторами в развитии послеоперационного болевого синдрома, поэтому являются более уместными использование ненатяжных методик и более внимательный подход к сочетанию опиоидов и НПВС у молодых пациентов в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы герниологии в центре амбулаторной хирургии со стационаром кратковременного пребывания и в круглосуточном хирургическом стационаре / А.А. Кульчиев, М.Б. Гутнов, В.Е. Тибилов [и др.] // Вестн. герниологии: сб. науч. ст. — М., 2004. — С. 70 — 75.
2. Егиев В.Н., Силенко А.Б. Двусторонние паховые грыжи как хирургическая проблема // Герниология: матер. юбил. Конф. «Актуальные вопросы герниологии», посв. 5-й годовщине со дня образования Общества герниологов. — 2006. — № 3 (11). — С. 15.
3. Егиев В.Н., Чижов Д.В. Проблемы и противоречия «ненатяжной» герниопластики // Герниология. — 2004. — № 4. — С. 3 — 7.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. — М.: Триада-Х, 2003. — 144 с.
5. Cancellations in ambulatory day surgery: Ten years observational study / C. Jiménez, M. Artigas, C. Elia, J. A. Casamayor // Ambulatory Surg. — 2006. — Vol. 12. — P. 119 — 123.

6. Holzheimer R.G. Low recurrence rate in hernia repair – results in 300 patients with open mesh repair of primary inguinal hernia // Eur. J. Med. Res. – 2007. – Vol. 12. – P. 1–5.

7. Ozden I., Emre A., Bilge O. Elective repair of abdominal wall hernias in decompensated cirrhosis // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45. – P. 1516–1518.

8. Pain after primary inguinal herniorrhaphy: influence of surgical technique / T. Callesen, K. Bech,

J. Andersen [et al.] // J. Am. Coll. Surg. – 1999. – Vol. 188. – P. 355–359.

9. Pere P., Hockerstedt K., Lindgren L. Life-threatening liver failure after inguinal herniorrhaphy in patients with cirrhosis // Eur. J. Surg. – 1999. – Vol. 165. – P. 1000–1002.

10. Spittal M.J., Hunter S.J. A comparison of bupivacaine instillation and inguinal field block for control of pain after herniorrhaphy // Ann. R. Coll. Surg. Eng. – 1992. – Vol. 174. – P. 85–88.

Сведения об авторах

Туркин Денис Владимирович – аспирант, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350072, г. Краснодар, ул. 40 лет Победы, 14; тел.: 8 (861) 252-19-89; e-mail: md-asp@bk.ru)

Выстuppeц Борис Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Соколенко Геннадий Васильевич – + доцент кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Л.Г. Угай, Е.А. Кочеткова, К.А. Буря, С.А. Албавичус

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕГКИХ С СОСТОЯНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ТЕРМИНАЛЬНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ**ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Владивосток)**

Цель: оценить состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при терминальной легочной патологии, установить корреляционные связи между функциональными параметрами легких и предтрансплантационной костной массой.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 74 историй болезней пациентов с терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких. МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и шейке бедра (FN) оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорпциометрии (Hologic). У всех пациентов была исследована функция внешнего дыхания, проведены газометрия и тест шестиминутной ходьбы.

Результаты: остеопенический синдром в какой-либо из зон интереса зарегистрирован у 69 % обследованных пациентов. Нормальные показатели МПКТ как в L2–L4, так и в FN были только у 11 % пациентов. По нашим данным, показатели T-критерия (как в L2–L4, так и в FN) имели прямую зависимость от индекса массы тела (ИМТ) и общей жировой массы. Установлена прямая корреляционная зависимость между МПКТ, объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ в L2–L4 и $r = 0,52$, $p < 0,05$ в FN) и обратная корреляция с общей емкостью легких (TLC) ($r = -0,53$, $p < 0,01$) и остаточным объемом легких (RV) ($r = -0,48$, $p < 0,05$) только в FN. Мы обнаружили достоверную негативную взаимосвязь МПКТ только с pCO_2 артериальной крови ($r = -0,54$, $p < 0,01$ в L2–L4 и $r = -0,48$, $p < 0,05$ в FN). Не было обнаружено достоверной корреляционной зависимости между DLCO, тестом 6-минутной ходьбы и МПКТ как L2–L4, так и в FN. Атравматические переломы различной локализации имели 11 % больных.

Выводы: таким образом, ОП является достаточно частым тяжелым системным проявлением у пациентов с различной терминальной легочной патологией в дотрансплантационном периоде. Ухудшение функциональных параметров легких, низкий ИМТ и снижение общей жировой массы могут являться сильными предикторами ОП при тяжелой респираторной патологии.

Ключевые слова: остеопороз, терминальная легочная патология, легочная трансплантация

INTERRELATION BETWEEN LUNGS FUNCTIONAL PARAMETERS AND CONDITION OF BONE TISSUE AT THE TERMINAL PULMONARY PATHOLOGY

L.G. Ugay, E.A. Kochetkova, K.A. Burya, S.A. Albavichus

Vladivostok State Medical University, Vladivostok

The aim of this study was to evaluate the condition of mineral density of bone tissue at the terminal pulmonary pathology, to determine correlations between lungs functional parameters and pre-transplantation bone mass. **Materials and methods:** we realized retrospective analysis of 74 case histories of patients with terminal pulmonary pathology, waiting for lung transplantation. MDBT in lumbar segment of spine (L2–L4) and femoral neck (FN) was evaluated with help of double-energy X-ray absorptiometry (Hologic). Function of external respiration was researched, gasometry and 6-minutes walking test were realized in all the patients.

Results: osteopenic syndrome in any zone of interest was registered in 69 % of patients. Normal indices of MDBT both in L2–L4 and in FN were registered only in 11 % of patients. On our data the indices of T-criterion (both in L2–L4 and in FN) had direct relation with body weight index (BWI) and total fatty mass. Direct correlation between MDBT, volume of forced expiration for 1 second (FEV₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ in L2–L4 and $r = 0,52$, $p < 0,05$ in FN) and indirect correlation with total lungs capacity (TLC) ($r = -0,53$, $p < 0,01$) with residual lungs volume (RV) ($r = -0,48$, $p < 0,05$) only in FN. We revealed reliable negative interrelation of MDBT only with pCO_2 of arterial blood ($r = -0,54$, $p < 0,01$ in L2–L4 and $r = -0,48$, $p < 0,05$ in FN). There were no reliable correlation between DLCO, 6-minutes walking test and MDBT both in L2–L4 and in FN. 11 % of patients had atraumatic fractures of different localization.

Conclusion: thus, osteoporosis is sufficiently frequent system manifestation in patients with different terminal pulmonary pathology in pre-transplantation period. Worsening of lungs functional parameters, low BWI and decrease of total fatty mass can be strong predictors of osteoporosis at the serious respiratory pathology.

Ключевые слова: osteoporosis, terminal lung pathology, lung transplantation

Трансплантация органов, повышающая как выживаемость пациентов, так и их качество жизни, в свою очередь может провоцировать снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [5]. Поэтому остеопороз (ОП) и атравматические переломы являются серьезными осложнениями в первый год после органной трансплантации (в частности, почек, печени, сердца), оказывающими

негативное влияние на качество жизни пациентов. В последние годы все более быстрые темпы набирает и легочная трансплантология. Так, согласно Регистру международного общества сердечной и легочной трансплантации в 2008 г. общее количество проведенных в мире трансплантаций легких составило 2769 [14]. Однако уже в первые 6–12 месяцев после легочной трансплантации

отмечается достоверное снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости (на 4,6 % и 5,3 % соответственно) [12], и в 18 % случаев зарегистрировано возникновение компрессионных переломов позвоночника [7]. Несомненно, что посттрансплантационный ОП является одним из неблагоприятных последствий иммуносупрессивной терапии (приема глюкокортикоидов и цитостатиков). Необходимо отметить, что пациенты с терминальной стадией легочных заболеваний, ожидающих трансплантацию, уже имеют большое количество факторов риска развития остеопенического синдрома: гипогонадизм, ограниченная физическая активность, бедный нутритивный статус, приводящий к дефициту витамина Д и абсорбции кальция у больных муковисцидозом, курение, длительная терапия кортикостероидами, гипоксемия, а также патофизиологические последствия системного воспаления. Так, согласно литературным данным, остеопенический синдром диагностирован у 29–50 % больных перед легочной трансплантацией [1, 4, 9, 10].

К сожалению, на сегодняшний день в литературе имеются только фрагментарные данные, свидетельствующие о состоянии костной ткани до и после трансплантации легких.

Цель нашего исследования: оценить состояние костной ткани у пациентов с различной терминальной легочной патологией до трансплантации, а также установить возможные корреляционные связи между функциональными параметрами легких и предтрансплантационной костной массой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективный анализ 74 историй болезней пациентов с терминальной легочной патологией, ожидающих пересадку легких. Пациенты находились на обследовании в отделении пульмонологии университетской больницы г. Страсбурга (Service de Pneumologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) с 2007 по 2011 года.

Предтрансплантационные больные были в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст — $47,9 \pm 13,5$ лет). Из них 17 пациентов имели кислородозависимую муковисцидоза, 16 человек — хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), 16 — эмфизему легких, 15 пациентов были с фиброзом легких, с первичной легочной гипертензией — 4 человека, 3 имели дилатацию бронхов, 1 пациент был с облитерационным бронхиолитом и 2 — с лимфангиолеймиоматозом. Учитывая, что выборка пациентов с первичной артериальной гипертензией, дилатацией бронхов, лимфангиолеймиоматозом и облитерационным бронхиолитом была статистически малочисленная, мы объединили таких больных в группу с другой терминальной легочной патологией. Популяционное исследование составило 30 женщин, средний возраст — $48,3 \pm 11,3$ лет (от 27 до 69 лет) и 44 мужчин, средний возраст — $47,4 \pm 14,5$ лет (от 18 до 68). Все данные собирались в период от момента поступления пациента для первоначального исследования и до трансплан-

тации легких. История переломов получена при опросе пациентов и на основании дополнительного рентгенологического исследования. 51 (69 %) пациент принимал препараты, которые могут оказывать негативное влияние на костную ткань и костный метаболизм: 42 (57 %) — глюкокортикоиды (как системные, так и ингаляционные), 9 (12 %) — диуретики. До начала обследования 4 (5 %) пациента получали добавки кальция и витамина Д и 2 (3 %) — гормонозаместительную терапию. Остальные не принимали какой-либо антирезорбтивной терапии.

МПКТ измеряли в поясничном отделе позвоночника (L2–L4) и недоминантной шейке левой бедренной кости (FN) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Hologic). Результаты исследования оценивались в г/см² и в стандартных отклонениях (SD) (Т-критерий). Дефиниции остеопенического синдрома проводились в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения: Т-критерий (количество SD от пиковой костной массы) в диапазоне –1 до –2,5 SD расценивался как остеопения; при Т-критерии ниже –2,5 SD — ОП. Нормальные показатели костной ткани соответствовали Т-критерию выше –1 SD.

У всех пациентов была исследована функция внешнего дыхания с помощью спирографии, проведены газометрия и тест шестиминутной ходьбы, определялись остаточный объем легких (RV) и диффузная способность легких (DLCO). Спирография выполнялась на спирографе Master Screen PFT Jaeger GmbH (Вюрцбург, Германия). Газометрия артериальной крови проводилась с помощью аппарата ABL 725 radiometer (Дания) в положении сидя в условиях комнатного воздуха.

Расчет индекса массы тела проводился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

Объем общей жировой массы определяли всем пациентам с помощью специальной программы «Total Body» на двухэнергетическом рентгеновском денситометре.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 6. Применялся метод вариационной статистики с вычислением средних величин (M), ошибки средней величины (m). Достоверность различий определялась с помощью критерия Стьюдента. Для выявления связи между отдельными показателями применялся метод корреляционного анализа, при котором прямую или обратную связь оценивали по коэффициенту корреляции. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день в литературе широко обсуждается вопрос о проблеме как предтрансплантационного, так и посттрансплантационного ОП при терминальной легочной патологии. Так, в группе пациентов с терминальной стадией легочной патологией (ХОБЛ, муковисцидоз, интерстициальные болезни легких) в 50 % случаев зарегистрирован ОП

в L2–L4, в 61 % — в FN. Только у 9 % кандидатов для легочной трансплантации были нормальные показатели МПКТ [8]. Аналогичные данные представлены и в ряде других исследований [1, 9, 10]. В результате анализа показателей МПКТ у больных тяжелой респираторной патологией, ожидающих трансплантацию, в нашем исследовании выявлены следующие изменения в структуре остеопенического синдрома: у 51 (69 %) больного в какой-либо из зон интереса был зарегистрирован ОП, у 15 (20 %) — остеопения. И только 8 (11 %) пациентов имели нормальные показатели МПКТ как в L2–L4, так и в FN. В целом по группе предтрансплантационная МПКТ была снижена как в L2–L4, так и в FN — у 37 (50 %) пациентов до степени ОП, у 11 (15 %) — до уровня остеопении. Данные МПКТ при различной терминальной легочной патологии представлены в рисунке 1.

Как известно, возраст и женский пол являются факторами риска ОП в общей популяции. В противоположность этим данным мы, как и ряд других исследователей [4, 8], не нашли каких-либо корреляционных связей между возрастом, полом и МПКТ у пациентов, ожидающих легочную трансплантацию.

В нашем исследовании мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту. Показатели МПКТ в группе женщин в L2–L4 в среднем составили $-2,1 \pm 1,4$ SD, у мужчин $-2,4 \pm 1,3$ SD; в FN у женщин в среднем Т-критерий составил $-1,8 \pm 1,3$ SD, у мужчин $-2,8 \pm 0,9$ SD. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в снижении Т-критерия ни в одной зоне между женщинами и мужчинами. Однако наибольшая тенденция к снижению МПКТ была зарегистрирована у мужчин в FN. Интересно отметить, что в обеих зонах показатели МПКТ до уровня ОП преимущественно были снижены у мужчин, в то время

как только у 6 (8 %) женщин был диагностирован ОП как в L2–L4, так и в FN.

Снижение веса и низкий ИМТ являются неоспоримыми предикторами костной потери и независимыми факторами повышения риска атравматических переломов при легочной патологии [2, 11]. Из 74 обследованных пациентов 47 (64 %) имели ИМТ $> 18,5$ кг/м² и 27 (36 %) — низкий ИМТ ($< 18,5$ кг/м²). Анализируя показатели Т-критерия и ИМТ, мы нашли прямую корреляционную зависимость между ИМТ и Т-критерием как в L2–L4 ($r = 0,56$; $p < 0,01$), так и в FN ($r = 0,71$; $p < 0,001$). Т-критерий как в L2–L4, так и в FN у пациентов с терминальной легочной патологией имел положительную корреляцию и от общей жировой массы ($r = 0,54$, $p < 0,01$ и $r = 0,63$, $p < 0,01$).

Таким образом, наиболее низкие показатели МПКТ отмечались у больных с терминальной легочной патологией с ИМТ ниже нормы и со сниженной жировой массой.

Одним из факторов, определяющих степень снижения МПКТ, является выраженность бронхиальной обструкции и вентиляционных нарушений [6, 13]. Влияние гипоксемии и гиперкапнии у пациентов с легочной патологией обсуждается и в ряде исследований [3, 13]. Так, по данным N.P. Jorgensen et al., 68 % больных ХОБЛ с ОФВ₁ в среднем 33 % от должного имеют остеопенический синдром [13]. Нами установлена прямая корреляционная зависимость между МПКТ, объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) ($r = 0,49$, $p < 0,05$ в L2–L4 и $r = 0,52$, $p < 0,05$ в FN) и обратная корреляционная связь с общей емкостью легких (TLC) ($r = -0,53$; $p < 0,01$) и RV ($r = -0,48$; $p < 0,05$) только в шейке бедренной кости. Анализируя газовый состав крови и состояние костной ткани, мы обнаружили достоверную негативную взаимосвязь МПКТ только с pCO₂ артериальной крови ($r = -0,54$, $p < 0,01$ в L2–L4 и $r = -0,48$, $p < 0,05$ в FN). Таким образом,

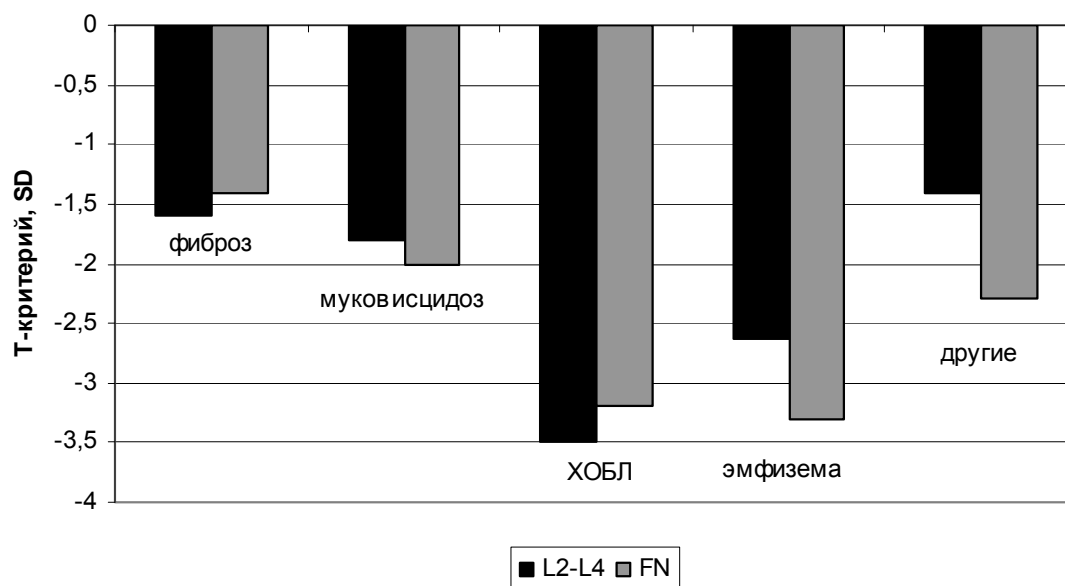


Рис. 1. Минеральная плотность ткани при различной терминальной легочной патологии.

по мере усиления гиперкапнии отмечается снижение МПКТ как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедренной кости. Мы не обнаружили достоверной корреляционной зависимости между DLCO и МПКТ как в L2–L4, так и в FN.

Снижение уровня физической активности считается одним из механизмов формирования пульмоногенного остеопенического синдрома в дотрансплантационном периоде. Мы не нашли каких-либо корреляционных связей между МПКТ и тестом 6-минутной ходьбы, что согласуется с результатами O. Tschopp et al. [8]. Вероятно, с одной стороны, данный тест не в полной мере отражает физическую активность пациентов, с другой — сниженная костная масса скорее уже является результатом влияния других факторов риска.

К сожалению, снижение МПКТ происходит в большинстве случаев бессимптомно, а компрессионные переломы грудного и поясничного отделов позвоночника, ребер могут быть первым симптомом заболевания и не только приводить к ограничению физической активности, но и значительно ухудшать легочную функцию при хронической дыхательной недостаточности. Атравматические переломы различной локализации имели 11 (15 %) пациентов с терминальной легочной патологией, что согласуется с литературными данными [10, 12]. При этом все эти пациенты были мужчины и имели ОП в обеих зонах.

Таким образом, ОП является частым тяжелым осложнением хронической легочной патологии уже в дотрансплантационном периоде. По мере ухудшения функциональных параметров легочной ткани, прогрессирования гиперкапнии наблюдается снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра. В свою очередь, прогрессирующая потеря костной ткани и переломы представляют серьезную угрозу для пациентов после легочной трансплантации, значительно снижая их качество жизни. Поэтому очевидно, что уже в дотрансплантационном периоде необходимо начинать патогенетически обоснованную антирезорбтивную терапию с целью минимизации осложнений ОП у пациентов после трансплантации легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aris R., Lester G., Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis // *Curr. Opin. Pulmon. Med.* — 2004. — N 10. — P. 524–530.
2. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis / C. de Laet, J.A. Kanis, A. Odén [et al.] // *Osteoporosis Int.* — 2005. — Vol. 16. — P. 1330–1338.

3. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia / H.P. Dimai, W. Domej, G. Leb [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* — 2001. — Vol. 16. — P. 2132–2141.

4. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are candidates for lung transplant / J.M. Vaquero-Barrios, M.S. Arenas-de Larriva, J. Redel-Montero [et al.] // *Transplantation Proceedings.* — 2010. — Vol. 42. — P. 3020–3022.

5. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation / R.M. Rutherford, A.J. Fisher, C. Hilton [et al.] // *Amer. J. Transplant.* — 2005. — N 5. — P. 1099–1104.

6. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass / A. Vrieze, H.M. de Greef, P.J. Wykstra, J.B. Wempe // *Osteoporosis Int.* — 2007. — Vol. 18. — P. 1197–1202.

7. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study / A. Spira, C. Gutierrez, C. Chaparro [et al.] // *Chest.* — 2000. — Vol. 117. — P. 476–481.

8. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease / O. Tschopp, A. Boehler, R. Speich [et al.] // *Am. J. Transplant.* — 2002. — N 2. — P. 167–172.

9. Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease / C.E. Caplan-Shaw, S.M. Arcasoy, E. Shawe [et al.] // *Chest.* — 2006. — N 129. — P. 140–146.

10. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls / W.C. Lakey, S. Spratt, E.N. Vinson [et al.] // *Clin. Transplant.* — 2011. — Vol. 25. — P. 426–435.

11. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index / A. Coin, G. Sergi, S. Marin [et al.] // *Aging Male.* — 2010. — Vol. 13, N 2. — P. 142–147.

12. Severe osteoporosis before and after lung transplantation / R. Aris, I. Neuringer, M. Weiner, D. Ontjes // *Chest.* — 1996. — N 109. — P. 1176–1183.

13. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A cross-sectional study / N.R. Jorgensen, P. Schwarz, I. Holme [et al.] // *Respir. Med.* — 2006. — N 4. — P. 34–38.

14. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplantation report — 2010 / J.D. Christie, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* — 2010. — N 29. — P. 1104–1118.

Сведения об авторах

Угай Людмила Григорьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2)

Кочеткова Евгения Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: zkochetkova@mail.ru)

Буря Ксения Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2; e-mail: k_burya@mail.ru)

Албавичус Светлана Александровна — соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (690600, г. Владивосток, пр. Острякова, 2)

А.П. Фролов

**ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

Проведен ретроспективный анализ показателей крови у 524 больных с различными формами стрептококковой инфекции мягких тканей. Из них у 282 больных были отмечены рожа и целлюлит, у 110 — гнойный целлюлит (флегмонозная форма рожи), у 321 — некротический фасциит, миозит. Установлено, что при развитии некротического фасциита и миозита отмечается повышение в крови уровня билирубина, мочевины, молекул средней массы, повышение активности щелочной фосфатазы, снижение уровня общего белка и альбумина. При развитии рожи и целлюлита эти показатели находились в пределах нормальных значений. Следовательно, эти показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики глубоких и поверхностных форм стрептококковой инфекции мягких тканей.

Ключевые слова: стрептококковые инфекции, рожа, целлюлит, некротический фасциит и миозит

**SIGNIFICANCE OF BLOOD INDICES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS
OF STREPTOCOCCAL INFECTIONS OF SOFT TISSUES**

A.P. Frolov

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The retrospective analysis of blood indices of 524 patients with various forms of streptococcal infections of soft tissues was carried out. 282 of them had erysipelas and cellulitis, 110 had a purulent cellulitis (erysipelas phlegmoneuse), 321 had necrotizing fasciitis and myositis. It is established that at the development of necrotizing fasciitis and myositis levels of bilirubin, urea, intermediate mass molecules increase in blood, activity of alkaline phosphatase increases and the levels of the crude protein and albumin decrease. At the development of erysipelas and cellulitis these indices were within normal values. Therefore these indices can be used for differential diagnostics of deep and superficial forms of streptococcal infections of soft tissues.

Key words: streptococcal infections, erysipelas, cellulitis, necrotizing fasciitis and necrotizing myositis

Streptococcus pyogenes (стрептококк группы А) является одной из самых частых причин инфекционных заболеваний у человека. На протяжении 60–70-х гг. XX века распространенность стрептококковых инфекций (СИ) среди населения Европы и Америки была низкой и стабильной, а заболевания протекали относительно легко. С середины 80-х годов повсеместно произошел существенный рост СИ, они стали протекать тяжело, нередко — с развитием полиорганной недостаточности. Среди стрептококковых инфекций мягких тканей (СИМТ) значительно увеличилась доля заболеваний, протекающих с развитием некротического процесса в глубоких слоях мягких тканей и сопровождающихся летальностью до 80 % [1, 2, 7, 9].

Общепринятой классификации СИМТ нет. A.L. Bisno и D.L. Stevens (1996) [6] в зависимости от уровня и характера поражения мягких тканей все стрептококковые заболевания подразделяют на: 1) стрептококковую пиодермию или импетиго; 2) рожу и целлюлит; 3) некротические инфекции мягких тканей; 4) синдром стрептококкового токсического шока.

Стрептококковая пиодермия представляет собой ограниченную гнойную инфекцию кожи и, в соответствии с классификацией D.H. Ahrenholz (1988) [6], относится к поверхностным инфекциям мягких тканей I уровня. Она характеризуется образованием многочисленных везикул, быстро

становящихся пустулами, которые, подсыхая, образуют толстую корку медового цвета. При распространении инфекции вглубь эпидермиса образуются мелкие язвы — эктимы. Заболевание нередко осложняется региональным лимфаденитом [6]. Выраженный интоксикационный синдром для заболевания нехарактерен и трудности диагностики не вызывает.

Рожа и целлюлит относятся к поверхностным инфекционным заболеваниям мягких тканей I и II уровня по D.H. Ahrenholz [3]. Целлюлит является острым воспалительным процессом кожи и подкожной клетчатки [5, 10, 13]. Рожа представляет особую форму целлюлита, при которой воспалительный процесс ограничен поверхностными слоями кожи и подкожной клетчатки, является стрептококковым поверхностным дерматоцеллюлитом [7, 8, 9, 10]. Оба заболевания имеют характерные местные признаки: наличие эритемы, отека, боли в области поражения мягких тканей. При роже эти признаки выражены ярче [8, 9], диагноз ставится клинически.

К глубоким формам СИМТ относятся некротический фасциит (НФ) и миозит — инфекции мягких тканей III и IV уровней по D.H. Ahrenholz. Стрептококковый НФ представляет собой опасную для жизни инфекцию мягких тканей, которая характеризуется быстро прогрессирующим воспалением и некрозом фасции, подкожной клетчатки

и кожи [11, 12, 14]. НФ протекает с развитием тяжелой интоксикации вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока, сопровождается высокой летальностью [6, 14]. Для НФ характерно наличие выраженного отека мягких тканей, который способствует проникновению инфекции по сосудисто-нервным щелям поверхностной фасции в мышцы, развитию компартмент-синдрома мышц и, как следствие, приводит к мионекрозу [6].

Рожа, целлюлит и НФ в начальной стадии имеют схожую клиническую картину (эритему, отек, боль в области поражения, интоксикацию), что существенно затрудняет постановку правильного диагноза. Заболевания имеют принципиально различную лечебную тактику: рожа и целлюлит лечится консервативно, НФ — оперативно. Поздняя диагностика НФ приводит к задержке хирургического лечения и летальному исходу, оперативное лечение, выполненное при целлюлите без показаний, — к удлинению сроков лечения и дефектам мягких тканей.

Цель работы: оценить возможность использования показателей крови для дифференциальной диагностики различных форм СИМТ в начальных стадиях заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ показателей крови у 524 больных СИМТ, находившихся на лечении в клинике общей хирургии ИГМУ. Больные были в возрасте от 18 до 92 лет. С учетом клинико-морфологических проявлений СИМТ были разделены на 3 группы клинического сравнения. В 1-ю группу клинического сравнения (1ГКС) включены 282 больных рожей и целлюлитом, во 2-ю группу клинического сравнения (2ГКС) — 110 больных гнойным целлюлитом (флегмонозной формой рожи), в 3-ю группу клинического сравнения (3ГКС) — 132 больных некротической формой рожи, некротическим фасциитом и миозитом. Ис-

следования показателей крови выполняли в первые три суток от начала заболевания до появления достоверных клинических признаков некроза и флегмоны. Дополнительно рассчитывали интегральные показатели степени интоксикации: индекс сдвига лейкоцитарной формулы Шиллинга (ИС) и лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа (ЛИИ) по формулам:

$$\text{ИС} = \frac{\text{метамиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{юные} + \text{палочкоядерные}}{\text{сегментоядерные}};$$

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{миелоциты} + 3\text{юные} + 2\text{палочк.} + \text{сегмент.}) \times (\text{плазм. клетки} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}.$$

Все полученные данные анализировали методами вариационной статистики. При тестировании вариационных рядов в группа сравнения методами Колмогорова — Смирнова, Лиллифорса и Шапиро — Вилка установлено близко к нормальному их распределение. Средние значения показателей представляли в виде средней арифметической (М) и средней ошибки средней (m), значимость различий оценена по критерию Стьюдента (t).

Расчет основных характеристик диагностических методов производили в соответствии с требованиями CONSORT. Рассчитывали точность, чувствительность и специфичность метода, прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) и прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании показателей периферической крови (табл. 1) у больных в 1ГКС уровень гемоглобина составил $124,5 \pm 1,1$ г/л, лейкоцитоз — $10,35 \pm 0,39 \times 10^9/\text{л}$, токсическая зернистость нейтрофилов (ТЗН) — $29,3 \pm 1,6$ %, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — $29,3 \pm 1,6$ мм/ч. При интегральной оценке уровня интоксикации ИС составил $0,155 \pm 0,022$, ЛИИ — $2,54 \pm 0,32$.

Таблица 1

Показатели периферической крови

Показатель	Норма	1ГКС (М ± m)	2ГКС (М ± m)	3ГКС (М ± m)
Гемоглобин, г/л	120–160	n = 209 124,5 ± 1,1	n = 86 120,1 ± 1,7 p = 0,031	n = 115 119,6 ± 1,9 p ₁ = 0,019; p ₂ = 0,853
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	3,5–8,8	n = 210 10,35 ± 0,39	n = 82 10,39 ± 0,45 p = 0,700	n = 107 11,80 ± 0,51 p ₁ = 0,025; p ₂ = 0,044
ТЗН, %	0	n = 121 5,2 ± 1,2	n = 84 2,3 ± 1,0 p = 0,140	n = 105 11,6 ± 2,9 p ₁ = 0,01; p ₂ = 0,002
СОЭ, мм/ч	3–10	n = 115 29,3 ± 1,6	n = 52 40,8 ± 2,3 p = 0,0001	n = 71 38,3 ± 2,1 p ₁ = 0,001; p ₂ = 0,427
ИС	0,05–0,1	n = 61 0,155 ± 0,022	n = 35 0,148 ± 0,013 p = 0,829	n = 48 0,221 ± 0,041 p ₁ = 0,009; p ₂ = 0,015
ЛИИ	0,5–1,5	n = 56 2,54 ± 0,32	n = 36 2,88 ± 0,42 p = 0,522	n = 50 4,43 ± 0,55 p ₁ = 0,002; p ₂ = 0,039

Примечание: p – достоверность различий между показателями 1ГКС и 2ГКС; p₁ – между показателями 1ГКС и 3ГКС; p₂ – между показателями 2ГКС и 3ГКС по критерию Стьюдента.

У больных во 2ГКС уровень гемоглобина ($120,1 \pm 1,7$ г/л) достоверно ниже ($p < 0,05$), а СОЭ — достоверно выше ($p = 0,0001$), чем в 1ГКС. При этом количество лейкоцитов в крови ($10,50 \pm 0,49 \times 10^9$ /л), наличие ТЗН ($2,3 \pm 1,0\%$), ИС ($0,148 \pm 0,013$) и ЛИИ ($2,88 \pm 0,42$) не отличались от 2ГКС.

В 3ГКС уровень гемоглобина составил $119,6 \pm 1,9$ г/л, что достоверно ниже, чем в 1ГКС ($p < 0,05$) и не отличался от 2ГКС ($p > 0,05$). Количество лейкоцитов ($11,80 \pm 0,51 \times 10^9$ /л), ИС ($0,221 \pm 0,041$), ЛИИ ($4,43 \pm 0,55$) и уровень ТЗН достоверно выше, чем в 1ГКС и 2ГКС ($p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$). СОЭ ($38,3 \pm 2,1$ мм/ч) достоверно выше, чем в 1ГКС ($p = 0,001$) и не отличался от 2 ГКС ($p > 0,05$).

При биохимическом исследовании крови (табл. 2) у больных в 1ГКС уровни билирубина ($16,44 \pm 1,50$ мкмоль/л) и мочевины ($7,67 \pm 0,76$ ммоль/л) находились в пределах нормальных значений. Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) составила $0,182 \pm 0,029$ мккат/л, аланинаминотрансферазы (АлАТ) — $0,182 \pm 0,029$ мккат/л, что выше нормальных показателей. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) находилась в пределах нормальных значений ($141,9 \pm 25,5$ ЕД). Уровень молекул средней массы (МСМ) повышен и составил $0,401 \pm 0,032$ у.е. В крови отмечалось нормальное содержание общего белка ($73,9 \pm 1,8$ г/л), уровень альбумина ($35,0 \pm 1,5$ г/л) находился в пределах нижней границы нормальных значений, альбумино-глобулиновый коэффициент (А/Г) несколько снижен ($0,93 \pm 0,05$).

Во 2ГКС уровень билирубина ($13,03 \pm 0,64$ мкмоль/л) в пределах нормальных значений, мочевины ($9,28 \pm 0,83$ ммоль/л) — несколько повышен, но достоверно не отличался от показателей 1ГКС ($p > 0,05$). Активность АсАТ ($0,159 \pm 0,034$ мккат/л) повышена, а ЩФ ($185,4 \pm 31,2$ ЕД) — в пределах нормальных значений и достоверно не отличалась от 1ГКС. Активность АлАТ ($0,217 \pm 0,024$ мккат/л) достоверно выше ($p < 0,05$), уровень МСМ ($0,330 \pm 0,016$ у.е.) увеличен и достоверно ниже, чем в 1ГКС ($p < 0,05$). Уровень общего белка находился в пределах нормальных значений ($74,3 \pm 1,8$ г/л), а альбумина — в пределах нижней границы нормы ($35,1 \pm 1,5$ г/л), А/Г составлял $0,94 \pm 0,06$. Достоверных отличий между показателями уровня общего белка и альбумина в 1ГКС и 2ГКС не выявлено ($p > 0,05$).

В 3ГКС уровни билирубина ($22,89 \pm 2,33$ мкмоль/л), мочевины ($16,28 \pm 1,24$ ммоль/л), МСМ ($0,672 \pm 0,103$ у.е.) и активность ЩФ были повышены и достоверно выше, чем в 1ГКС и 2ГКС ($p < 0,0001 - 0,05$). Активность АлАТ ($0,216 \pm 0,027$ ЕД) — достоверно выше, чем в 1ГКС, и не отличалась от 2ГКС. Достоверного отличия активности АсАТ от 1ГКС и 2ГКС не выявлено ($p < 0,05$). Уровень общего белка ($60,1 \pm 2,5$ г/л) — достоверно ниже, чем в 1ГКС и 2ГКС ($p < 0,0001$). Снижение уровня белка обусловлено более низким содержанием альбумина ($24,8 \pm 1,9$ г/л), чем в 1ГКС и 2ГКС ($p < 0,0001$). А/Г ($0,73 \pm 0,06$) — низкий и достоверно ниже, чем в 1ГКС и 2ГКС ($p < 0,05$).

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что у больных СИМТ в начальный период

Таблица 2

Биохимические показатели крови

Показатель	Норма	1ГКС (M ± m)	2ГКС (M ± m)	3ГКС (M ± m)
Билирубин, мкмоль/л	8,6–20,5	$n = 44$ $16,44 \pm 1,50$	$n = 28$ $13,03 \pm 0,64$ $p = 0,084$	$n = 42$ $22,89 \pm 2,33$ $p_1 = 0,019; p_2 = 0,001$
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	$n = 27$ $7,67 \pm 0,76$	$n = 24$ $9,28 \pm 0,83$ $p = 0,156$	$n = 24$ $16,28 \pm 1,24$ $p_1 < 0,0001; p_2 < 0,0001$
АсАТ, мккат/л	0,06–0,14	$n = 26$ $0,182 \pm 0,029$	$n = 18$ $0,159 \pm 0,034$ $p = 0,608$	$n = 22$ $0,211 \pm 0,043$ $p_1 = 0,568; p_2 = 0,366$
АлАТ, мккат/л	0,06–0,14	$n = 24$ $0,140 \pm 0,023$	$n = 20$ $0,217 \pm 0,024$ $p = 0,027$	$n = 22$ $0,216 \pm 0,027$ $p_1 = 0,038; p_2 = 0,982$
ЩФ, ед.	до 266	$n = 24$ $141,9 \pm 25,5$	$n = 20$ $185,4 \pm 31,2$ $p = 0,280$	$n = 27$ $361,2 \pm 40,1$ $p_1 < 0,0001; p_2 = 0,002$
МСМ, у.е.	до 0,240	$n = 18$ $0,401 \pm 0,032$	$n = 18$ $0,330 \pm 0,016$ $p = 0,016$	$n = 22$ $0,672 \pm 0,103$ $p_1 = 0,027; p_2 = 0,005$
Общий белок, г/л	65–85	$n = 18$ $73,9 \pm 1,8$	$n = 22$ $74,3 \pm 1,8$ $p = 0,900$	$n = 21$ $60,1 \pm 2,5$ $p_1 < 0,0001; p_2 < 0,0001$
Альбумин, г/л	35–50	$n = 18$ $35,0 \pm 1,5$	$n = 22$ $35,1 \pm 1,5$ $p = 0,955$	$n = 21$ $24,8 \pm 1,9$ $p_1 < 0,0001; p_2 < 0,0001$
А/Г	1,5–2,5	$n = 18$ $0,93 \pm 0,05$	$n = 22$ $0,94 \pm 0,06$ $p = 0,832$	$n = 21$ $0,73 \pm 0,06$ $p_1 = 0,017; p_2 = 0,017$

Примечание: p – достоверность различий между показателями 1ГКС и 2ГКС; p_1 – между показателями 1ГКС и 3ГКС; p_2 – между показателями 2ГКС и 3ГКС по критерию Стьюдента.

Таблица 3

Характеристика диагностических критериев глубоких стрептококковых инфекций мягких тканей

Критерии	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Точность (%)	ПЦПР (%)	ПЦОР (%)
Лейкоцитоз $\geq 11,0 \times 10^9$ /л	55,1	62,0	60,1	34,7	79,0
Наличие ТЗН	28,8	89,9	69,9	47,7	74,6
ЛИИ $\geq 3,3$	52,0	72,7	65,8	49,1	75,0
ИС $\geq 0,2$	50,0	78,1	68,8	53,3	75,8
Билирубин, $\geq 21,0$ мкмоль/л	47,6	88,9	73,7	71,4	74,4
Мочевина, ≥ 10 ммоль/л	83,3	72,5	76,0	58,8	90,2
Активность ЩФ, > 200 ед.	66,7	84,1	77,5	72,0	80,4
МСМ, $> 0,400$ у.е.	81,8	63,9	70,7	58,1	85,2
Общий белок, ≤ 55 г/л	42,9	97,5	78,7	90,0	76,5
Альбумин, ≤ 30 г/л	76,2	77,5	77,0	64,0	86,1
А/Г, $\leq 1,0$	92,2	32,5	54,1	42,6	92,9

заболевания происходит снижение уровня гемоглобина, отмечается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, увеличение ИС, ЛИИ, СОЭ, имеется ТЗН. Данные изменения в ЗГКС носят достоверно более выраженный характер, чем в 1ГКС и 2ГКС. Анализ биохимических показателей крови выявил в ЗГКС существенное увеличение уровней билирубина, мочевины, МСМ, активности аминотрансфераз и ЩФ, снижение уровня общего белка и альбумина. В 1ГКС и 2ГКС эти изменения показателей носили несущественный характер. Выраженные изменения показателей крови в ЗГКС свидетельствовали о более выраженном интоксикационном синдроме, чем в 1ГКС и 2ГКС. Принципиальных различий между 1ГКС и 2ГКС не выявлено. Следовательно, показатели крови, характеризующие выраженность интоксикации, могут являться диагностическими признаками ЗГКС, не могут быть использованы для дифференциальной диагностики 1ГКС и 2ГКС.

С учетом 95% доверительного интервала были определены диагностические критерии, которые могут быть использованы для диагностики глубоких СИМТ (ЗГКС): лейкоцитоз $\geq 11,0 \times 10^9$ /л; наличие ТЗН; ЛИИ $\geq 3,3$; ИС $\geq 0,2$; уровень билирубина $\geq 21,0$ мкмоль/л; уровень мочевины ≥ 10 ммоль/л; активность ЩФ > 200 ед.; уровень МСМ $> 0,400$ у.е.; уровень общего белка ≤ 55 г/л; уровень альбумина ≤ 30 г/л; А/Г $\leq 1,0$. В соответствии с требованиями CONSORT рассчитаны основные диагностические характеристики (табл. 3). При всех предлагаемых критериях ПЦОР составляет более 70%. Наиболее высокая ПЦПР (более 70%) отмечается при высоком уровне билирубина, активности ЩФ, низком уровне общего белка. Высокая точность критериев (более 70%) отмечается при увеличении уровня билирубина, мочевины, активности ЩФ, МСМ, снижении уровня общего белка, альбумина. Специфичность характерна для наличия ТЗН, высокого ЛИИ, ИС, увеличения уровня билирубина, мочевины, активности ЩФ, снижения уровня общего белка, альбумина и составляет более 70%. Высокая

чувствительность критериев (более 70%) отмечается при определении увеличения уровня мочевины, МСМ, снижении уровня альбумина, А/Г.

Таким образом, проведенный анализ показателей крови при различных формах СИМТ установил, что при развитии глубоких форм СИМТ отмечается выраженный интоксикационный синдром с существенными изменениями показателей крови. Эти изменения достоверно носят более выраженный характер, чем при поверхностных формах СИМТ. Следовательно, показатели крови могут быть использованы для дифференциальной диагностики глубоких и поверхностных форм СИМТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым моментом диагностики глубоких форм СИМТ является выявление выраженного интоксикационного на основе существенных изменений показателей крови, которые при поверхностных формах носят невыраженный характер. При наличии у больного клинических признаков СИМТ выявление билирубинемии, азотемии, повышения активности ЩФ, высокого уровня МСМ, снижение уровня общего белка и альбумина позволяет предполагать с высокой вероятностью некротическую форму рожи, некротический фасциит или миозит. Показатели крови не позволяют дифференцировать различные формы целлюлитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ряпис Л.А., Беляков В.Д. Инвазивная стрептококковая инфекция группы А // Ж. микробиол. — 1996. — № 1. — С. 96–100.
2. Тотолян А.А., Малеев В.В. Современные проблемы стрептококковой инфекции // Ж. микробиол. — 1996. — № 2. — С. 117–120.
3. Хирургические инфекции мягких тканей. Российские национальные рекомендации / Под ред. В.С. Савельева. — М., 2009. — 89 с.
4. Ahrenholz D.H. Necrotizing soft-tissue infections // Surg. Clin. North. Am. — 1988. — Vol. 68, N 1. — P. 199–214.

5. Bailey E., Kroshinsky D. Cellulitis: diagnosis and management // *Dermatol. Ther.* — 2011. — Vol. 24, N 2. — P. 229–239.
6. Bisno A.L., Stevens D.L. Streptococcal infections of skin and soft tissues // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334, N 4. — P. 240–245.
7. Bonnetblanc J.M., Bédane C. Erysipelas: recognition and management // *Am. J. Clin. Dermatol.* — 2003. — Vol. 4, N 3. — P. 157–163.
8. Caetano M., Amorin I. Erisipela // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* — 2007. — Vol. 16, N 3. — P. 123–127.
9. Erysipelas: a common potentially dangerous infection / R. Celestin, J. Brown, G. Kihiczak, R.A. Schwartz + // *Acta Dermatoven.* — 2007. — Vol. 16, N 3. — P. 123–127.
10. Erysipelas and cellulitis: a retrospective study of 122 cases / J. Concheiro, M. Loureiro, + D. González-Vilas [et al.] // *Actas. Dermosifiliogr.* — 2009. — Vol. 100, N 10. — P. 888–894.
11. Necrotizing fasciitis / J.M. Bellapianta, K. Ljungquist, E. Tobin, R. Uhl + // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* — 2009. — Vol. 17, N 3. — P. 174–182.
12. Prognostic factors in necrotizing fasciitis and myositis: analysis of 16 consecutive cases at a single institution in Switzerland / U.M. Rieger, C.Y. Gugger, J. Farhadi + [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* — 2007. — Vol. 58, N 5. — P. 523–530.
13. Swartz M.N. Clinical practice. Cellulitis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, N 9. — P. 904–912.
14. Trent J.T., Kirsner R.S. Necrotizing fasciitis // *Wounds.* — 2002. — Vol. 14, N 8. — P. 284–292.

Сведения об авторах

Фролов Александр Петрович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (664046, г. Иркутск, ул. Байкальская, 118; тел.: 8 (914) 884-50-96; e-mail: frolov7788@rambler.ru)

М.С. Фуныгин, Д.Б. Демин

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ПАНКРЕАТИТА**ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Оренбург)**

Изучены результаты лечения 27 больных с подтвержденным острым алкогольным панкреатитом. Показано, что применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки позволяет локализовать процесс и провести его по асептическому пути.

Ключевые слова: острый панкреатит, тиоктовая кислота

USE OF THIOCTIC ACID IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE ALCOHOLIC PANCREATITIS

M.S. Funygin, D.B. Demin

Orenburg State Medical Academy, Orenburg

The results of treatment of 27 patients with confirmed acute alcoholic pancreatitis are studied. It is shown that application of thioctic acid in a dose of 600 mg in a day allows to localize process and to turn it on an aseptic way.

Key words: acute pancreatitis, thioctic acid

Острый панкреатит остается актуальной проблемой хирургии и в настоящее время прочно удерживает третье место среди всех острых хирургических заболеваний органов брюшной полости [1, 2, 7, 8], составляя 0,47 % от всех соматических заболеваний [2]. Заболеваемость острым панкреатитом составляет от 200 до 800 пациентов на 1 млн человек населения в год [4].

Доля деструктивного панкреатита, по данным разных авторов, составляет от 20 до 60 % [2, 3, 4, 8, 12]. Если летальность при стерильном панкреонекрозе колеблется от 10 до 20 % [3, 4, 5, 8], то при инфицировании она достигает 50–85 % [2, 3, 6, 10, 11]. При молниеносном же течении заболевания практически в 100 % случаев происходит смерть пациента.

Поджелудочная железа выделяет в течение 24 часов 1200–2000 мл сока, который содержит в 1000 мл 5,0–6,0 мг общего белка, 35–97 мг хлорида, 30–74 мг двууглекислого натрия, 134–142 мг натрия, 4,7–7,4 мг калия и 2–3 мг кальция, а также множество ферментов в неактивной форме [1, 2, 6]. Причем в процессе секреции теряется до 20 % суммарного белка, содержащегося в железе, который через 5–6 часов после пика выделительной активности полностью восстанавливается. Потребность в огромных энергетических ресурсах, необходимых для такого большого объема работы, обеспечивается за счёт обильного кровоснабжения поджелудочной железы (180–400 мл/мин на 100 г ткани), осуществляемого по системе печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий [14].

Согласно современным представлениям, под острым панкреатитом (ОП) понимают различные по этиологии деструктивные поражения паренхимы поджелудочной железы (ПЖ), окружающих тканей и органов вначале преимущественно ау-

толитического характера, к которым в последующем присоединяется воспаление, то есть в основе любого острого панкреатита всегда лежит более или менее выраженный некроз панкреатической ткани. Разгерметизация протоковой системы поджелудочной железы наступает вследствие асептического некроза ацинарной клетки под воздействием внутриклеточной активации протеолитических ферментов как результат перекисного окисления липидов [1].

Острый панкреатит является полиэтиологическим заболеванием. Среди причин выделяют две основные: билиарный и алкогольный. Этиологическая роль алкоголя в развитии острого деструктивного панкреатита, по данным разных авторов, составляет от 50 до 80 %. Алкогольный панкреатит поражает пациентов трудоспособного возраста преимущественно мужского пола, возникает на фоне скомпрометированных функциональных резервов печени и алкогольной полинейропатии с нарушением висцеральной иннервации.

Панкреоциты имеют незначительное количество ферментов, метаболизирующих этанол, что является причиной их высокой чувствительности к алкоголю. Алкоголь нарушает транскапиллярный обмен и оказывает токсическое действие на стенку кровеносных сосудов. При этом тяжелые дистрофические изменения отмечаются в эпителии протоков поджелудочной железы, панкреоцитах и гепатоцитах, где развивается жировая дистрофия.

По мнению ряда авторов [9], острый панкреатит начинается с повреждения определенной критической массы панкреатоцитов. Внутриорганный активация протео- и липолитических ферментов приводит к каскадному высвобождению кининов и цитокинов, приводящих к резкому повышению сосудистой проницаемости с потерей воды, белка

и электролитов, что ведет к гиповолемии и увеличению вязкости крови. Вследствие этого развиваются отек стромы железы, сдавление сосудов, вторичная ишемия и некроз паренхимы, протекающие в условиях так называемого «окислительного стресса» (сочетание синдромов гипоксии и гиперпероксидации).

На фоне нарастающей гипоксии в результате нарушений кровообращения в поджелудочной железе на уровне микроциркуляторного звена внутриклеточная активация ферментов приводит к ацинарному некрозу и некрозу жировых клеток. В результате возникают две тесно взаимосвязанные «каскадно» протекающие патофизиохимические и морфофункциональные реакции, вследствие чего развивается комплекс тяжелых изменений как в самой железе, так и во внутренних органах [6].

Согласно современным представлениям, панкреонекроз формируется в первые 24–36 часов от начала заболевания, а ишемическая деструкция тканей в очаге поражения является ведущим фактором в развитии панкреатического некроза. Начальным этапом развития окислительного стресса является массивная генерация высокоактивных свободно-радикальных форм кислорода. Избыточная активация реакций свободно-радикального окисления представляет типовой патологический процесс, встречающийся при самых различных заболеваниях, в том числе ОП, и приводящий к накоплению в тканях токсических продуктов (липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты), вызывающих окислительную модификацию структурных белков, ферментов, биологически активных веществ и повреждающих клеточные мембраны, что и является причиной панкреатического некроза.

Известно, что от объема некроза зависит вероятность его инфицирования. Соответственно, мероприятия, направленные на профилактику превращения очагов ишемии в некроз на ранних сроках течения ОП должны являться одним из краеугольных камней лечебной тактики. Это обуславливает, наряду с общепринятыми схемами лечения, необходимость применения препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами.

В данном ракурсе представляет интерес тиоктовая кислота (ТК), имеющая широкий спектр биологического действия. ТК является мощным антиоксидантом. Кроме того, она осуществляет рецикл других антиоксидантных факторов (токоферол, глутатион), облегчает превращение молочной кислоты в пировиноградную с последующим декарбоксилированием последней и купированием лактат-ацидоза. Известно широкое применение препаратов ТК в гепатологии, токсикологии, лечении диабетической полинейропатии, однако в лечении ОП вышеуказанное вещество не использовалось.

Цель исследования: проанализировать эффективность применения тиоктовой кислоты в комплексном лечении острого алкогольного панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены результаты лечения 27 больных с подтвержденным ОП алкогольной этиологии, находившихся на лечении в клинике кафедры факультетской хирургии ОрГМА на базе МУЗ МГКБ им. Н.И. Пирогова г. Оренбурга в 2011 г., которые были разделены на 2 группы, сопоставимые по основным показателям. Пациенты I группы (17 человек) получали стандартную терапию (инфузии, блокаторы панкреатической секреции, спазмолитики, антибиотики). Пациентам II группы (10 человек) дополнительно вводилась внутривенно капельно тиоктовая кислота ежедневно в дозе 600 мг в сутки. Принципиальным критерием включения пациентов в исследование был досудочный срок заболевания на момент госпитализации (до формирования панкреонекроза). Критерием эффективности лечения считали прекращение прогрессирования процесса и проведение его по асептическому пути.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в I группу тяжесть ОП по шкале Glasgow – Imrie (1984) составила 2,8, из них у 7 больных (41,1 %) – тяжелый ОП. Во II группе тяжесть ОП – 2,9, из них у 4 больных (40 %) – тяжелый ОП. Следует отметить идентичность у обеих групп исходной тяжести ОП.

В I группе панкреонекроз развивался у 11 человек, из них у 10 (58,8 %) больных прогрессирование процесса явилось показанием к хирургическим вмешательствам: в качестве стартового метода 5 пациентам выполнены эндовидеохирургические вмешательства в объеме санации, дренирования салниковой сумки и брюшной полости, 3 больным – пункционные дренирования парапанкреатических жидкостных скоплений под контролем УЗИ, 2 больным изначально выполнена лапаротомия по поводу инфицированного панкреонекроза. В последующем у 4 пациентов, перенесших малоинвазивные вмешательства, произошло инфицирование некроза: в 3 случаях выполнена лапаротомия, в одном случае – вскрытие и дренирование парапанкреатических абсцессов из минидоступа. Таким образом, в данной группе инфицированный панкреонекроз развивался у 6 пациентов (35,3 %).

Во II группе развитие деструктивного панкреатита выявлено у 4 пациентов (40 %), во всех случаях выполнены эндовидеохирургические вмешательства. Инфекционных осложнений не было.

В I группе летальный исход у 2 (11,8 %) пациентов с развившимся инфицированным панкреонекрозом и выполненными в связи с этим открытыми вмешательствами. Причина смерти – панкреатогенный сепсис. Во II группе погиб один пациент (10 %) – полиорганная недостаточность на фоне прогрессирования стерильного панкреонекроза.

Изучение динамики лейкоцитарного индекса интоксикации (табл. 1) выявило, что во второй группе пациентов проявления синдрома эндогенной токсемии купируются быстрее.

Таблица 1
Динамика уровня лейкоцитарного индекса интоксикации

	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
I группа	2,94 ± 1,24	3,56 ± 1,45	4,0 ± 0,75
II группа	3,55 ± 1,06	2,3 ± 1,21	3,2 ± 0,72

Примечание: во всех случаях $p > 0,05$.

Согласно современным представлениям, интегральным моментом, определяющим прогрессирующее развитие структурно-функциональных нарушений в поджелудочной железе и в организме в целом при ОП, являются функциональные и структурные изменения клеточных мембран [13], сопровождающиеся повышением содержания продуктов свободного радикального окисления, параллельно нарастающую тяжести состояния больного. В связи с этим первый опыт применения ТК, являющейся мощным антиоксидантом, в комплексной терапии ОП алкогольной этиологии свидетельствует о патогенетической обоснованности данного лечебного мероприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение тиоктовой кислоты в комплексную терапию острого алкогольного панкреатита позволяет улучшить результаты лечения данного заболевания путём прерывания прогрессирования деструктивного процесса и проведения его по асептическому пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е.Е., Пугаев А.В. Острый панкреатит. — М.: Профиль, 2007. — 336 с.
2. Иоскевич Н.Н. Практическое руководство по клинической хирургии: Болезни пищеварительного тракта, брюшной стенки и брюшины / Под ред. П.В. Гарелика. — Минск: Выш. шк., 2001. — 685 с.

Сведения об авторах

Фуныгин Максим Сергеевич — аспирант кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Демин Дмитрий Борисович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (460048, г. Оренбург, пр. Победы, 140в; тел.: 8 (3532) 75-67-22 e-mail: demindb@yandex.ru)

3. Лобанов С.Л., Степанов А.В., Лобанов Л.С. Современные подходы к лечению острого панкреатита. — Чита: ИИЦ ЧГМА. — 2008. — 160 с.

4. Острый панкреатит: Патифизиология и лечение / В.В. Бойко, И.А. Криворучко, Р.С. Шевченко [и др.]. — Харьков: Торнадо, 2008. — 288 с.

5. Острый панкреатит: Пособие для врачей / М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд, С.З. Бурневич [и др.]; под ред. В.С. Савельева — М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. — 60 с.

6. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей / Р.В. Вашетко, А.Д. Толстой, А.А. Курыгин [и др.]. — СПб.: Питер, 2000. — 320 с.

7. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.Д. Толстой, В.П. Панов, В.Б. Краснорогов [и др.]. — СПб.: Изд-во «Ясный Свет», 2003. — 256 с.

8. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. — М.: Триада-Х, 2004. — 640 с.

9. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. — СПб.: Питер, 1994. — 416 с.

10. Beger H.G., Isenmann R. Surgery management of necrotic pancreatitis // Surg. Clin. — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 783—800.

11. Lumsden A., Bradley E.L. Secondary pancreatic infection // Surg. Gynec. Obstet. — 1990. — Vol. 170, N 5. — P. 459—467.

12. Takeda K., Matsuno S., Sunamura M. Surgical aspects and management of acute necrotizing pancreatitis: resent results of a cooperative national surgery in Japan // Pancreas. — 1998. — Vol. 16, N 3. — P. 316—332.

13. The role of free radical in the development of acute mild and severe pancreatitis in mice / A. Nonaka, T. Mahabe, T. Kyogoku [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 1990. — Vol. 87 (5). — P. 1212—1216.

14. Wenz W. Angiographischen Befunde bei der Pankreatitis // Chirurg. — 1972. — Bd. 43, N 6. — P. 250—254.

Ю.С. Ханина¹, С.Л. Лобанов¹, А.Н. Кульков², О.Г. Коновалова¹, А.А. Герасимов³,
Л.В. Мانتуленко³

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ

¹ ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития (Чита)

² Медико-санитарная часть Управления Федеральной службы безопасности РФ по Забайкальскому краю (Чита)

³ ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Чита)

Работа посвящена исследованию показателей микроциркуляции и коагуляционного гемостаза после эндохирургического лечения желчнокаменной болезни у пациентов в зависимости от индекса массы тела. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде наблюдаются существенные микроциркуляторные изменения, в основе которых лежит нарушение работы активных и пассивных механизмов регуляции осцилляций кровотока. У больных с ожирением данные изменения носят более выраженный характер. Для коррекции нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции, возникающих в послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии, целесообразно проведение антикоагулянтной терапии. На основании этого разработан коэффициент раннего прогнозирования тромбозомболических осложнений после лапароскопических холецистэктомий.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, тромбозомболические осложнения

PECULIARITIES OF THE PREVENTION OF MICROCIRCULATION DISORDERS IN PATIENTS DEPENDING ON THE BODY WEIGHT INDEX AFTER LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY

Yu.S. Khanina¹, S.L. Lobanov¹, A.N. Kulkov², O.G. Konovalova¹, A.A. Gerasimov³,
L.V. Mantulenko³

¹ Chita State Medical Academy, Chita

² Medicosanitary Department of the Administration of Federal Security Service of Russian Federation in Transbaikal Kray, Chita

³ City Clinical Hospital N 1, Chita

The article is devoted to the research of indices of microcirculation and coagulation hemostasis after endosurgery treatment of gallstone disease in patients depending on the body weight index. It was established that significant microcirculatory changes are observed in the early postoperative period. These changes are caused by the disorder of active and passive mechanisms of regulation of blood flow oscillations. The changes were more evident in patients with obesity. It is expedient to realize anticoagulant therapy for the correction of disorders of the hemostasis system and microcirculation in the postoperative period. The ratio of early prediction of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy was developed on the basis of this.

Key words: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, embolic complications

АКТУАЛЬНОСТЬ

Холелитиаз служит поводом для ежегодного проведения до 2,5 миллионов плановых и экстренных операций на желчевыводящих путях в мире. К 2050 году при сохранении современных темпов роста частоты желчнокаменной болезни (ЖКБ) каждый пятый житель планеты будет страдать данным заболеванием [2].

Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) является одним из самых распространенных эндохирургических вмешательств. Степень гемодинамических нарушений при проведении ЛХЭ может быть различной — от минимальных изменений центральной гемодинамики до выраженных, создающих угрозу развития сердечной недостаточности. Дополнительный риск тромбозомболических осложнений может быть связан с двумя «технологически» определяемыми факторами — длительным повышением внутрибрюшного давления вслед-

ствие наложения пневмоперитонеума и длительной позиции пациента в положении Фовлера [13]. Противоречия в оценке факторов риска тромбозомболических осложнений при ЛХЭ определяются полиморфностью клинических ситуаций, «селекцией» больных, особенностями техники оперативного вмешательства [5, 6]. Однако остается нерешенным вопрос о возможности выполнения ЛХЭ больным с высокой степенью ожирения, которую ряд авторов считают относительным противопоказанием [3, 4]. Это связано с выраженными изменениями в механике дыхания, сердечно-сосудистой системе и т.д. [15]. Происходит компрессия нижней полой вены, приводящая к снижению венозного возврата, а затем и сердечного выброса [9]. Недостаточно изучен вопрос о влиянии повышенного внутрибрюшного давления на течение послеоперационного периода у пациентов в зависимости от индекса массы тела, а также отсутствуют систематизированные дан-

ные об изменениях в системе свертывания крови и микроциркуляции. Таким образом, актуальной проблемой представляет изучение возможностей применения лапароскопической холецистэктомии у больных с различной массой тела, страдающих желчнокаменной болезнью, а также определение факторов риска развития послеоперационных осложнений и их профилактика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническую группу составили 90 женщин в возрасте от 40 до 60 лет. Все пациенты оперированы с применением стандартной методики лапароскопической холецистэктомии, сопоставлены по характеру основного процесса (хронический калькулезный холецистит без холедохеальных осложнений) и сопутствующей патологии (компенсированные сердечно-сосудистые, лёгочные заболевания, гипертоническая болезнь). Все вмешательства проводились под общим обезболиванием с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких. Во время ЛХЭ больные находились в положении Фовлера. Доступ осуществлялся через 4 прокола передней брюшной стенки со стандартным расположением троакаров. Для создания пневмоперитонеума использовалась закись азота.

Женщины были условно разделены на две группы в зависимости от индекса массы тела в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ (International Obesity Task Force — IOTF 1997): первая — пациенты с ожирением (индекс массы тела — больше 30 кг/м^2), вторая группа — пациенты с избыточной массой тела (индекс массы тела — от 25 до 30 кг/м^2). Группу клинического сравнения представляли 30 больных с нормальной массой тела (индекс массы тела — меньше 25 кг/м^2). Продолжительность операции у пациентов с избыточной массой тела составила в среднем $38,5 \pm 1,7$; у больных с ожирением — $39,5 \pm 2,1$ и в группе клинического сравнения — $37,5 \pm 2,2$. Женщины выписаны с выздоровлением на 4–7-е сутки послеоперационного периода (средний койко-день составил $5,3 \pm 0,09$).

Коагуляционный гемостаз оценивали всем больным при поступлении, на 1-е, 3-и и 5-е сутки послеоперационного периода. Выполнялись следующие тесты: определение Международного нормализованного отношения (МНО) [1, 8]; активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) по способу М.Ж. Ларриен, С. Вейлард (1957) в модификации З.С. Баркагана (1975); концентрация фибриногена (Рутберг Р.А., 1961); тромбиновое время — по способу Р.М. Биггс, Р.Г. Макфарlane (1962). Для всех выполняемых методик использовались реактивы ООО «Технология Стандарт» (Барнаул).

Методика измерения показателей сосудистого тонуса проводилась методом лазерной доплерофлюометрии (ЛДФ) с помощью прибора «ЛАКК-02» (НПП «Лазма», Россия) [7]. Исследование проводилось при одинаковой температуре в помещении — около $21 - 24^\circ\text{C}$; в течение 15 минут до начала диагностики пациент находился в спокой-

ном состоянии; тестируемая область не прикрывалась; перед исследованием пациенты не принимали пищу или напитки, изменяющие состояние микроциркуляции, не курили; диагностика проводилась в одинаковое время. Регистрировались ЛДФ-граммы в течение 7 минут до операции и на 3-и сутки послеоперационного периода. Анализировались активные и пассивные механизмы регуляции осцилляций кровотока. Для оценки артериоло-венулярного рефлекса проводили дыхательную пробу. По степени снижения тканевого кровотока на высоте вдоха оценивали состояние приносящего и венулярного звена микроциркуляторного русла. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы для регистрации и обработки показателей микроциркуляции.

Расчет коэффициента (Т) раннего прогнозирования тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде проводили на 3-и сутки после лапароскопической холецистэктомии. Анализировались изменения МНО, максимальных амплитуд колебаний кровотока (нейрогенного, миогенного и сосудистого компонентов) в до- и послеоперационном периоде.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи пакета программы Microsoft Excel 2003 (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). Различия между двумя средними значениями при нормальном распределении признака и большой выборке оценивали по критерию Стьюдента. При малой выборке сравниваемых совокупностей использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Международное нормализованное отношение в группах пациентов с различной массой тела до операции находилось в пределах нормы. На 1-е сутки после оперативного вмешательства выявлено существенное уменьшение МНО у пациентов всех групп. У больных с избыточной массой тела (ИМТ) и ожирением данные изменения носят более выраженный характер. Это подтверждает высокий риск возникновения гемокоагуляционных нарушений именно в этом периоде. Нормализация МНО регистрируется на пятые сутки после ЛХЭ. Отмечено, что концентрация фибриногена до оперативного вмешательства во всех группах пациентов определялась в пределах нормы. Данный показатель является важнейшим фактором свертывания крови и белком острой фазы воспаления. Увеличение уровня фибриногена проявилось сразу после операции и достигло максимума на 5-е сутки послеоперационного периода у всех больных ($p < 0,001$). Повышение его концентрации говорит о взаимодействии различных компонентов системы гемостаза и является индикатором проявления комплекса защитных реакций организма.

Активированное частичное тромбопластиновое время — это показатель, характеризующий

внутренний путь активации протромбиназного комплекса. Исходный уровень данного показателя находился в пределах нормы у всех групп пациентов. На 1-е сутки после оперативного вмешательства зарегистрировано уменьшение АЧТВ. В группе больных с ожирением изменения данного показателя носят более выраженный характер. Восстановление АЧТВ происходит на 5-е сутки после операции.

Во всех группах пациентов изменений показателей тромбинового времени нет. Таким образом, в раннем послеоперационном периоде наблюдается усиление образования протромбиназного комплекса по внутреннему и внешнему механизму.

Установлено, что при исследовании показателей микроциркуляции на голени у пациентов с нормальной массой тела (НМТ) отмечается увеличение коэффициента вариации на 17,3 % ($p < 0,05$) и индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) — на 12,1 % ($p < 0,05$) на 3-и сутки послеоперационного периода. Отмечено повышение нейрогенного тонуса в 1,2 раза ($p < 0,05$). Выявлено, что на 3-и сутки после лапароскопической холецистэктомии регистрируется уменьшение показателей максимальной амплитуды нейрогенного компонента в 1,6 раза ($p < 0,001$), миогенного — в 1,8 раза ($p < 0,001$).

На голени у больных с ИМТ отмечается увеличение ИЭМ на 16,2 % ($p < 0,01$). Регистрируется повышение амплитуды быстрых осцилляций кровотока в 1,2 раза ($p < 0,05$) на 3-и сутки послеоперационного периода.

На 3-и сутки после оперативного вмешательства в группе пациентов с ИМТ зафиксировано уменьшение показателей максимальной амплитуды эндотелиального компонента в 1,3 раза ($p < 0,001$), нейрогенного компонента — в 1,5 раза ($p < 0,01$), миогенного — в 1,7 раза ($p < 0,001$) и сосудистого компонента — в 1,3 раза ($p < 0,01$) и увеличение максимальной амплитуды дыхательной волны в 1,6 раза ($p < 0,01$).

На голени у пациентов с ожирением на 3-и сутки послеоперационного периода определяется увеличение показателя микроциркуляции на 14,4 % ($p < 0,01$), коэффициента вариации — на 28,5 % ($p < 0,01$), ИЭМ — на 13,6 % ($p < 0,01$) и амплитуды быстрых осцилляций кровотока — в 1,4 раза ($p < 0,05$), а также уменьшение амплитуды пульсовых осцилляций кровотока в 1,3 раза ($p < 0,01$). С помощью «вейвлет»-анализа нами обнаружено, что на 3-и сутки после оперативного вмешательства регистрируется повышение нейрогенного тонуса в 1,5 раза ($p < 0,001$) и понижение показателя шунтирования в 1,4 раза ($p < 0,05$). Установлено, что в группе больных с ожирением на третьи сутки после лапароскопической холецистэктомии наблюдается уменьшение показателей максимальной амплитуды эндотелиального компонента в 1,8 раза ($p < 0,001$), нейрогенного компонента — в 1,7 раза ($p < 0,001$), миогенного — в 1,6 раза ($p < 0,05$), сосудистого компонента — в 1,5 раза ($p < 0,05$), увеличение показателей максимальной амплитуды дыхательной волны — в 1,7 раза ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1
Изменение показателей максимальных амплитуд колебаний кровотока на голени у пациентов с ожирением ($M \pm m$)

Показатель, пф. ед.	До операции ($n = 30$)	На 3-и сутки после операции ($n = 30$)
Эндотелиальный компонент	$0,34 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,03$ $p < 0,001$
Нейрогенный компонент	$0,30 \pm 0,03$	$0,18 \pm 0,01$ $p < 0,001$
Миогенный компонент	$0,26 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,01$ $p < 0,05$
Дыхательный компонент	$0,08 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,02$ $p < 0,01$
Сосудистый компонент	$0,18 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$ $p < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями на 3-и сутки после оперативного вмешательства по сравнению с показателями до операции.

Следует отметить повышение нейрогенного тонуса во всех группах больных на 3-и сутки после операции. Указанные изменения, по мнению И.Г. Трухановой (2007), являются следствием того, что вегетативная нервная система реагирует на операционный стресс при лапароскопической холецистэктомии и сопровождается резким напряжением функционирования симпатического отдела. Это состояние усугубляется ответной реакцией диафрагмы на наложение пневмоперитонеума, которая может в значительной степени усиливать нейрогенный компонент. Это выражается в снижении притока крови в сосуды нижних конечностей, и, как следствие, замедляется скорость кровотока, о чем говорит увеличение показателя микроциркуляции при проведении ЛДФ. Перечисленные факторы могут повышать риск развития тромбозомболических осложнений [7].

При проведении дыхательной пробы у пациентов независимо от массы тела регистрируется уменьшение показателя степени снижения кровотока после лапароскопической холецистэктомии. В группе больных с НМТ происходит понижение ССК в 1,2 раза ($p < 0,001$), у пациентов с ИМТ — в 1,4 раза ($p < 0,001$), у больных с ожирением — в 1,8 раза ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2
Результаты дыхательной пробы (степени снижения кровотока) у пациентов с различной массой тела ($M \pm m$)

Показатель, %	До операции	На 3-и сутки после операции
ССК у пациентов с НМТ ($n = 30$)	$70,12 \pm 2,60$	$56,17 \pm 1,47$ $p < 0,001$
ССК у пациентов с ИМТ ($n = 30$)	$91,23 \pm 5,17$	$65,19 \pm 4,44$ $p < 0,001$
ССК у пациентов с ожирением ($n = 30$)	$83,56 \pm 5,11$	$46,02 \pm 2,15$ $p < 0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий между показателями на 3-и сутки после оперативного вмешательства по сравнению с показателями до операции.

При изучении показателей сосудистого тонуса при эндохирургическом лечении желчно-

каменной болезни выявлено, что у пациентов с ожирением возникают существенные микроциркуляторные изменения, в основе которых лежит нарушение работы активных и пассивных механизмов регуляции осцилляций кровотока.

При изучении МНО и показателей максимальных амплитуд колебаний кровотока (нейрогенного, миогенного, дыхательного компонентов) в раннем послеоперационном периоде установлено, что наибольшие изменения отмечались в группе пациентов с ожирением. В результате нами предложен коэффициент раннего прогнозирования тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде, представляющий собой отношение изменений МНО и максимальных амплитуд колебаний кровотока (нейрогенного, миогенного и дыхательного компонентов). В результате исследования установлено, что у пациентов с ожирением прогностический коэффициент $T < 0,18$. Таким образом, для коррекции нарушений в системе гемостаза и микроциркуляции, возникающих в послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии, целесообразно проведение антикоагулянтной терапии. Для решения этой задачи с целью профилактики тромбоэмболических осложнений в данной работе использовали препарат низкомолекулярного гепарина — клексан (эноксапарин натрия код АТХ — В01АВ05; Регистрационный номер ПН 014462/01 — 2002 от 16.10.2002). Последний в дозе 20 мг (0,2 мл) вводили подкожно за 2 часа до оперативного вмешательства и на 2-е сутки послеоперационного периода. После проведенной терапии при исследовании показателей гемостаза (МНО, АЧТВ) у пациентов с ожирением изменений не выявлено.

Установлено, что на 3-и сутки после оперативного вмешательства после введения данной группе больных низкомолекулярного гепарина — клексана, изменений показателей максимальных амплитуд колебаний кровотока на голени не обнаружено, за исключением снижения максимальной амплитуды нейрогенного компонента на 27 % ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3
Изменение показателей максимальных амплитуд колебаний кровотока на голени у пациентов с ожирением с использованием клексана ($M \pm m$)

Показатель, пф. ед.	До операции ($n = 25$)	На 3-и сутки после операции ($n = 25$)
Эндотелиальный компонент	$0,32 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,02$ $p > 0,05$
Нейрогенный компонент	$0,30 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,02$ $p < 0,05$
Миогенный компонент	$0,26 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,01$ $p > 0,05$
Дыхательный компонент	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$ $p > 0,05$
Сосудистый компонент	$0,18 \pm 0,03$	$0,15 \pm 0,03$ $p > 0,05$

Примечание: p — уровень значимости различий между показателями на 3-и сутки после оперативного вмешательства по сравнению с показателями до операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для прогнозирования развития гемодинамических осложнений в раннем послеоперационном периоде при лапароскопической холецистэктомии предлагается расчет прогностического показателя T по формуле:

$$T = (MNO_p / MNO_d) \times ((AmaxN \times AmaxM / AmaxD)_p / (AmaxN \times AmaxM / AmaxD)_d),$$

где МНО — Международное нормализованное отношение; $AmaxN$ — максимальная амплитуда нейрогенного компонента; $AmaxM$ — максимальная амплитуда миогенного компонента; $AmaxD$ — максимальная амплитуда дыхательного компонента; p — указывает на значения после операции; d — на показатели до оперативного вмешательства (является для пациента нормальным значением). При $T < 0,40$ прогнозируют риск развития тромбоэмболических осложнений [12].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений после лапароскопической холецистэктомии у пациентов с ожирением целесообразно проведение антикоагулянтной терапии по следующей схеме: клексан в дозе 20 мг подкожно за 2 часа до операции и на 2-е сутки послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед-АО, 2001. — 296 с.
2. Винник Ю.С., Миллер С.В., Серова Е.В. Желчнокаменная болезнь и постхолецистэктомический синдром. — Красноярск: Версо, 2010. — 234 с.
3. Галимов О.В., Зиганшин Д.М., Ханов В.О. Особенности лапароскопической холецистэктомии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением // Матер. 10-го юбил. Московского междунар. Конгр. по эндоскопической хирургии (19–21 апр. 2006 г.). — М., 2006. — С. 51–52.
4. Галлингер Ю.И., Карпенко В.И., Амелина М.А. Двухлетний опыт выполнения лапароскопических холецистэктомий у больных с ожирением III–IV степени // Эндоскопическая хирургия. — 2004. — № 3. — С. 10–15.
5. Григорьев П.Я., Солуянова И.П., Яковенко А.В. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 10.
6. Закарян С.Ч., Арутюнян Ю.А. Особенности лапароскопической холецистэктомии у лиц с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией // Тез. докл. VI Всерос. съезда по эндоскопической хирургии (22–25 февр. 2003 г.). — М., 2003. — С. 61–62.
7. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 256 с.
8. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — Чита, 2004. — 336 с.
9. Полипчук И.С., Полипчук И.М. Влияние пневмоперитонеума при лапароскопических

оперативных вмешательствах на состояние гемодинамики: мифы и реалии // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 123.

10. Профилактика тромбоэмболических осложнений при традиционных и лапароскопических холецистэктомиях / Р.Р. Богданов, Ф.С. Галеев, Х.Н. Базыкина, З.Н. Галиева / Эндоскопическая хирургия. — 2002. — № 3. — С. 5.

11. Савельев В.С. Послеоперационные венозные тромбоэмболические осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая опасность? // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 1999. — № 6. — С. 60–63.

12. Способ раннего прогнозирования развития тромбоэмболических осложнений после операций на органах брюшной полости: Пат. 2367350 RU:

2367350 C1 / Ю.С. Ханина, К.Г. Шаповалов, А.А. Герасимов, С.А. Лобанов (RU). Заявлено 04.03.2008; Опубл. 20.09.2009, Бюл.

13. Стрекаловский В.П., Старков Ю.Г., Шинин К.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений при лапароскопической холецистэктомии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2004. — № 2. — С. 48–52.

14. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. — М.: ГЭОТАР, 1998. — 351 с.

15. Царев Ю.К., Шевцов О.В., Шелухин А.А. Методы анестезиологического обеспечения при лапароскопической холецистэктомии у пациентов с ожирением // Эндоскопическая хирургия. — 2003. — № 1. — С. 179.

Сведения об авторах

Ханина Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А; тел.: 8 (3022) 41-11-05; e-mail: assistenty@yandex.ru)

Лобанов Сергей Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Кульков Александр Николаевич – врач-хирург МСЧ ФСБ России

Коновалова Ольга Геннадьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Герасимов Александр Александрович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением лаборатории ГУЗ «Городская клиническая больница № 1»

Мантуленко Лариса Васильевна – врач-лаборант ГУЗ «Городская клиническая больница № 1»

С.В. Ходус¹, В.В. Яновой¹, К.В. Пустовит¹, А.А. Симоненко², М.В. Грабарев², Е.А. Рощина²**ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ КОРРЕКЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ**¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Благовещенск)² ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск)

Выявление симптомов эндогенной интоксикации у пациентов с опухолями толстой кишки является сложной задачей и должно включать не только оценку количественных изменений клинического анализа крови, но также и другие общепринятые методы. Адекватная предоперационная подготовка с коррекцией имеющихся нарушений позволяет снизить риск периоперационных осложнений у данной категории больных.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация, предоперационная подготовка, янтарная кислота, дыхательные расстройства

PREOPERATIVE CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND RESPIRATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCERS.V. Khodus¹, V.V. Yanovoy¹, K.V. Pustovit¹, A.A. Simonenko², M.V. Grabaryev², E.A. Roshchina²¹ Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk

The detection of the symptoms of endogenous intoxication in patients colorectal cancer patients is a difficult problem and should include not only evaluation of quantitative changes of blood clinical analysis but other standard methods. It was shown that adequate preoperative preparation of patients with respiratory disorders correction let us to decrease the risk of perioperative complications in described cases.

Key words: endogenous intoxication, preoperative preparation, succinic acid, respiratory disorders

АКТУАЛЬНОСТЬ

Непрерывный рост числа больных с опухолями толстой кишки, высокая частота развития осложнений, а также улучшение терапевтических возможностей ведения таких больных диктуют необходимость оптимизации предоперационной подготовки [7]. Наличие опухоли и сопутствующей патологии, алиментарный фактор приводят к снижению общей резистентности организма, развитию хронического стресса у онкологических больных [5, 7]. В настоящее время доказано системное воздействие опухоли на организм, которое сопровождается клинически манифестирующим или пролонгированным развитием опухолевой интоксикации [10]. Угнетение противоопухолевого и антимикробного иммунитета, нарушение проходимости толстой кишки, наличие агрессивной кишечной флоры зачастую сопровождается развитием перифокального воспаления, синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), различных форм дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии [1, 2, 3, 4, 8, 13]. Продолжительные операции на органах брюшной полости характеризуются массивной ноцицептивной импульсацией, кровопотерей, перспирацией через операционную рану, длительной искусственной вентиляцией легких в послеоперационном периоде, что, в свою очередь, усугубляет тяжесть дыхательных расстройств и тканевой гипоксии, повышает риск развития ряда осложнений, удлиняет время пребывания пациента в стационаре [1, 5]. На этапе внедрения в

практику оценочных критериев, характеризующих выраженность эндогенной интоксикации у хирургических больных одной из наиболее распространенных форм служит использование индексных параметров, часть из которых изменяется уже в преднозологический период или на ранних стадиях заболевания, что позволяет в динамике оценивать состояния различных звеньев иммунной системы, не прибегая к специальным исследованиям [2, 6, 9, 11, 12].

Цель исследования: улучшение предоперационной подготовки пациентов с опухолями толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено у 85 пациентов, оперированных в региональном центре колопроктологии Амурской областной клинической больницы в 2010–2011 гг., из них 38 мужчин (44,7 %) и 47 женщин (55,3 %). Средний возраст пациентов составил 62 ± 4 года. Больные страдали раком толстой кишки различной локализации, T2–T3 стадии (табл. 1)

На первом этапе исследования всем пациентам при поступлении в стационар проводилась оценка симптомов и характера эндогенной интоксикации на основе изучения клинического анализа крови и расчета следующих показателей: модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм; Осторовский В.К., 1983), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ), общий индекс (ОИ),

Таблица 1

Локализация опухолевого процесса

Показатель	Локализация опухоли				
	Восходящая ободочная кишка	Поперечно ободочная кишка	Нисходящая ободочная кишка	Сигмовидная кишка	Прямая кишка
Количество больных	11 (12,94 %)	4 (4,71 %)	9 (10,59 %)	17 (20 %)	44 (51,76 %)

представляющий сумму ИЛГ и ИЛСОЭ, индекс резистентности организма (ИРО), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ; Кальф-Калиф, 1941), гематологический показатель интоксикации (ГПИ; Васильев С.В., Комар В.И., 1983) Клинический анализ крови проводили на аппарате DREW D3 (Великобритания). На основании изменений ЛИИм были сформированы две группы: I ($n = 42$) — пациенты, у которых зарегистрировано повышение данного индекса; II ($n = 43$) — пациенты, у которых ЛИИм находился в пределах нормы. Далее мы выявили частоту и степень выраженности дыхательной недостаточности у пациентов I и II групп. Для этого производили забор артериальной крови из бедренной артерии, забор венозной крови проводился из подключичной вены после ее катетеризации. Анализ газов крови, включающий определение парциального давления кислорода артериальной крови (P_{aO_2}), парциального давления кислорода венозной крови (P_{vO_2}), парциального давления углекислого газа артериальной крови (P_{aCO_2}), парциального давления углекислого газа венозной крови (P_{vCO_2}), сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом (S_{aO_2}), сатурации гемоглобина венозной крови кислородом (S_{vO_2}), альвеолоартериального градиента кислорода ($D_{A-a}O_2$), производился на газоанализаторе AVL-995HB (Австрия). Расчет параметров кислородного статуса проводился по соответствующим формулам, согласно ранее предложенному в нашей клинике алгоритму (Низельник О.Л., рац. предложение № 1268, утв. БРиз АГМА 09.12.2000 г.), рассчитывались такие показатели, как индекс оксигенации (ИО), вентеляционно-перфузионное отношение (V/Q), доставка кислорода к тканям (DO_2), потребление кислорода тканями (VO_2), коэффициент утилизации кислорода (K_{VO_2}), содержание кислорода в артериальной крови (CaO_2) и сердечный выброс (СВ; Старр, 1954) В I группе были сформированы две подгруппы: А — пациентам которой, наряду со стандартной предоперационной подготовкой, в течение трех суток до операции

проводили инфузию комбинированного метаболического препарата Цитофлавин® (ООО «НТФФ ПОЛИСАН»), в состав которого входит кислота янтарная, никотинамид, рибофлавин и рибоксин, по 10 мл в разведении 200 мл физиологического раствора хлорида натрия дважды в сутки через 12 часов; В — пациенты которой получали стандартную предоперационную подготовку, включающую коррекцию водно-электролитных нарушений, антибактериальную терапию по показаниям.

Контроль эффективности предоперационной подготовки проводили путем забора крови двукратно: до и после начала проведенной терапии с исследованием вышеперечисленных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате предоперационной оценки показателей клинического анализа крови у пациентов с опухолями толстой кишки абсолютное число лейкоцитов находилось в пределах нормы и составило $7,2 \pm 0,77 \times 10^9/\text{л}$, при этом увеличение количества лейкоцитов наблюдалось только у восьми пациентов, что составляет 9,4 % от общего числа больных.

Средний уровень СОЭ с учетом половых различий превышал норму почти в два раза и составил у мужчин и женщин, соответственно, $27,79 \pm 8$ и $21,97 \pm 5,1$ мм/час. После расчета индексов интоксикации у 42 пациентов (49,4 %) выявлено увеличение ЛИИм до $2,97 \pm 0,52$, что свидетельствует о наличии симптомов интоксикации, при этом у 26 пациентов (30,6 %) — I, у 14 пациентов (16,47 %) — II, у 2 пациентов (2,35 %) — III степени. Кроме того, у данных пациентов выявлено снижение ИЛГ и ОИ, нормальный уровень ИЛСОЭ и ЯИИ, значение ИРО находилось на нижней границе нормы (табл. 2).

При этом ЛИИ оставался в пределах нормы ($1,29 \pm 0,39$), а при его пересчете на уровень СОЭ и количество лейкоцитов (ГПИ) был увеличен до $2,2 \pm 0,71$.

При оценке параметров кислородного статуса у пациентов I и II группы выявлена гипоксемия

Таблица 2

Гематологические показатели интоксикации при первичном обследовании пациентов с опухолями толстой кишки

Показатель	ЛИИм	ИЛГ	ИЛСОЭ	ОИ	ЯИИ	ИРО
Полученные значения ($n = 85$)	$2,97 \pm 0,52$	$2,78 \pm 0,39$	$2,29 \pm 0,72$	$5,07 \pm 0,64$	$0,063 \pm 0,024$	$50,83 \pm 6,72$
Норма	0,95–1,65	4,2–5	1,21–2,63	6–7	До 0,1	50–100

артериальной крови, умеренное снижение SaO_2 и раСО_2 , уровень ИО находился на нижней границе нормы. Значения Qs/Qt и $\text{D}_{\text{A-aO}_2}$, превышал норму на 30 % и 60 % соответственно (табл. 4). Достоверных различий данных показателей в обеих группах выявлено не было.

Уровень DO_2 в обеих группах был в пределах нормы, но в группе пациентов с признаками интоксикации он был выше на 20 % по сравнению со второй группой за счет достоверно повышенного СВ также на 20 %. Выявлены статистически значимые различия показателей VO_2 и КУО_2 , которые в группе I были выше таковых во второй группе на 48 % и 35 % соответственно (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с опухолями толстой кишки симптомов интоксикации I–II степени (увеличение ЛИИм, ГПИ, ИРО, СОЭ), даже при отсутствии количественных и изменений клинического анализа крови, преимущественно инфекционного генеза (снижение ОИ, ИЛСОЭ, ИЛГ), сопровождающиеся развитием дыхательной недостаточности I–II стадии, согласно классификации В.Л. Кассиль (1984,

1997). Дыхательные расстройства обусловлены снижением диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны (повышение $\text{D}_{\text{A-aO}_2}$, Qs/Qt). Увеличение уровня потребления кислорода тканями, и коэффициента утилизации кислорода свидетельствует о наличии тканевой гипоксии.

В результате проведенной предоперационной подготовки в подгруппе А показатель ЛИИм снизился на 36 % ($2,96 \pm 0,59$ до $1,92 \pm 0,4$), ИЛГ увеличился на 73 %, ИЛСОЭ — на 35 %, ОИ — на 52 %, ИРО — на 33 % по сравнению с исходными данными. В контрольной подгруппе В наблюдается увеличение ЛИИм на 16,2 % ($2,92 \pm 0,19$ до $3,41 \pm 1,55$). Помимо этого, отмечается снижение ИЛСОЭ и ОИ, показатель ЯИИ остался на прежнем уровне (табл. 3). В группе пациентов, получавших в предоперационном периоде препарат Цитофлавин®, отмечается снижение выраженности дыхательных расстройств. Уровни раO_2 и раCO_2 увеличились и составили $78,7 \pm 5,2$ мм рт. ст. и $40,53 \pm 2,8$ мм рт. ст. соответственно. ИО увеличился до $384,8 \pm 26$, показатели $\text{D}_{\text{A-aO}_2}$ и Qs/Qt снизились по сравнению с исходными данными. Также зарегистрировано

Таблица 3

Гематологические показатели интоксикации в исследуемых группах на различных этапах исследования

Гематологические показатели интоксикации	При поступлении в стационар		Перед операцией	
	Подгруппа А (n = 22)	Подгруппа В (n = 20)	Подгруппа А (n = 22)	Подгруппа В (n = 20)
ЛИИм	$2,96 \pm 0,59$	$2,92 \pm 0,19$	$1,92 \pm 0,4^{**}$	$3,41 \pm 1,55^{* **}$
ИЛСОЭ	$1,68 \pm 1,1$	$1,26 \pm 0,62$	$3,12 \pm 2,03$	$1,36 \pm 0,62$
ИЛГ	$3,71 \pm 1,1$	$3,29 \pm 0,37$	$4,82 \pm 1,86$	$2,25 \pm 1,34^*$
ОИ	$5,9 \pm 1,2$	$4,5 \pm 0,7$	$7,86 \pm 2$	$4,86 \pm 1,4^*$
ИРО	$56 \pm 13,3$	$53 \pm 12,1$	$61,4 \pm 13,8^{**}$	$41,03 \pm 11,8^{* **}$
ЯИИ	$0,04 \pm 0,04$	$0,02 \pm 0,008$	$0,05 \pm 0,047$	$0,025 \pm 0,014$

Примечание: * – различия достоверны по отношению к подгруппе А ($p < 0,5$); ** – различия достоверны внутри подгруппы на различных этапах исследования ($p < 0,5$).

Таблица 4

Показатели кислородного статуса в исследуемых группах на различных этапах исследования

Показатели кислородного статуса	При поступлении		При поступлении		Перед операцией	
	Группа I (n = 42)	Группа II (n = 43)	Подгруппа А (n = 22)	Подгруппа В (n = 20)	Подгруппа А (n = 22)	Подгруппа В (n = 20)
раO_2 , мм рт. ст.	$75,0 \pm 4,5$	$77,8 \pm 6,3$	$73,0 \pm 3,5$	$75,3 \pm 4,3$	$78,67 \pm 5,2$	$67,5 \pm 9,8^{* **}$
раCO_2 , мм рт. ст.	$36,9 \pm 2,7$	$37,27 \pm 2,2$	$35,9 \pm 3,4$	$37,9 \pm 2,0$	$40,5 \pm 2,8$	$43,3 \pm 5,2$
ИО	375 ± 23	375 ± 29	373 ± 23	376 ± 19	$384,8 \pm 26$	$327,4 \pm 46,6^*$
SaO_2 , %	$92,4 \pm 6,5$	$94,4 \pm 1,3$	$93,3 \pm 5,9$	$92,4 \pm 7,5$	$93,7 \pm 1,7$	$93,4 \pm 2,97$
Qs/Qt , %	$12,2 \pm 2,5$	$11,7 \pm 3$	$13,1 \pm 2,7$	$12,0 \pm 2,6$	$9,04 \pm 2,7^{**}$	$16,97 \pm 9,7^{**}$
$\text{D}_{\text{A-aO}_2}$, мм рт. ст.	$26,9 \pm 2,7$	$26,4 \pm 5,1$	$26,4 \pm 5,7$	$26,8 \pm 2,7$	$21,1 \pm 5,2$	$32,9 \pm 10,1^{* **}$
DO_2 , мл/мин $\times \text{м}^2$	$680,15 \pm 56,1$	$536,04 \pm 72,7$	$685,15 \pm 54,3$	$679,14 \pm 52,1$	$523,6 \pm 126,2^{**}$	$734,5 \pm 164,1^*$
СВ, л/мин	$4,2 \pm 0,5$	$3,5 \pm 0,6$	$4,25 \pm 0,45$	$4,18 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,9$
VO_2 , мл/мин $\times \text{м}^2$	$273,4 \pm 59,8$	$184,7 \pm 51,6$	$275,1 \pm 48,7$	$274,4 \pm 60,8$	$210,2 \pm 90,7^{**}$	$383,5 \pm 131,7^*$
КУО_2 , %	$46,7 \pm 8,4$	$35,1 \pm 7,7$	$45,6 \pm 8,3$	$46,7 \pm 6,3$	$39,9 \pm 11,9^{**}$	$48,8 \pm 11,8$

Примечание: * – различия достоверны по отношению к подгруппе А ($p < 0,5$); ** – различия достоверны внутри подгруппы на различных этапах исследования ($p < 0,5$).

достовверное снижение VO_2 и KYO_2 , нормализация показателей СВ и DO_2 . В подгруппе В наблюдается прогрессирование артериальной гипоксемии за счет увеличения $D_{A-a}O_2$ и Qs/Qt , показатели VO_2 и KYO_2 также увеличились по сравнению с исходными данными (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами предоперационное исследование гематологических показателей интоксикации у больных с опухолями толстой кишки подтверждает наличие симптомов интоксикации у 49,4 % данных пациентов, несмотря на отсутствие количественного изменения уровня лейкоцитов и других клинических проявлений СЭИ. Расчет гематологических показателей дает более полную картину выраженности патологического процесса, сопровождающегося развитием интоксикации. Наличие и степень ее напрямую связаны с развитием дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии, что является неблагоприятным фактором в течения послеоперационного периода. Включение в программу предоперационной подготовки комбинированного препарата Цитофлавин® помогает снизить выраженность симптомов эндогенной интоксикации, улучшить параметры кислородного статуса, позволяя адекватно подготовить пациента к оперативному вмешательству, анестезиологическому пособию, улучшить течение раннего послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альес В.Ф., Степанова Н.А., Гальди О.А. Патологические механизмы нарушений доставки, потребления, экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии // Вестн. интенс. терапии. — 1998. — № 2. — С. 8 — 13.
2. Безручко Н.В. Критерии биохимической оценки выраженности эндотоксикоза при неотложной абдоминальной патологии. — М., 2009.
3. Бойцов И.И. Обтурационная толстокишечная непроходимость опухолевого генеза // Актуальные вопросы клинической хирургии. — Иваново, 1997. — № 2. — С. 51 — 54.
4. Доровских Ю.В. Одно- и двух этапное хирургическое лечение заболеваний левых отделов

толстой кишки у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед. наук. — Хабаровск, 2002.

5. Дунаевский И.В., Гельфонд В.М. Подготовка, обеспечение и послеоперационная подготовка больных, оперируемых по поводу колоректального рака // Практическая онкология. — 2005 — Т. 6, № 2. — С. 127 — 131.
6. Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клин. лаб. диагностика. — 1999. — № 5. — С. 47 — 48.
7. Нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта / Г.И. Гафтон, А.М. Щербаков, В.В. Егоренков, В.М. Гельфонд // Практическая онкология. — 2006 — Т. 7, № 2. — С. 77 — 83.
8. Низельник О.Л. Респираторная поддержка и антиоксидантная терапия после радикальных операций по поводу осложненного рака толстой кишки: дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2001.
9. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга / В.К. Гусак, Э.Я. Фисталь, И.И. Сперанский [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2000. — № 10. — С. 36.
10. Оценка эндогенной интоксикации и прогнозирование гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных по лабораторным показателям крови / Р.М. Смолякова, А.А. Машевский [и др.]. — Минск, 2005.
11. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определения прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клин. лаб. диагностика. — 2006. — № 6. — С. 50 — 53.
12. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. — Донецк, 2006.
13. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2011. — № 1 (25). — С. 35 — 41.

Сведения об авторах

Ходус Сергей Васильевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; тел.: 8 (924) 671-24-38; e-mail: corbain@mail.ru)

Яновий Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Пустовит Константин Витальевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Симоненко Андрей Александрович — заведующий отделением колопроктологии ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»

Грабаров Максим Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»

Рощина Елена Александровна — заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»

В.И. Шапошников, В.В. Зорик, С.Н. Ралко

К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ
(Краснодар)

С 2000 по 2011 гг. наблюдался 991 пациент с панкреонекрозом, из них умерло 224 (22,6 %). Преобладали мужчины (72,5 %). Средний возраст составил 46,9 года. У 802 (85,3 %) в анамнезе было от 1 до 6 приступов острого панкреатита. Консервативное лечение проведено у 51 (5,1 %) пациента (все умерли от ферментативной токсемии). 940 (94,9 %) были проведены различные операции, из них умерло 173 (18,4 %). 20–22-минутная интраоперационная локальная гипотермия остатков ткани поджелудочной железы после некрэктомии была выполнена у 6 больных. Гипотермия проводилась при помощи или 20–30 мл хлорэтила, или кусочков 1 кг тающего льда, помещенных в просвет двух тонких полиэтиленовых пакетов, а затем у этих пациентов через бурсооментостому она продолжилась ещё в течение первых 7–10 дней после операции, а затем на 12–14-е и 16–18-е сутки после нее.

Ключевые слова: панкреонекроз, лечение, локальная гипотермия

TO THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF PANCREATONECROSIS

V.I. Shaposhnikov, V.V. Zorick, S.N. Ralko

Kuban State Medical University, Krasnodar

991 patient with pancreatonecrosis was studied in 2000–2011. 224 (22,6 %) of them died. Males prevailed among all the patients (72,5 %). Average age was 46,9 years. 802 (85,3 %) patients had 1–6 episodes of acute pancreatitis in past history. 51 (5,1 %) patient had conservative treatment (all of them died of enzymatic toxemia). 940 (94,9 %) patients had different operations, 173 (18,4 %) patients died. 6 patients had 20–22-minutes intraoperative hypothermia of pancreas residuary tissues after necrectomy. Hypothermia was realized with help of either 20–30 ml of chloroethyl or pieces of 1 kg of melting ice placed in 2 thin polyethylene bags, and then it lasted for these patients through bursomentostoma during the first 7–10 days after the operation and on the 12–14th and 16–18th days after it.

Key words: pancreatonecrosis, treatment, local hypothermia

ВВЕДЕНИЕ

В структуре хирургических заболеваний удельный вес больных острым панкреатитом (ОП) достигает 10 % [2, 3]. Темп роста его значительно опережает все другие хирургические заболевания органов брюшной полости [10]. У 15–20 % пациентов этот патологический процесс носит деструктивный характер. Инфицирование очагов тканевого распада достигает 70 %, при этом оно в 80 % наблюдений является и основной причиной смерти. Если при отечной форме ОП летальность колеблется в пределах 1,6–3,1 %, то при инфицированном деструктивном панкреатите (ИДП) достигает 30–80 % [2, 3, 5, 6, 7]. По этой причине ИДП является наиболее социально-значимым заболеванием на планете [3, 4, 10].

Ведущее значение в развитии ОП придают вредным привычкам и нарушению питания. Под воздействием целого комплекса повреждающих факторов наступает внутриацинарная активация протеолитических ферментов, что приводит к аутокаталитическому перевариванию ткани поджелудочной железы (ПЖ). Активные её ферменты поступают в забрюшинное пространство, вызывая распад клетчатки.

При деструкции её клеток последовательно высвобождаются факторы агрессии первого, второго и третьего порядка. Ферменты наводняют не только забрюшинное пространство, но кровь и лимфу,

вызывая деструкцию контактных тканей [8, 9]. Патоморфологические исследования показали, что при панкреонекрозе в гнойно-деструктивный процесс в первую очередь вовлекается лимфатическая система ПЖ и забрюшинного пространства, при этом происходит распад регионарных лимфатических узлов.

С позиций сегментарного строения лимфатической системы, под действием ферментов ПЖ деструктивный патологический процесс начинается с поражения безмышечных межклапанных систем посткапилляров, которые организуют пассивный лимфоотток из органа. Возникший дефицит энергии экстравазальных факторов лимфооттока способствует вовлечению в процесс мышечных межклапанных систем лимфангионов. Сокращаясь, они активно продвигают лимфу к венам. В лимфоузлах лимфоидные лимфангионы регулируют объем и состав лимфы [8].

Следовательно, сам механизм функционирования лимфатической системы способствует накоплению и сгущению ферментов этой железы в лимфатических узлах, что сопровождается их распадом. Поражение лимфатической системы ПЖ сопровождается прогрессирующим её отеком, что приводит не только к ишемии её ткани, но и к компрессии протоков. В результате наступает деструкция её паренхимы со сбросом ферментов в окружающую жировую клетчатку и в салниковую

сумку, а из неё — в свободную брюшную полость. В итоге патологический процесс принимает лавинообразную деструктивную форму.

При ИДП параллельно с распадом ткани ПЖ происходит прогрессивное развитие ферментативного перитонита, панкреатогенного шока и полиорганной дисфункции. После вовлечения в гнойно-деструктивный процесс диафрагмальной брюшины создаются условия для проникновения инфекции в плевральную полость через так называемые люки. Развивается гнойный плеврит, который резко ухудшает состояние больного. В этом патологическом процессе определенное значение имеет и иммунная система [3, 11, 12].

Пусковым же механизмом лавинообразных нарушений гомеостаза принято считать синдром системного воспалительного ответа, который протекает на фоне дегидратации, токсемии, тромбогеморрагического синдрома, спонтанной гипервентиляции, гипоксии, артериальной гипоксемии, детерминантных кардиогемодинамических расстройств, а также первичного поражения паренхимы почек и печени. Высокий уровень протеолиза и наводнение организма биогенными аминами сопровождается нарушением и недыхательных функций легких. Все эти патологические процессы составляют основу для стремительного прогрессирования респираторного дистресс-синдрома. Без подавления энзимной «бури» в ПЖ ожидать эффекта от любого вида лечения не приходится [10, 11, 12].

К сожалению, лекарственного средства для достижения поставленной цели все еще не существует, а локальная аппаратная гипотермия ПЖ, при помощи которой удастся подавить экзокринную функцию данного органа, слишком неудобна для клинического применения [1, 5, 13].

Учитывая данную ситуацию, нами была разработана простая и общедоступная методика гипотермии ПЖ (патент РФ № 2110219) [14]. Однако после вовлечения в гнойно-деструктивный процесс плевральной полости эффективность этого метода лечения резко снижается. В данной ситуации в состав комплексной терапии рекомендуют включать эфферентные методы детоксикации, из которых ведущее значение имеют операции [10]. В зависимости от характера и выраженности деструктивного процесса как в самой железе, так и в окружающей её жировой клетчатке, выполняют или лапароскопическое вмешательство, или лапаротомию, а при экссудативном плеврите — и активное дренирование плевральной полости. При прогрессировании же патологического процесса прибегают к дренированию очагов скопления гноя под контролем УЗИ [2, 3, 11].

Медикаментозная терапия предусматривает применение препаратов, которые на фоне проведения форсированного диуреза и проточного лаважа-диализа нормализуют как гемодинамику, так и белковый и водно-электролитный обмен. Больных переводят на парентеральное питание. Для подавления внешнесекреторной функции ПЖ

ныне широко используют октреотид [10]. Инактивацию панкреатических ферментов, проникших в кровеносное русло, осуществляют с помощью ингибиторов протеолитических ферментов и 5% аминокaproновой кислоты. Для подавления микрофлоры в очагах некроза используют меропен в качестве монотерапии в суточной дозе до 3,0. Для активации иммунитета применяются т-активин, тимоген, тималин и др. При иммунодефиците В-системы прибегают к иммуносупрессии, для чего осуществляют наружное дренирование грудного лимфатического протока с эксфузией центральной лимфы, лимфосорбцией и лимфостимуляцией. У наиболее тяжелых больных под контролем иммуномониторинга прибегают к внутривенному введению пентаглобина и эндолимфатическому введению 30 мг преднизолона и 500 мг 5-фторурацила [2, 3, 4, 7].

МЕТОДИКА

С 2005 по 2011 гг. в КГЦ СМП наблюдался 991 пациент с ИДП, из них умерло 224 (22,6 %). Консервативное лечение проведено у 51 (5,1 %) больного, все они поступили в терминальной фазе ферментативной токсемии (все эти пациенты умерли). Остальным 940 (94,9 %) пациентам были проведены различные операции (умерло 173 (18,4 %)). Преобладали мужчины (72,5 %). Средний возраст составил 46,9 года. У 802 (85,3 %) в анамнезе было от 1 до 6 приступов ОП. Во время первичной обзорной рентгенографии грудной клетки выпот в плевральной полости (левосторонний) выявлен только у 25 (2,6 %) больных, а в дальнейшем он развился уже у 284 (30,2 %). У всех пациентов вначале была осуществлена лапароскопия, во время которой обнаружен некроз ПЖ и ферментативный фибринозно-гнойный перитонит. Зловонный выпот, взятый на исследование, был темно-коричневого цвета. Его анализ показал высокую протеолитическую активность (до 16000 Е/л и даже выше), хотя в крови уровень альфа-амилазы был обычно в пределах нормы. Нужно указать, что ферментативная активность экссудата, взятого во время операции при отечной форме ОП, или была в пределах нормы сывороточной альфа-амилазы (00,00 — 90,00 Е/л), или превышала верхнюю её границу в 2 — 3 раза, а в крови уровень этого фермента достигал 960 Е/л и даже выше. Следовательно, при отечной форме ОП внеэнтеральный сброс ферментов ПЖ (в забрюшинное пространство и в свободную брюшную полость) составлял всего 10 %, а в кровеносную и лимфатическую системы — 90 %. При деструктивной же форме сброс в основном (в 90 % случаев) происходил в свободную брюшную полость и забрюшинное пространство. По мере выздоровления пациентов уровень этого фермента в перитонеальном экссудате постепенно снижается. Резкое же его падение наблюдается у погибших больных за 2 — 4 дня до смерти.

Лечение, как правило, начинали с малоинвазивных методик дренирования сальниковой сумки под контролем лапароскопа или УЗИ, которые

принесли успех у 498 (53 %) пациентов. У 442 (47 %) же эффект отсутствовал. Через 12 – 38 дней у них развилась флегмона забрюшинной клетчатки, а у большинства и левосторонний экссудативный плеврит. Все эти осложнения потребовали выполнения лапаротомии, во время которой были удалены значительные фрагменты распадающейся ткани ПЖ и забрюшинной жировой клетчатки, при этом у некоторых пациентов зона некроза достигала полости малого таза. Удаленная зеленоватая мохоподобная ткань весила до 1 кг и даже больше. Сложилось впечатление о том, что этот распад жировой клетчатки осуществлялся за счет неконтролируемого постоянного поступления ферментов из остатков паренхимы ПЖ в окружающие ткани. Из-за объема поражения лизироваться самостоятельно эта ткань не могла, а отмыть её через дренажные трубки было невозможно. В дальнейшем у 209 (22,2 %) пациентов выполнялись санационные релапаротомии от 1 до 8 раз.

Из 284 пациентов с выпотом в плевральной полости у 121 (12,8 %) экссудат достигал 5-го ребра и даже выше, что потребовало активного дренирования этой полости. При пункции был получен мутный выпот. В дальнейшем регрессия или прогрессирование плеврита напрямую зависела от проводимой методики послеоперационного лечения. Так, если осуществлялся малоинвазивный способ с дренированием полостных образований в левом подреберье под УЗИ контролем, то плеврит не имел склонности к излечению, а наоборот даже прогрессировал. У этих пациентов развивался гнойный трахео-бронхит и деструктивная пневмония, которые резко ухудшали общее их состояние. Санационная бронхоскопия давала лишь кратковременный эффект. Больным длительное время вынуждены были сохранять аппаратное дыхание, однако гипоксия сохранялась. Если же осуществлялась лапаротомия с последующим лаважом-диализом, то плеврит или вообще не развивался, а если он был до этого лечения, то как правило постепенно регрессировал.

После операции у 108 пациентов, что составляло 11,4 % от общего числа больных (940), в течение 10 – 15 дней при помощи поперечно-сквозных перфорированных дренажных трубок осуществляли проточный лаваж-диализ сальниковой сумки и свободной брюшной полости. У пациентов с бурсоментостомой дополнительно через окно вводили две трубки диаметром до 1 см, при этом её герметичности достигали при помощи тампонов. Интенсивность и продолжительность отмывания сальниковой сумки напрямую зависели от уровня содержания в перитонеальном экссудате ферментов ПЖ. В среднем за сутки использовали от 10 до 20 л фурацилина (1 : 5000), физраствора, 5 % глюкозы. Переход с капельной инстилляцией на струйное введение жидкости осуществляли через каждые 4 часа. Это позволяло активно отмывать сальниковую сумку и от ферментов, и от фибрина, и от гнойного детрита. Капельное введение растворов не только уменьшало концентрацию

ферментов, проникших в эту полость, но и способствовало очищению внутренней среды организма от токсинов.

Проподимость дренажных трубок с боковыми отверстиями поддерживали за счет очистного устройства, которое помещали в её просвет. В качестве же этого устройства использовали бусинку, поперечник которой был чуть меньше диаметра трубки. Чтобы бусинка не скользила по леске, по обе её стороны создавали ограничительные узелки. Через 3 – 4 часа бусинку перемещали по длине трубки, что сопровождалось разрушением фибрина, выпавшим в её просвет (патент РФ № 2066207 от 10.09.96 г.). Чтобы бусинка не мешала поступлению жидкости в просвет сальниковой сумки, каждый раз после выполнения акта очищения она выводилась из просвета трубки в одно из колен тройника.

У 6 (0,6 %) из них во время операции в течение 20 – 22 минут проводили локальную гипотермию остатков ПЖ или при помощи прерывистого струйного орошения свободной их поверхности 20 – 30 мл хлорэтила, или кусочками 1 кг тающего льда, введенного в сальниковую сумку при помощи двух тонких полиэтиленовых пакетов. Стерилизация наружной их поверхности проводилась в операционной (путем погружения на 2 минуты в раствор первомура). Эту процедуру в указанном режиме продолжили и первые 7 – 10 дней после операции, а затем на 12 – 14-е и 16 – 18-е сутки после нее. Каждый раз манипуляция проводилась через бурсоментостому, диаметр отверстия которой достигал 10 – 15 см. У всех этих пациентов после каждой процедуры наблюдалось заметное уменьшение отека остатков железы с заметным сокращением их ферментативной активности.

Наряду с описанными способами лечения, всем этим пациентам проводилась комплексная медикаментозная терапия с назначением ингибиторов протеаз, белковых препаратов (до 2-х литров плазмы), жировых эмульсий, витаминов группы С и В, иммуномодуляторов и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 991 пациента с панкреонекрозом умерло 224 (22,6 %). Наибольшая летальность (100 %) наблюдалась у больных (51), поступивших в терминальной стадии ферментативной токсемии. Из-за тяжести состояния им проведена лишь поддерживающая консервативная терапия. 940 пациентам были выполнены различные операции, из которых умерло 173 (18,4 %), при этом лечение, как правило, начинали с малоинвазивных методик дренирования сальниковой сумки под контролем лапароскопа или УЗИ. У 18 (1,9 %) пациентов при выполнении этих манипуляций произошла перфорация полых органов (желудка, двенадцатиперстной и поперечноободочной кишки), что у 8 (0,8 %) закончилось формированием свища с летальным исходом у 5 больных. У 498 (53 %) данный способ хирургической коррекции патологического процесса в сальниковой сумке и в других отделах брюшной

полости был продолжен, при этом к повторному дренированию очагов жидкостных скоплений прибегали от 5 до 18 раз. Эффект достигнут у 436 (46,5 %), а умерло 62 (6,6 %) человека. У 442 (47 %) пациентов эффект от малоинвазивных методик отсутствовал, что выразилось в развитии у них через 12–38 дней с момента поступления флегмоны забрюшинной клетчатки и перитонита, а также гнойного плеврита. Всем этим пациентам по жизненным показаниям была произведена лапаротомия с удалением некротических тканей и с широким дренированием сальниковой сумки и свободной брюшной полости трубками диаметром 10 мм, которые у 108 (11,4 %) пациентов были использованы для проведения проточного лаважа-диализа (умерло 11 человек (1,1 %)). У 334 (35,5 %) пациентов дальнейшая хирургическая тактика лечения свелась к выполнению как программированных, так и требуемых релапаротомий. Данное лечение закончилось летальным исходом у 95 (10,1 %). Локальная гипотермия поджелудочной железы в сочетании с лаважем-диализом была проведена у наиболее тяжелых больных, у которых традиционная тактика лечения заведомо была обречена на неудачу. Достигнутый положительный эффект у всех 6 пациентов свидетельствует в пользу данного способа эфферентной терапии у больных с панкреонекрозом. Прогноз лечения резко ухудшался при развитии гнойного плеврита. Дренирование плевральной полости не обеспечивает выздоровления данной группы пациентов. Длительность стационарного лечения больных с ИДП составила от 35 до 79 дней.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ ферментативной активности сыворотки крови и экссудата брюшной полости при панкреонекрозе свидетельствует о том, что в развитии деструктивного процесса в забрюшинном пространстве при данном заболевании ведущее значение имеет лимфатическая система.
2. Через эту систему происходит внеэнтеральный сброс липазы и других ферментов в лимфатические узлы, что сопровождается их некрозом.
3. Данный патологический процесс можно замедлить при помощи локальной гипотермии, которая снижает не только ферментативную активность ПЖ, но и тормозит развитие отека как самой железы, так и окружающих её тканей.
4. Очищение сальниковой сумки от ферментов, фибрина и тканевого детрита нужно проводить в активном режиме, а для этой цели наиболее целесообразно использовать проточный перитонеальный лаваж-диализ.
5. По ферментативной активности выпота брюшной полости можно судить как о форме острого панкреатита, так и о возможном прогнозе лечения данного заболевания, и о необходимости использования дополнительных средств комплексной терапии.

6. Хирургическое лечение ИДП нужно проводить с учетом характера местных гнойно-деструктивных процессов и общего состояния организма, при этом следует рационально использовать весь арсенал средств хирургической коррекции патологического процесса.

7. При ИДП наибольшая летальность (10,1 %) наблюдается при выжидательной тактике лечения с использованием программированных релапаротомий.

8. Развитие гнойного плеврита свидетельствует о наличии у пациента некупированного гнойно-некротического процесса в левой поддиафрагмальной области, без санации которого плевральные пункции малоэффективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович В.М., Мераликин Н.П., Портнягин М.П. Криодеструкция и абдоминализация поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите // Хирургия. — 1993. — № 11. — С. 64–70.
2. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Consilium medicum. — М., 2001. — С. 273–279.
3. Диагностика и лечение стерильного панкреонекроза / Е.И. Брехов, Е.А. Решетников, А.С. Миронов [и др.] // Хирургия. — 2006. — № 9. — С. 31–35.
4. Затевахин И.И. Оценка объема органических и внеорганных поражений при остром деструктивном панкреатите и ее влияние на летальность // Анналы хирургии. — 2002. — № 1. — С. 35–42.
5. Козлов В.А., Стародубов В.И., Никифоров А.И. Абдоминализация поджелудочной железы и локальная гипотермия при оперативном лечении панкреатита // Матер. 30-го Всесоюз. съезда хирургов. — Минск, 1981. — С. 218–219.
6. Клинико-морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд [и др.] // Анналы хирургии. — 2001. — № 3. — С. 58–62.
7. Луцевич Э.В., Чепеленко Г.В. Поджелудочная железа как одна из мишеней «аутоферментативного взрыва» при панкреатите // Хирургия. — 2001. — № 9. — С. 57–60.
8. Петренко В.М. О сегментарном строении лимфатической системы // Матер. IV съезда лимфологов России. — М., 2011. — С. 119–120.
9. Роль лимфологических методов иммунокоррекции в комплексном лечении острого панкреатита / И.В. Ярема, В.М. Казарян, М.К. Каадзе [и др.] // Матер. IV съезда лимфологов России. — М., 2011. — С. 182–185.
10. Савельев В.С. Панкреонекрозы. — М.: МИА, 2008. — 264 с.
11. Способы дренирования при остром панкреатите и его осложнениях / П.Я. Чумак, А.В. Лигоненко, А.Б. Зубаха [и др.] // Актуаль-

ные вопросы хирургии. — Челябинск, 2006. — Вып. 6. — С. 61—63.

12. Шалимов А.А., Шапошников В.И., Пинчук М.П. Острый перитонит. — Киев: Наукова Думка, 1981. — 287 с.

13. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Земсков В.С. Гипотермия в хирургии поджелудочной

железы // Клиническая хирургия. — 1982. — № 11. — С. 1—7.

14. Шапошников В.И., Шапошников О.В., Шапошникова Г.В. Способ гипотермии поджелудочной железы: Пат. Рос Федер. — № 2110219 от 10.05.98 г.

Сведения об авторах

Шапошников Вениамин Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; e-mail: shaposhnikov35@mail.ru)

Зорик Владимир Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Ралко Светлана Николаевна — клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

М.А. Шевляева¹, Г.К. Карипиди¹, С.В. Авакимян¹, В.А. Зарубин², Е.Г. Ермоленко¹

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ МИКРОБИЦИДНОЙ СИСТЕМЫ НЕЙТРОФИЛОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

¹ ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Краснодар)

² МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (Краснодар)

Наблюдали 42 больных с подтверждённым диагнозом острый панкреатит. Изучали динамику спонтанного и стимулированного НСТ-теста и активность миелопероксидазы в сочетании с традиционными общеклиническими и аппаратными методами обследования. Важными являются исходные показатели кислородзависимых ферментных систем нейтрофильных лейкоцитов и их соотношение. Анализ данных показателей даёт возможность прогнозировать степень тяжести течения заболевания, определить оптимальные сроки операции и возможное развитие осложнений в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: отёчная форма острого панкреатита, деструктивная форма острого панкреатита, миелопероксидаза, НСТ-тест

MECHANISMS OF OXYGEN-DEPENDENT MICROBICIDAL SYSTEM OF NEUTROPHILS IN THE PROGNOSIS OF ACUTE PANCREATITIS

M.A. Shevlyayeva¹, G.K. Karipidi¹, S.V. Avakimyan¹, V.A. Zarubin², E.G. Ermolenko¹

Kuban State Medical University, Krasnodar
Krasnodar City Clinical Emergency Hospital, Krasnodar

We observed 42 patients with confirmed diagnosis of acute pancreatitis. We studied the dynamics of spontaneous and stimulated NBT-test and the myeloperoxidase activity in conjunction with traditional clinical and hardware methods of examination. The benchmarks of oxygen-enzyme systems of neutrophils and their correlation are important. Analysis of these indices makes it possible to predict the severity of the disease, to determine the optimal timing operation and possible complications in the postoperative period.

Key words: edematous form of acute pancreatitis, destructive form of acute pancreatitis, myeloperoxidase, NBT-test

ВВЕДЕНИЕ

Острый панкреатит — своеобразный патологический процесс, который включает в себя отёк, воспаление, геморрагическое пропитывание и некроз тканей поджелудочной железы. При этом каждый из названных элементов процесса может быть самостоятельным проявлением болезни, переходить один в другой и быть в самых различных сочетаниях, разной интенсивности. Эти проявления неизменно сопровождаются общими изменениями в организме больного в соответствии с тяжестью поражения поджелудочной железы и степенью вовлечения в патологический процесс органов и систем, связанных с ней анатомически и функционально [3].

Медико-биологическая и социально-экономическая значимость проблемы острого панкреатита обусловлена продолжающимся ростом заболеваемости (в настоящее время в России — 38 случаев на 100000). Больные острым панкреатитом составляют 5—10 % от общего количества пациентов хирургического профиля (первенство остаётся за острым аппендицитом и острым холециститом [6]).

Смертность от деструктивных форм острого панкреатита в последние годы остаётся высокой. Согласно статистическим данным по Краснодарской городской клинической больнице скорой медицинской помощи (КГК БСМП), этот показатель в 2007 году составил 17,3 %, в 2008 г. — 14,3 %, в 2009 г. — 15,5 %, в 2010 г. — 16,5 %. Но несмотря на

активное изучение данного заболевания, современные достижения науки, снизить этот показатель не удаётся. Среди причин высокой летальности, в частности, послеоперационной, одно из важных мест занимают ошибки в диагностике на уровне приёмного отделения и хирургического стационара, недооценка степени тяжести состояния больного панкреонекрозом и, как следствие, запоздалый и неадекватный выбор тактики консервативного и/или хирургического лечения [9]. Ранняя диагностика (в первые 24—48 часов) остаётся весьма сложной проблемой. Частота диагностических ошибок в хирургических стационарах составляет 4—15 %. Госпитализация больных происходит в сроки свыше 24 часов. Поэтому надо стремиться уже на ранних сроках выделять отёчный и деструктивный панкреатит, т.к. летальность в первом случае — менее 2 %, а во втором — 30 % [1]. Актуальнейшим вопросом на сегодняшний день является определение тактики лечения, в том числе оптимизация сроков и объёма оперативного вмешательства. Существуют общепринятые стандарты ведения больных острым панкреатитом: при отёчной форме — консервативное лечение, при некротической — оперативное лечение в разных объёмах. Подавляющее большинство авторов считает, что оперативному лечению подлежат только гнойные формы острого панкреатита [7, 8], то же самое касается и доступа: лапаротомия по поводу

ферментативного перитонита в большинстве случаев считается необоснованной [9], однако своевременно этот переход процесса в поджелудочной железе от отёка в деструкцию установить на основе имеющихся в нашем распоряжении методов обследования больного проблематично.

Острый панкреатит является полиэтиологическим, но монопатогенетическим заболеванием. Ферментативная теория патогенеза острого панкреатита разработана W. Creitzfeldt и H. Schmidt (1970), и в последующем была дополнена и уточнена фундаментальными исследованиями В.С. Савельева с соавт. (1983), А.Г. Крючка (1983), В.И. Филина (1983). Было доказано, что острый панкреатит в своей первооснове является деструктивным процессом, который может последовательно, с различной степенью интенсивности пройти все стадии воспаления от острого отёка ткани поджелудочной железы до некротического, гнойного панкреатита [2].

До настоящего времени остаётся окончательно неизвестна роль нейтрофильных лейкоцитов в развитии острого панкреатита. Однако известно, что острый экспериментальный панкреатит у крыс сопровождается резким повышением функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов. Воспалительно-деструктивным изменениям в поджелудочной железе сопутствует увеличение в нейтрофилах крови ядерного хроматина, НАДФ-оксидазы, щелочной фосфатазы и содержания катионных белков со снижением активности миелопероксидазы [5]. Установлено, что инфильтрация нейтрофилами поджелудочной железы — ключевое событие в развитии панкреатита. Ацинарные клетки поджелудочной железы способны нацеливать нейтрофильные лейкоциты на свою поверхность, что может привести к гибели не только клеток, но и самой железы [10]. Это свидетельствует о том, что фатальный панкреатит может быть результатом, прежде всего, избыточной стимуляции нейтрофильных лейкоцитов.

Таким образом, обобщая имеющиеся на сегодняшний день данные о патогенезе острого панкреатита, складывается единая концепция о немаловажной роли в развитии заболевания нейтрофильных гранулоцитов, а именно входящих в их состав ферментов и неферментных структур, изучение которых на разных этапах развития острого панкреатита поможет вовремя диагностировать заболевание, выявить развитие возможных осложнений в ранние сроки и изменить лечебную тактику.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентификация и определение качественной и количественной локализации химических соединений в нейтрофилах осуществляется с помощью цитохимических методов исследования. Цитохимические методы исследования обладают высокой специфичностью и чувствительностью. Проведение подобных исследований способствует пониманию механизма адаптации и компенсации, возникающих в системе крови в ответ на действие

токсических факторов, а также создаёт предпосылки для диагностики доклинических стадий заболеваний. Следует учесть при этом, что изменения метаболизма ферментов возникают раньше, чем появляются клинические признаки болезни. Это практически чрезвычайно важно, поскольку цитохимические тесты позволяют выявить доклиническую стадию заболевания, а это одна из первых задач в решении проблем диагностики и лечения острого панкреатита. Мы изучали активность кислородзависимых механизмов микробицидной и метаболической систем нейтрофилов: ферментов НАДН- и НАДФН-оксидаз и миелопероксидазы.

Активность ферментов системы НАДН- и НАДФН-оксидаз изучали путём постановки реакции восстановления солей нитросинего тетразолия в цитоплазме фагоцитирующих лейкоцитов (НСТ-тест) по методике И.В. Нестеровой (1980). Микроскопировали полученный препарат при помощи иммерсионного увеличения. Оценку теста осуществляли по принципу Karlow (1955 год), выводили средний цитохимический индекс (СЦИ) по формуле $(0a + 1b + 2c + 3d + 4e) / 100$, подсчитывали процент формазан-позитивных клеток (ФПК) и определяли коэффициент мобилизации (КМ) по формуле: % ФПК в стимулированном тесте / % ФПК в спонтанном тесте. Активность миелопероксидазы определяли по методике Sato, оценивали по принципу Karlow и выводили СЦИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы наблюдали 42 больных с установленным диагнозом «острый панкреатит». Из них 18 человек (42,9 %) — с отёчной формой и 24 человека (57,1 %) — с подтверждённым (лабораторными, аппаратными методами исследования и интраоперационно) некротизирующим панкреатитом. Мужчин — 29, женщин — 13, возраст — от 21 до 83 лет. Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования: ОАК с подсчётом лейкоцитарной формулы и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Островскому, общий анализ мочи с определением амилазы, биохимическое исследование крови с определением α -амилазы сыворотки. Диагноз подтверждался ультразвуковым исследованием и интраоперационными данными. Реакцию НСТ (спонтанную и стимулированную) и активность миелопероксидазы изучали с момента поступления ежедневно до стойкой нормализации показателей. Результаты НСТ-теста сопоставляли с количеством лейкоцитов в ОАК, лейкоцитарной формулой, ЛИИ, α -амилазой сыворотки и данными УЗИ.

Из 42 больных 14 (33,3 %) поступили в больницу в первые 6 часов от момента заболевания, 6 (14,3 %) — в промежутке от 6 до 12 часов, 11 (26,2 %) — в период от 12 до 24 часов, 11 (26,2 %) — спустя 24 часа. Всех больных условно разделили на 2 группы: 1) больные с деструктивной формой острого панкреатита; 2) больные с отёчной формой заболевания, которым предпринималось консервативное лечение.

24 больным (1-я группа) было выполнено оперативное пособие в различные сроки от момента за-

болевания в различных объёмах: от лапароскопической санации и дренирования сальниковой сумки и брюшной полости, дренирования под ультразвуковым наведением, под контролем компьютерной томографии до лапаротомии, холецистостомии, вскрытия, санации и дренирования сальниковой сумки, санации и дренирования брюшной полости. Послеоперационная летальность в этой группе составила 38,5 % (у больных с минимальным объёмом операции). У всех больных в момент поступления значения НСТ были высокими и колебались от 12 (% ФПК) до 73 % при спонтанной и от 4 до 50 % — при стимулированной реакции. КМ составил от 0,68 до 2,0. СЦИ активности миелопероксидазы составил от 0 до 2,8. Динамика изменений показателей НСТ в этой группе больных в процессе лечения отражена в рисунке 1, активности миелопероксидазы — в рисунке 2.

Остальным 18 больным (2-я группа) проводилось консервативное лечение в полном объёме, включавшее коррекцию водно-электролитных нарушений, дезинтоксикацию, антибиотикотерапию, ингибиторы протеолитических ферментов, статины, спазмолитики. Значения НСТ при поступлении составляли от 2 до 40 % (ФПК) при спонтанной реакции и от 10

до 44 % при стимулированной. КМ — от 0,4 до 5. СЦИ миелопероксидазы — 1,23 — 3,03. Динамика изменений показателей НСТ-теста в этой группе больных представлена на рисунке 3, а динамика активности миелопероксидазы наглядно малоинформативна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведённых выше данных мы видим, что во всех группах больных важными являются исходные показатели НСТ-теста, и не столько их повышение, сколько соотношение между стимулированными и спонтанными, т.е. КМ. У больных с исходно высоким КМ заболевание протекало без осложнений и заканчивалось выздоровлением. Между тем у больных с исходно низким КМ наблюдали развитие осложнений и 100% летальный исход. Во 2-й группе (у больных с отёчной формой острого панкреатита, получавших консервативное лечение) не наблюдали резких изменений показателей НСТ-теста, а регистрировали плавное их снижение в процессе лечения, причём показатели стимулированной реакции всегда оставались выше спонтанной. Активность миелопероксидазы снижается при развитии осложнений заболевания и вследствие операционного стресса. При регрессировании осложнений

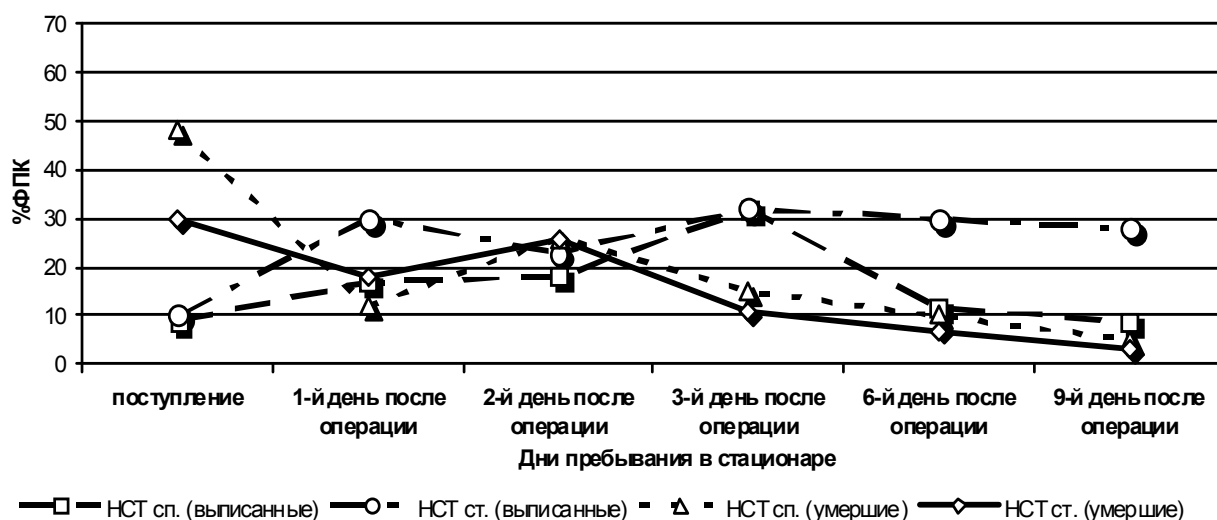


Рис. 1. Динамика изменений показателей НСТ в 1-й группе больных в процессе лечения.

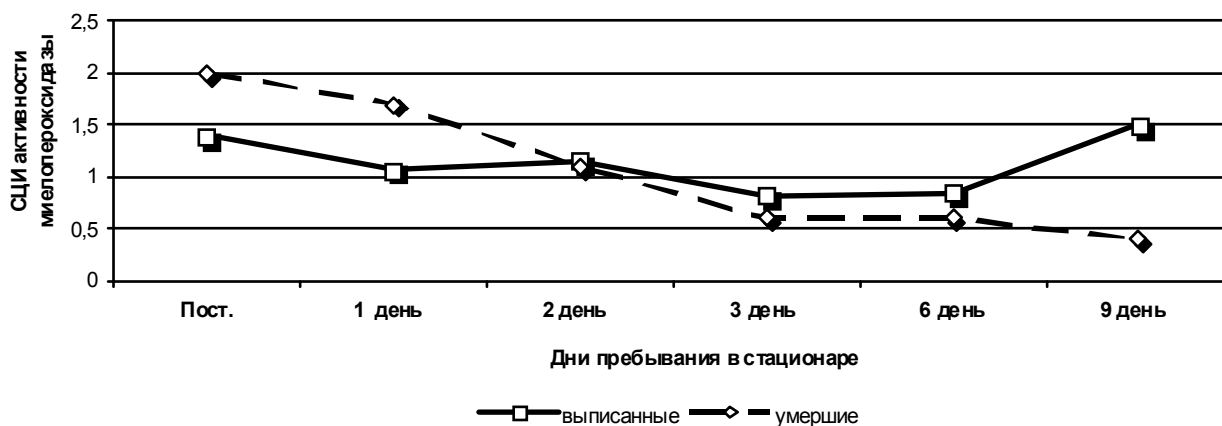


Рис. 2. Динамика изменений активности миелопероксидазы в 1-й группе больных в процессе лечения.

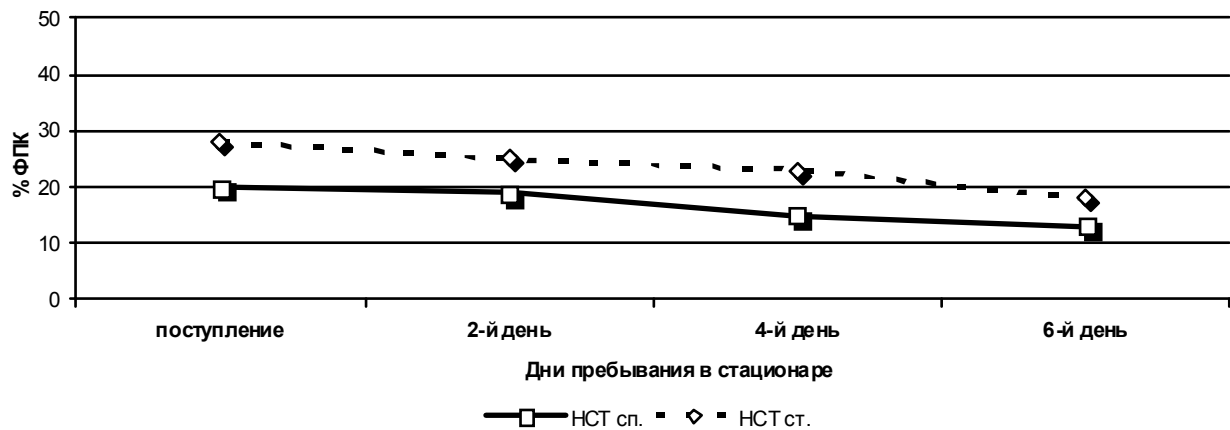


Рис. 3. Динамика изменений показателей НСТ во 2-й группе больных в процессе лечения.

СЦИ активности миелопероксидазы повышается, а при прогрессировании заболевания отмечается стойкое снижение данного показателя до летального исхода. При отёчной форме острого панкреатита не наблюдалось значительных изменений СЦИ миелопероксидазы, а к моменту выписки он повышался.

Изучив полученные данные, мы пришли к выводу: изучение динамики кислородзависимых ферментов нейтрофильных лейкоцитов в сочетании с традиционными общеклиническими и аппаратными методами обследования больного даёт возможность прогнозировать степень тяжести течения заболевания, определить оптимальные сроки операции и возможное развитие осложнений в послеоперационном периоде. Так, исходно низкий показатель стимулированной реакции по отношению к спонтанной в сочетании с низкими показателями активности миелопероксидазы свидетельствует о снижении резистентности организма и низкой микробицидной активности нейтрофилов. То есть в послеоперационном периоде возможно развитие гнойно-септических осложнений, в том числе, типичных для острого панкреатита: абсцессов брюшной полости, сальниковой сумки, флегмон забрюшинного пространства и др., что и подтверждается данными нашего исследования: все больные, которым успешно было выполнено оперативное лечение без развития осложнений, имели изначальное преобладание показателей стимулированного НСТ-теста над показателями спонтанного и высокие показатели коэффициента мобилизации и активности миелопероксидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов С.Н. Деструктивный панкреатит. — Н. Новгород, 2008. — 271 с.
2. Диагностика острого панкреатита / В.Ф. Зубрицкий, А.А. Левчук, К.А. Покровский, М.В. Забелин. — М., 2010. — 143 с.
3. Недашковский Э.В. Острый панкреатит. — М., 2009. — 266 с.
4. Нестеренко Ю.А., Лаптев В.В., Михайлов С.В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. — М., 2004. — 304 с.
5. НСТ-тест в оценке функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов при остром панкреатите / Е.Н. Балаклеец, А.А. Славинский, А.Н. Лищенко [и др.] // Матер. XI съезда хирургов РФ. — 2011.
6. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов [и др.]. — М., 2010. — 165 с.
7. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространённого инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин, С.В. Свиридов. — М., 2007. — 390 с.
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — 335 с.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М., 2008. — 259 с.
10. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, H. Hegyi, J.Z. Raconczay [et al.] // Pancreatology. — 2009. — Vol. 9 (4) — P. 351–359.

Сведения об авторах

Шевляева Марианна Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Карпики Геннадий Константинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Авакимян Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Зарубин Валентин Андреевич — врач-хирург 2-го экстренного хирургического отделения МБУЗ «Краснодарская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Ермоленко Екатерина Геннадьевна — аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8 (918) 494-78-49; e-mail: katy-ermolenko@yandex.ru)

М.А. Шевляева, С.В. Авакимян, Г.К. Карипиди, Е.Г. Ермоленко, В.А. Авакимян,
И.Г. Проскуряков

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Краснодар)

Обследовали 1546 больных с острым панкреатитом. Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов изучена в динамике у 227 больных острым панкреатитом. Исследование проводили на 1-й, 3-й, 5-й, 7–10-й день при консервативной терапии и на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й и 12-й день после операции, а далее по мере необходимости. Активность ЩФ нейтрофилов больных острым панкреатитом вне зависимости от степени тяжести достоверно повышена, причём, чем тяжелее патологический процесс, тем выше активность щелочной фосфатазы нейтрофилов. ИФАН обладает большей диагностической и прогностической ценностью. При трактовке индекса ФАН, с нашей точки зрения, целесообразно выделить два значения ИФАН. Первое значение, когда ИФАН находится в пределах от +1 до 0 – деструктивный процесс маловероятен и больному показано консервативное лечение. И второе – отрицательное значение ИФАН от 0 до 1. При этих значениях ИФАН деструктивный процесс не вызывает сомнения, и такие больные подлежат оперативному вмешательству.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, индекс фосфатазной активности нейтрофилов, острый панкреатит, осложнения острого панкреатита

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ALKALINE PHOSPHATASE OF NEUTROPHILS AT THE ACUTE PANCREATITIS

М.А. Shevlyayeva, G.K. Karipidi, S.V. Avakimyan, E.G. Ermolenko, V.A. Avakimyan,
I.G. Proskuryakov

Kuban State Medical University, Krasnodar

We examined 1546 patients with acute pancreatitis. Activity of alkaline phosphatase (AP) of neutrophils was studied in dynamics in 227 patients with acute pancreatitis. The study was conducted on the 1st, 3rd, 5th, 7–10th days at the conservative therapy and on the 1st, 2nd, 3rd, 5th, 7th, 10th and 12th days after the operation, and then – as necessary. Activity of AP of neutrophils in patients with acute pancreatitis regardless of the degree of gravity is reliably increased, and the more severe disease process is the higher activity of alkaline phosphatase of neutrophils is. IAAAN has more diagnostic and prognostic value. When interpreting the AAN index it is expedient to mark out two values of IAAAN from our point of view. The first value is when IAAAN is in the range from +1 to 0, it shows that destructive process is unlikely and the patient needs conservative treatment. The second value is a negative value of IAAAN from 0 to 1. When using these values of IAAAN destructive process doesn't cause doubts and these patients need surgeries.

Key words: alkaline phosphatase, index of activity of alkaline of neutrophils, acute pancreatitis, complications of acute pancreatitis

ВВЕДЕНИЕ

В структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости острый панкреатит занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и острому холециститу [6]. Летальность при остром деструктивном панкреатите на протяжении десятилетий остаётся стабильно высокой, колеблясь в пределах 10–50 % [5].

У каждого пятого больного развиваются токсемические (ранние) или гнойно-септические (поздние) осложнения. Они дают до 50 % летальности при ранних осложнениях и около 20 % летальности – при поздних осложнениях [8, 9].

Уже с первых часов после начала острого некротизирующего панкреатита (ОНП) развивается токсемия. Одной из главных причин токсемии является аутолиз ткани поджелудочной железы и ферментативный некроз парапанкреатической клетчатки [1].

Трудности в диагностике влекут за собой тактические ошибки, что неизбежно связано с ростом числа осложнений и летальности. Тактические ошибки обусловлены отсутствием четких прогностических критериев острого, особенно деструктивного панкреатита. Маркером бактериальной инфекции и

деструкции тканей является активность щелочной фосфатазы (ЩФ) нейтрофилов. Содержание ЩФ в нейтрофилах уменьшается по мере лизиса микробных тел, т.е. активность ЩФ нейтрофилов является косвенным признаком фагоцитарной активности нейтрофилов и иммунной системы в частности [10].

МЕТОДИКА

Всего обследовано 1546 больных острым панкреатитом с различной степенью тяжести. Тяжесть патологического процесса определяли по АРАСНЕ-2 в модификации А.В. Шапошникова. Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов изучена в динамике у 227 больных острым панкреатитом. Исследование проводили на 1-й, 3-й, 5-й, 7–10-й день при консервативной терапии и на 1-й, 2-й, 3-й, 5-й, 7-й, 10-й и 12-й день после операции, а далее – по мере необходимости. Всего было выполнено 2035 исследований для определения активности ЩФ нейтрофилов. Фосфатазную активность нейтрофилов (ФАН) определяли методом азосочетания в модификации М.Г. Шубича (1965). За нормальные величины фосфатазной активности нейтрофилов были приняты данные М.Г. Шубича и Б.С. Нагоева (1980).

Для здоровых людей $\text{ФАН} = 27 \pm 1,5$ при амплитуде колебания активности фермента от 3 до 71. При сходных значениях показателя ФАН целесообразно выводить индекс ФАН (ИФАН), который более точно отражает глубину поражения и тяжесть патологического процесса, так как позволяет определить удельный вес нейтрофилов 3 и 4 групп активности. Известно, что 0, 1 и 2 группы активности характерны для здоровых людей, а появление в периферической крови нейтрофилов 3 и 4 групп активности фермента характерно для деструкции тканей и для присоединения бактериальной инфекции. Крайние колебания ИФАН находятся в пределах от +1 до -1. При ИФАН от +1 до +0,8 деструктивный процесс в поджелудочной железе исключается; при ИФАН от +0,8 до -0,1 деструктивный процесс не исключается, при ИФАН от -0,2 до -1 деструкция тканей не вызывает сомнения. Индекс ФАН выводится как разность между суммой нейтрофилов 0, 1, 2 групп активности фермента и суммой нейтрофилов, принадлежащих к 3 и 4 группам активности ЩФ.

$$\text{ИФАН} = \frac{(0 + 1 + 2) - (3 + 4)}{100}$$

Весь полученный цифровой материал обработан методами вариационной статистики путем выведения средней арифметической (M) и её среднего квадратического отклонения ($\pm \sigma$), средней ошибки средней арифметической ($\pm m$); вероятность различия между вариационными рядами (p) определяли по таблице Стьюдента — Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По направительному диагнозу врачей скорой помощи и поликлиник по материалам Краснодарской городской клинической больницы скорой медицинской помощи острый панкреатит занимает 1-е место, опережая такие заболевания, как острый

холецистит и острый аппендицит. Диагностические ошибки составили 27 %. Наиболее часто выставлялся ошибочный диагноз острого гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Источниками ошибок были гипердиагностика, позднее обращение больных и запоздалая диагностика. Все 227 больных, поступивших в стационар, были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести состояния: легкой степени (50 больных), средней тяжести (67), тяжелые (110).

Результаты исследования активности ЩФ нейтрофилов у больных острым панкреатитом при поступлении в стационар, в зависимости от тяжести патологического процесса, представлены в таблице 1.

Как следует из приводимой таблицы, активность ЩФ нейтрофилов больного острым панкреатитом вне зависимости от степени тяжести достоверно повышена. Из этой же таблицы видно, что чем тяжелее патологический процесс, тем выше активность щелочной фосфатазы нейтрофилов, и эти различия носят статистически достоверный характер.

Динамика изменения активности фермента по дням при успешном консервативном лечении представлена в таблице 2.

Как видно из данной таблицы, успешное консервативное лечение при остром панкреатите приводило к постепенному снижению ФАН уже к 7–15-му дню до нормальных величин.

Совершенно иная картина наблюдается при изучении ФАН у лиц, подвергнутых оперативному вмешательству. Исходные данные ФАН у этих больных достоверно превышают исходный уровень у пациентов, которым предпринималось успешное консервативное лечение ($p \leq 0,01$).

Гладкое течение послеоперационного периода было отмечено у 35 больных, оперированных по поводу острого деструктивного панкреатита. У 16

Таблица 1
Изменения ФАН у больных острым панкреатитом при поступлении в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести ($n = 227$)	Величина ФАН при поступлении в стационар					
	Амплитуда колебаний	M	$\pm \sigma$	$\pm m$	p	p_1
Легкая	63–121	80,2	22,7	2,1	$P < 0,05$	$P < 0,05$
Средняя	94–200	151,3	35,4	3,2	$P < 0,05$	$P < 0,05$
Тяжелая	167–356	264,9	47,2	4,2	$P < 0,05$	$P < 0,05$

Примечание: p – вероятность различия ФАН по отношению к здоровым людям; p_1 – вероятность различия ФАН между группами больных; норма ФАН для здоровых людей обоих полов – $27 \pm 1,5$.

Таблица 2
Изменения ФАН у больных острым панкреатитом, успешно леченных консервативно

Статистические показатели	ФАН при поступлении ($n = 176$)	Изменение ФАН по дням пребывания в стационаре				
		1-й день ($n = 176$)	3-й день ($n = 155$)	5-й день ($n = 112$)	7–9-й дни ($n = 106$)	10–15-й дни ($n = 75$)
M	157,3	131,4	117,5	87,4	49,1	31,4
$\pm m$	8,5	9,7	10,1	9,2	5,7	2,9
p	–	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,001$
p_1	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$	$> 0,05$

Примечание: n – число наблюдений; p – вероятность различия к предыдущему исследованию; p_1 – вероятность различия по отношению к здоровым людям.

человек развились различные гнойно-септические осложнения, которые потребовали повторных оперативных вмешательств.

Совершенно иная картина наблюдается при развитии осложнений в послеоперационном периоде. В таких случаях после наметившегося снижения активности ЩФ отмечается повторный рост ФАН, и только с купированием осложнения активность ЩФ приходит к норме. Необходимо отметить, что каждое новое осложнение сопровождается новым ростом активности фермента (рис. 1).

Как видно из рисунка, уже в первые сутки после операции отмечается значительное снижение активности ЩФ нейтрофилов. Мы это объясняем снижением интоксикации в результате удаления экссудата и дренирования как брюшной полости, так и забрюшинного пространства. Но при прогрессировании патологического процесса и присоединении бактериальной инфекции, т.е. при развитии гнойно-септических осложнений, показатель ФАН вновь возрастает.

В тех случаях, когда при остром панкреатите есть необходимость установить наличие не только инфекционного начала, но и деструктивного процесса, мы считаем необходимым, помимо показателя ФАН, вычислять индекс ФАН. Как известно, индекс ФАН точнее отражает глубину патологического процесса и тяжесть гнойно-септических осложнений, так как позволяет учесть удельный вес нейтрофилов 3 и 4 групп активности, появление которых характерно для инфекционно-воспалительных заболеваний.

Проанализировав результаты изменения индекса ФАН и показателя ФАН при остром некротизирующем панкреатите и сопоставив их с клинической картиной заболевания и интраоперационными находками, мы убедились, что ИФАН обладает большей диагностической и прогностической ценностью. При трактовке индекса ФАН, с нашей точки зрения, целесообразно выделить два значения ИФАН. Первое значение, когда ИФАН находится в пределах от +1 до 0 — деструктивный процесс маловероятен, и больному показано консервативное ле-

чение. И второе — отрицательное значение ИФАН от 0 до 1. При этих значениях ИФАН деструктивный процесс не вызывает сомнения, и такие больные подлежат оперативному вмешательству в виде малоинвазивного пособия, а при соответствующих показаниях — в виде широкой лапаротомии.

Для иллюстрации вышесказанного приведем два коротких клинических наблюдения.

Больной П., 47 лет, поступил с диагнозом: острый панкреатит. Диагноз подтвержден клиническими лабораторными и аппаратными методами исследования. При УЗИ выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы, явления оментобурсы и небольшое количество свободной жидкости, расположенной межпечельно. Показатель ФАН — 207, ИФАН = +0,42. Больной помещен в реанимационное отделение. Проводилось консервативное лечение, которое включало в себя: 1) создание полного покоя поджелудочной железе; 2) борьбу с болевым синдромом; 3) борьбу с энзимной интоксикацией и продуктами тканевого распада; 4) борьбу с водно-электролитными, белковыми и гемодинамическими нарушениями; 5) борьбу с иммунной недостаточностью; 6) профилактику и лечение инфекционно-гнойных осложнений; 7) респираторную поддержку; 8) нутритивную поддержку; 9) восстановление адекватной тканевой и органной перфузии. В качестве иммуномодулятора использовался отечественный препарат ронколейкин. Из ингибиторов протеаз применяли контрикал, который вводили из расчета 2 тыс. ЕД на 1 кг массы тела больного круглосуточно с помощью инфузомата.

В результате медикаментозной терапии состояние больного стало постепенно улучшаться, жидкость в брюшной полости и в сальниковой сумке перестала определяться. Показатель ФАН пришел к норме на 9-й день после начала лечения.

Как видно из приведенной истории болезни, несмотря на высокую активность фермента, ИФАН был со знаком + (+0,42), что указывало на отсутствие деструктивного процесса, и лечение проводилось консервативное.



Рис. 1. Изменение ФАН после операции.

Большой А., 51 год, поступил 14.03.11 с диагнозом: острый панкреатит. Диагноз был подтверждён клиническими, лабораторными и аппаратными методами исследования. При КТ и УЗИ определяется увеличение головки поджелудочной железы до 33 мм, оментобурсит с наличием полоски жидкости до 5 мм и свободная жидкость в брюшной полости. Показатель ФАН = 215, ИФАН +0,41. Назначено консервативное лечение. Состояние больного стало несколько лучше. Стал реже пульс, уменьшилась амилазная активность сыворотки крови и число лейкоцитов, боли в животе стали менее выраженными. При контрольном УЗИ, кроме ранее описанной картины, описывается появление парапанкреатита. Показатель ФАН – 210, ИФАН с отрицательным значением (–0,26). Несмотря на то, что индекс ФАН при сходном значении показателя ФАН указывал на наличие деструктивного процесса, от операции было решено воздержаться. Однако уже к 10 часам утра 16.03.11 года состояние больного значительно ухудшилось, на первый план вышли явления перитонита и интоксикации. Решено больного оперировать. Во время операции выявлен распространенный перитонит, геморрагический панкреонекроз, флегмона забрюшинной клетчатки с распространением на ретродоуденальное пространство и параколитическую клетчатку справа. Произведена мобилизация двенадцатиперстной кишки, печеночного угла толстой кишки и восходящего её отдела. Операция закончена тщательной санацией и дренированием брюшной полости, ретродоуденального и параколитического пространства. Послеоперационный период протекал тяжело. Медленное выздоровление. Показатель и ИФАН пришли к норме только на 30-й день после операции.

Как видно из приведенной истории болезни, отрицательные значения ИФАН чётко указывают на наличие деструктивного процесса, а рост активности фермента нередко на сутки опережает клинические проявления прогрессирования патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При остром панкреатите, как и при других острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости, отмечается повышение активности ЩФ нейтрофилов. Показатель ФАН изменяется параллельно тяжести патологического процесса. Чем тяжелее проявления острого панкреатита, тем выше активность фермента. При сопоставлении ИФАН с тяжестью патологического

процесса определяется обратная зависимость. Чем тяжелее патологический процесс, тем ниже значение ИФАН. Причем отрицательные значения ИФАН четко указывает на наличие деструктивного процесса. Что же касается сроков оперативного пособия, то мы считаем, к оперативному вмешательству (малоинвазивному или к широкой лапаротомии) нужно прибегать при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии и прогрессировании перитонита, так как нередко больные погибают в более ранние сроки от панкреатогенного шока, прогрессирующего ферментативного перитонита еще до развития гнойно-септических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов С.Н. Деструктивный панкреатит. — Н. Новгород, 2008. — 271 с.
2. Диагностика изменений в микроцидной системе нейтрофильных гранулоцитов при аллергических заболеваниях / И.В. Нестерова, Л.И. Слынько, М.А. Светличная, Л.Г. Майченко. — Краснодар, 1989. — 22 с.
3. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск, 1989. — 344 с.
4. Нагоев Б.С. Пособие по клинической цитохимии нейтрофильных лейкоцитов. — Нальчик, 1979. — 114 с.
5. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко, А.С. Девятов, С.В. Урсов [и др.]. — М., 2010. — 165 с.
6. Открытые дренирующие операции в хирургическом лечении распространённого инфицированного панкреонекроза / А.Ц. Буткевич, А.П. Чадаев, А.Ю. Лапин, С.В. Свиридов. — М., 2007. — 390 с.
7. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией / Г.В. Булава, М.М. Абакумов, В.Б. Хватов [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — № 3.
8. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. Острый панкреатит. — М., 2007. — 335 с.
9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М., 2008. — 258 с.
10. Шубич М.Г., Нагоев Б.С. Щелочная фосфатаза лейкоцитов в норме и патологии. — М., 1980. — 224 с.
11. Юанов А.А. Состояние функциональной и метаболической активности лейкоцитов у больных панкреатитом и холециститом: диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. — Нальчик, 2008. — 176 с.

Сведения об авторах

Шевляева Марианна Анатольевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Авакимян Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Карипиди Геннадий Константинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Ермоленко Екатерина Геннадьевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел.: 8 (918) 494-78-49; e-mail: katu-ermolenko@yandex.ru)

Авакимян Владимир Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Проскуряков Игорь Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

В.В. Яновой¹, С.В. Аникин¹, А.А. Симоненко²

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ «НЕОРЕКТУМ» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИЛЕОАСЦЕНДОЦЕКАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

¹ ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Благовещенск)

² ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (Благовещенск)

Изучены клиничко-функциональные результаты «низкой» резекции прямой кишки с формированием «неоректум» путем транспозиции и реверсии илеоасцендоцекального комплекса у 32 пациентов. Показано, что данный способ позволяет обеспечить высокий функциональный результат операции, предупреждая развитие «синдрома низкой резекции прямой кишки».

Ключевые слова: синдром низкой резекции прямой кишки, функциональные результаты, илеоасцендоцекальный комплекс, неоректум

CLINICAL AND FUNCTIONAL SUBSTANTIATION OF FORMING OF "NEORECTUM" WITH USE OF ILEOASCENDOCECAL COMPLEX

V.V. Yanovoy¹, S.V. Anikin¹, A.A. Simonenko²

¹ Amur State Medical Academy, Blagoveschensk

² Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveschensk

Clinical and functional results of the "low" resection with forming of "neorectum" by ileoascendocolic complex transposition and reversion were studied in 32 patients. It was shown that this method permits to get good functional results and to prevent "low anterior resection syndrome" development.

Key words: low rectal resection syndrome, functional results, ileoascendocolic complex, neorectum

АКТУАЛЬНОСТЬ

Синдром низкой резекции прямой кишки (СНРПК) остается основным негативным фактором, значительно снижающим качество жизни оперированных пациентов по поводу «низкого рака». Утрата основных функций прямой кишки — резервуарной, эвакуаторной — способствует этому. Для восстановления их предложено много способов создания «неоректум»: J-, S-резервуарами и т.д. [3]. Однако они имеют известные недостатки, прежде всего, в своей основе преследуют только восстановление резервуарной функции, не делая попытку использовать и реставрировать другие утраченные анатомо-функциональные комплексы, обеспечивающие адекватный акт дефекации, а он достигается включением в процесс многокомпонентных связующих, локализуемых в тазу и за его пределами.

При низкой резекции значительно или полностью ликвидируются важнейшие структуры, определяющие функцию резервуарную, аноректального угла, антирефлюксную, неврологическую. Нами изучены возможности реставрации каждой составляющей, участвующей в акте дефекации.

Цель исследования: улучшение функциональных результатов низкой резекции прямой кишки

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С нашей точки зрения и части зарубежных авторов, предпочтительно использование мультифункционального илеоасцендоцекального комплекса (ИАЦК) для создания «неоректум», не получившего должной оценки в нашей стране [2]. Нами

предложено несколько вариантов его применения. Илеоасцендоцекальный комплекс — важнейшая анатомо-функциональная структура желудочно-кишечного тракта. Его дислокация, или, более того, удаление прогностически могут нарушать ее основные функции. Следует отметить, что по данному вопросу существует неоднозначность мнений. Изучены функциональные последствия утраты ИАЦК после правосторонней гемиколэктомии (ПГКЭ) в различные сроки после операции 3, 6, 12 мес., 2, 3 года и более. Ретроспективно анализированы 72 истории болезни и амбулаторные карты. Дана оценка клиничко-лабораторным данным, моторики кишки, возможности развития В12 дефицитной анемии, желчнокаменной болезни.

По разработанному нами способу создания «неоректум» путем реверсии ИАЦК и его транспозиции, оперировано 32 пациента (рис. 1). Среди них 26 женщин и 6 мужчин. Средний возраст — 57 лет. Расстояние до нижнего края опухоли — $7,7 \pm 1,4$ см, что важно, анастомоз располагался в $4,5 \pm 1,1$ см от анального канала. После операции спустя 3, 6, 12 месяцев пациенты были обследованы. Использованы: аноректальная манометрия, аппарат Polygraf (D. Medtronic (США) с программным обеспечением Polygraf 98 и видеоперфузионным 8-канальным катетером 9012P2311Y1731), трансанальное ультразвуковое исследование (аппарат Aloka 500, 2b Hz). Рентгенологическое исследование проведено на аппарате Siemens Axiom Iconos R-200 (Германия) с обязательной оценкой функционального состояния баугиновой заслонки. Компьютерно-томографическая резервуардефектография с 3-мерной

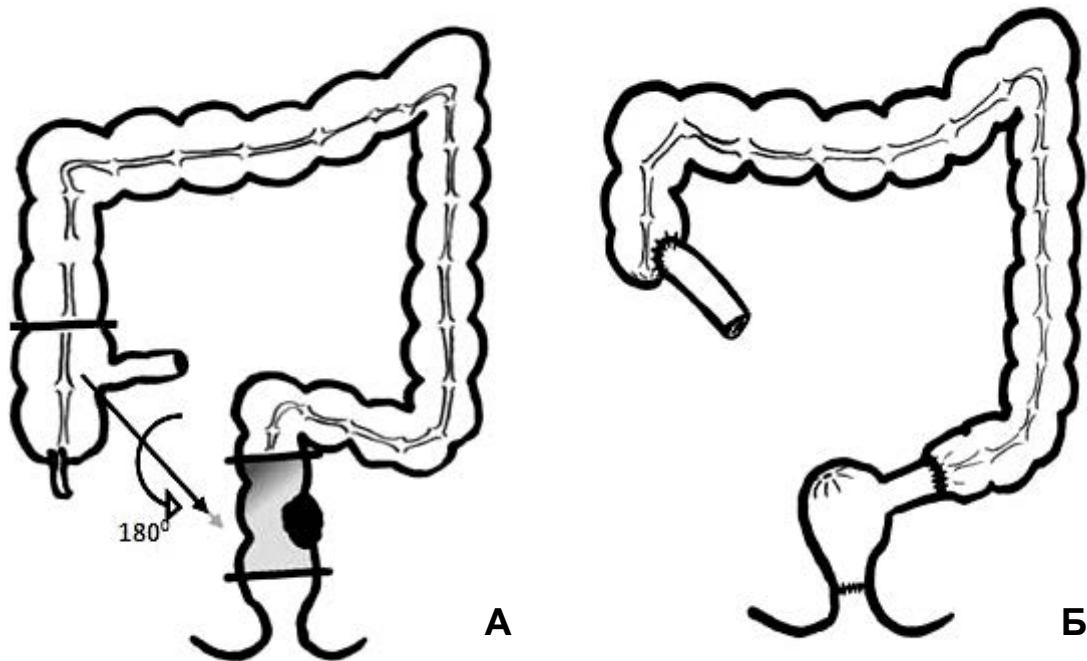


Рис. 1. Схема операции создания «неоректум» путем транслокации илеоасцендоцекального комплекса: **А** – проведение «низкой» резекции ПК, формирование ИАЦК и его транспозиция с реверсией; **Б** – окончательный вид операции.

реконструкцией. Оценивался, прежде всего, объем «неоректум», состояние тазового дна, аноректального угла. Анализированы в оценке качества жизни пациентов опросники SF-36, FISI и FIQL, В.И. Помазкина (2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время анатомических исследований выяснено, что в 60 % наблюдений слепая кишка располагается интраперитонеально, в 40 % – мезоперитонеально, в 25 % имеет место рассыпной тип строения сосудов и в 5 % – высокое деление ветвей главного ствола верхней брыжеечной артерии. Таким образом, в большинстве случаев топографо-анатомические предпосылки для дислокации ИАЦК были благоприятны. Однако в случае наличия неблагоприятной ангиоархитектоники ИАЦК нами экспериментально разработан способ создания ангиоанастомозов между ветвями подвздошных артерий и подвздошно-ободочной артерии (приоритетная справка на изобретение № 20099111776 от 30.03.2009 г.).

Исследуя последствия функционального характера ПГКЭ, нами выявлено развитие В12 дефицитной анемии только у 5 (6,94 %) пациентов из 72 обследованных через 2 и 3 года после операции. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта – у 10 (13,88 %) пациентов. Важно отметить, данные нарушения отмечены у пациентов, длина удаленной тонкой кишки которых составила от 30 до 40 см. При выполнении разработанного варианта формирования «неоректум» подвздошная кишка пересекалась не более чем в 10–15 см от слепой кишки, она не удалялась, а дислоцировалась. Имен-

но этим можно объяснить отсутствие изменений в послеоперационном периоде характерных для обширных резекций подвздошной кишки.

При трансректальном ультразвуковом исследовании отмечена хорошая сократительная активность заслонки илеоцекального клапана. При инстиляции воды в резервуар губы клапана закрылись, отмечено отсутствие ретроградного сброса содержимого в проксимальном направлении.

Необходимо отметить, что у 30–50 % пациентов при наличии опухоли в левых отделах развивается в той или иной степени выраженности недостаточность баугиновой заслонки [4]. Данные обстоятельства значительно могут снизить антирефлюксный эффект в сформированном ИАЦК, а следовательно качество акта дефекации, как и отсутствие ректосигмоидного изгиба (сфинктер ободочной кишки – Пирогова – Мутье) [1].

При отсутствии функции баугиновой заслонки нами разработаны вариант реставрации ректосигмоидного изгиба (положительное решение на выдачу патента по заявке № 2009104176/14 (605574)) а также баугинопластика в реверсированном ИАЦК (приоритетная справка на изобретение по заявке № 2010120114/14 (028598)). Каких-либо разрезов, швов, приводящих к рубцам в «неоректум» не наносится.

Результаты рентгенологических исследований позволили отметить среднее значение объема резервуара – $315 \pm 21 \text{ см}^3$, что, по данным M. von Flue, e.a. находится в пределах нормальных величин [5].

Компьютерно-томографическая резервуародефекография с 3-мерной реконструкцией позволили отметить сохраненный антирефлюксный угол в различные функциональные фазы.

По данным анализа опросников, через 6 месяцев после операции все пациенты имели способность дифференцировать характер кишечного содержимого. Мы считаем, что восстановление этих параметров обусловлено непосредственным действием податливого объемного резервуара при его заполнении и раздражением рецепторов тазовой брюшины, мышц тазового дна. При прямом анастомозе без формирования «неоректум» и его функционального расширения, воздействия на внекишечные рецепторы не происходит. Общая удовлетворительность качеством жизни через 3 месяца после операции составила $75,5 \pm 12,1$ %, через 6 месяцев — $84,1 \pm 6,2$ %, через 12 месяцев — $91,3 \pm 4,4$; по опроснику В.И. Помазкина (2010).

Таким образом, анализ результатов функциональных исследований разработанного варианта «неоректум» при утрате прямой кишки подчеркивает его, в отличие от существующих, мультифункциональную направленность. Оптимизация резервуарной и эвакуаторной функций достигается за счет реставрации основных механизмов, их обеспечивающих: достаточной емкости, аноректального угла, податливости резервуара,

включения сенсорных рецепторов мышц тазового дна, антирефлюксных механизмов, сохранения нервного аппарата левой половины ободочной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жерлов Г.К., Баширов С.Р., Ахагвабтаяр Б. Моделирование ампулы прямой кишки и ректосигмовидного замыкательного механизма при передних резекциях различного уровня // Хирургия. — 2006. — № 9. — С. 54–58.
2. Илеоасцендоцекальный комплекс в создании неоректум / В.В. Яновой, Ю.В. Доровских, С.В. Орлов [и др.] // Колопроктология. — 2010. — № 2. — С. 36–42.
3. Майстренко Н.А., Пережогин Е.В. Резервуарная техника в хирургии рака прямой кишки. — СПб., 2003. — 143 с.
4. Мухин В.И. Несостоятельность илеоцекального клапана. — Йошкар-Ола, 2007. — 630 с.
5. Von Flue M., Harder F.A. A new technique for pouch — anal reconstruction after total mesorectal excision // Dis. Colon. Rectum. — 1994. — Vol. 37. — P. 1160–1162.

Сведения об авторах

Яновой Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Аникин Сергей Владимирович — ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом детской хирургии ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

Симоненко Андрей Александрович — заведующий отделением колопроктологии Амурской областной клинической больницы ГБУЗ АО «Амурская областная клиническая больница»

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 614.89-071

С.М. Николаев, Ч. Чимедрагчаа, С.А. Чукаев, Н.Б. Болданова, Н.В. Тэн, Д.Э. Гармаев

ФИТОФАРМАКОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

Байкальский институт природопользования СО РАН (Улан-Удэ)

ГБОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

ГБОУ ДПО Иркутская государственная академия последипломного образования (Иркутск)

Монгольская корпорация по традиционной медицинской научной технологии и продукции (Улан-Батор)

С использованием системного подхода рассматривается влияние многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения, и обсуждаются вопросы действия содержащихся в растительных препаратах биологически активных веществ на регуляторные центры управления жизненными процессами.

Ключевые слова: системная регуляция, функция, регулирующая система

PHYTOPHARMACOTHERAPY OF THE DISEASES ON THE BASE OF SYSTEM APPROACH

S.M. Nikolayev, Ch. Chimedragchaa, S.A. Chukayev, N.B. Boldanova, N.V. Ten,

D.E. Garmayev

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Baikal Institute for Nature Management SB RAS, Ulan-Ude

Buryat State University, Ulan-Ude

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Traditional Medical Science Technology and Production Corporation of Mongolia, Ulaanbaatar

The effect of multicomponent medicinal preparations of plant origin is considered with the use of system approach and the influence of their biologically active substances on the regulatory centers of living processes control is discussed.

Key words: system regulation, function, regulating system

В настоящее время можно выделить две тенденции в создании лекарственных препаратов и оздоровительных средств из растительного сырья, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний, сохранения и укрепления здоровья. Первая связана со стремлением получать узкоспециализированные, индивидуальные, прицельного действия очищенные биологически активные вещества из растений. Второе направление основывается на создании суммарных (комплексных, неочищенных) лекарственных препаратов и оздоровительных средств на основе лекарственных и пищевых растений, имеющих несколько точек приложения в своем действии, иногда с разнонаправленным влиянием.

Узкоспециализированные, прицельные средства, содержащие основное соединение, оказывают действие на определенный рецептор, ген, фермент или на функцию конкретного органа — мишень. При их применении не учитывается состояние и реакция других органов, активность антагонистических механизмов, обратные отрицательные влияния, реципрокные взаимоотношения между ними, а также интегративная деятельность и роль нервной, эндокринной и иммунной систем [5].

Между тем, в большинстве случаев, особенно при сочетанных патологических состояниях, хронических формах заболеваний, пограничных состояниях, задача врача заключается не только в повышении функции и восстановлении структуры одного поврежденного органа, активации или ингибирования активности определенного фермента, репарации конкретного гена и т.д., сколько в уравнивании и нормализации многих физиологических, биохимических, молекулярно-клеточных процессов, активируя соответствующие центры регуляции функций и одновременно ингибируя повышенную активность других механизмов [1, 4, 10].

Известно, что в организме человека все процессы взаимосвязаны, взаимообусловлены, функционирует многоуровневая, дублируемая регуляция функций, координация их осуществляется соответствующими центрами на всех уровнях иерархической «лестницы» управления жизненными процессами [2, 5, 8, 10]. При приеме суммарных извлечений из одного растения, комплексных лекарственных или оздоровительных средств, полученных из растений, происходит не только их

действие на конкретный орган, физиологические и биохимические процессы, но и в целом на организм человека. Одновременно функциональные системы организма человека реагируют на введенное средство. Эти механизмы поддержания гомеостаза, адаптации заложены в геноме человека, генетических сетях по принципу усиления эффектов лекарственного или оздоровительного растительного средства, а также по принципу обратной отрицательной связи на те или иные механизмы [1, 4, 5, 10].

Осознание этого, что организм человека представляет собой единое целое, в котором все функционирующие процессы на метаболическом, иммунном, нервно-эндокринном, нервно-вегетативном и психическом уровнях взаимосвязаны, взаимозависимы определяет актуальность создания адекватных механизмам гомеостаза суммарных, комплексных лекарственных и оздоровительных средств из растительного сырья с максимальным содержанием биологически активных веществ в их естественных соотношениях. Именно такие комплексы способны в унисон естественным эволюционно заложенным механизмам оказывать регулирующее влияние на функции организма при расстройствах, поддерживать гомеостаз, состояние здоровья с минимальным риском развития лекарственных осложнений [3].

Многовековой опыт восточных традиций врачевания болезней свидетельствует об эффективности многокомпонентных средств, неочищенных суммарных извлечений из растений (полиэкстракты, экстракты, настои, отвары, настойки, порошки и др.) при лечении и профилактике заболеваний, укреплении здоровья [3, 9, 11].

Основные действующие биологически активные вещества, содержащиеся в них, активируют соответствующие механизмы с интеграцией их функциональных возможностей, а другие — ингибируют активность отдельных центров, предоставляя возможность основным соединениям проявить в полной мере фармакологическую активность [5, 6, 7]. В процессе такого взаимодействия лекарственного или оздоровительного средства с функциональными системами организма, регуляторными центрами, благодаря многостороннему влиянию находящихся в них биологически активных веществ, обеспечивается более выраженный конечный фитотерапевтический эффект, чем при использовании очищенного, чистого, индивидуального соединения, выделенного из растений [5].

Содержащиеся в комплексах сопутствующие основным действующим соединениям биологически активные вещества сопровождают их, обеспечивая координацию регуляторных механизмов, усиливая позитивные эффекты и нивелируя по обратной связи отрицательные реакции [6]. В природных комплексах растений находящимся в них биологически активным соединениям придана глубокая взаимосвязь. Лишаясь эволюционных спутников, очищенные индивидуальные

соединения не достигают должного эффекта при отсутствии сопровождающих веществ и не проявляют в полной мере системной регуляции функций при расстройствах организма. С участием сопутствующих биологически активных веществ, оказывающих действие на соответствующие точки приложения, основные действующие соединения проявляют более выраженный эффект; в результате такого взаимодействия вектор влияния суммарного, комплексного средства направляется в русло компенсации функций, адаптации, восстановления и сохранения здоровья [5].

С этих позиций суммарные извлечения из растений, комплексные средства, в которых каждый ингредиент выполняет свою предопределенную ему функцию, следует рассматривать как особые регулирующие системы [7]. Совокупность действия находящихся в указанных средствах основных действующих и сопутствующих биологически активных веществ определяет в целом регуляторный эффект, модулирующий эволюционно заложенные механизмы выздоровления организма, поддержания здоровья.

В частности, содержащиеся в суммарных извлечениях эфирные масла оказывают влияние на регуляторные центры и механизмы преимущественно на психическом уровне; алкалоиды — на нервно-вегетативном, нервно-эндокринном; полисахариды — на иммунном; витамины, органические кислоты, минеральные соли — на метаболическом и т.д. и тем самым обеспечивается координация и сопряжение механизмов их дублирующего действия в направлении выздоровления больного, восстановления здоровья.

Можно предположить, что одни биологически активные вещества оказывают действие непосредственно на орган-мишень, а другие природные соединения, находящиеся в фитопрепаратах, действуют на уровне регуляторных центров.

На этом основании иные аспекты приобретает анализ действия суммарных извлечений, комплексных средств на состояние организма, использование их открывает новые возможности в управлении жизнедеятельностью, повышении адаптивного потенциала организма человека и обосновывает разработку системных принципов компенсации нарушенных функций с использованием комплексных лекарственных средств и суммарных извлечений из растений.

Таким образом, суммарные извлечения, комплексные средства из растений обладают свойствами координации, сопряжения и интеграции позитивных эффектов для обеспечения компенсации и адаптации функций организма, а также подавления нежелательных реакций. Они представляют собой регулирующие фитотерапевтические системы с выраженной эффективностью и минимальным риском развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. «Принцип системности» Павлова как предпосылка интегративной физиологии

нервных процессов // Тез. докл. 7-го совещания по проблемам высшей нервной деятельности. — Л., 1940. — С. 4—5.

2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М., 1975. — 448 с.

3. Восточная медицина. Полный справочник под ред. Ю.Ю. Елисеева. — М., 2007. — 672 с.

4. Кассиль Г.Н. Внутренняя среда. — М., 1978. — 39 с.

5. Николаев С.М. Системная регуляция пищеварения // Оценка биологической активности растений Забайкалья. — Улан-Удэ, 1985. — С. 3—9.

6. Николаев С.М., Занданов А.О., Убеева И.П. Системный подход — новая парадигма в изучении

опыта традиционной медицины // Практическая фитотерапия. — 2009. — № 1. — С. 48—51.

7. Николаев С.М. Многокомпонентные средства традиционной медицины как регулирующие фармакологические системы // Байкальские чтения-3. — СПб., 2008. — С. 140—142.

8. Росин Я.А. Регуляция функций. — М., 1984. — 172 с.

9. Сингх Д. Практическая энциклопедия восточной терапии. — М., 1997. — 464 с.

10. Уотерман Т. Теория систем и биология. — М., 1971. — 22 с.

11. «Чжуд-ши»: Канон тибетской медицины: пер. с тибетского, предисл., примеч., указатели Д.Б. Дашиева. — М., 2001. — 766 с.

Сведения об авторах

Николаев Сергей Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: smnikolaev@mail.ru)

Чимедрагча Ч. — доктор медицинских наук, директор Монгольской корпорации по традиционной медицинской научной технологии

Чукаев Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент, зав. каф. фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского факультета Бурятского государственного университета

Болданова Наталья Батлаевна — кандидат биологических наук, ст.научный сотрудник лаборатории химии природных соединений Байкальского института природопользования СО РАН

Тэн Нелли Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского факультета Бурятского государственного университета

Гармаев Дамдин Эрдынеевич — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии медицинского факультета Бурятского государственного университета

С.В. Цыремпилов, С.Ц. Будаева

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАБОЧИХ УЛАН-УДЭНСКОГО АВИАЦИОННОГО ЗАВОДА

ГБОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)
Улан-Удэнский авиационный завод (Улан-Удэ)

В статье проведен анализ профессиональной заболеваемости рабочих Улан-Удэнского авиационного завода.

Ключевые слова: профессиональная заболеваемость, профилактика

PROFESSIONAL DISEASE OF WORKERS OF THE AIRCRAFT PLANT OF ULAN-UDE

S.V. Tsyrempilov, S.T. Budayeva

Buryat state university, Ulan-Ude
Aircraft Plant of Ulan-Ude, Ulan-Ude

In the article the analysis of professional disease of workers of Aircraft plant of Ulan-Ude is presented.

Key words: professional disease, preventive maintenance

Основным показателем влияния неблагоприятных факторов производственной среды на организм рабочих является уровень профессиональной заболеваемости. В последнее десятилетие в Российской Федерации отмечается рост первично выявленной профессиональной патологии на 27,7 %. при этом преобладает хроническая патология свыше 90 % [1].

Этапной **целью** нашей работы было определение динамики состояния здоровья рабочих Улан-Удэнского авиационного завода (УУАЗ), работающих во вредных условиях труда в сравнении с показателями 2007 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По результатам периодического медицинского осмотра (ПМО) рабочих, работающих во вредных условиях труда в ОАО «Улан-Удэнский авиационный завод». Медицинский осмотр, согласно приказа № 83 МЗ и СР РФ от 16.08.2004 г. проводился с ноября 2008 г. по февраль 2009 г. Объем исследований определен данным приказом. Подлежащие ПМО осмотрены специалистами офтальмолог, гинеколог, отоларинголог, хирург, дерматолог, невролог, профпатолог. Были проведены следующие исследования общий анализ крови, УМСС, эритроциты с базоф. зерн., АЛК в моче, билирубин, АЛТ, вестибулометрия, аудиометрия, динамометрия, определение вибр. Чувствительности, холодовая проба, полное исследование органов зрения, глазное дно, исследо-

вание полей зрения, ВГД, электрокардиография, СГ, РВГ, рентгенография органов грудной клетки, рентгенография кистей, рентгенография локтевого сустава, рентгенография тазобедренного сустава, рентгенография стопы, исследование мазков на цитологию, исследование мазков на гп, исследование мазков на tr.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По плану подлежало ПМО — 1736 человек, из них женщин — 534. Количество осмотренных — 1484 человека, из них женщин — 518, процент охвата осмотром составил — 99,7 %. Количество не осмотренных по разным причинам — 252 человека.

В результате осмотра выявлено лиц с подозрением на профессиональное заболевание по классам заболеваний таблица 1.

Показатели первичной заболеваемости по классам заболеваний представлены в таблице 2.

Показатели общей заболеваемости (количество лиц, нуждающихся в амбулаторном лечении) по классам заболеваний представлены в таблице 3.

1 человек нуждается во временном переводе на другую работу в связи с дерматологической патологией.

23 человека нуждаются в постоянном переводе на другую работу по состоянию здоровья из них:

- вследствие ЛОР патологии — 8 человек;

Таблица 1
Количество лиц по классам заболеваний с подозрением на профессиональное заболевание

Классы заболеваний	Количество случаев заболеваний
ЛОР патология	6
Неврологическая патология	18

Таблица 2

Показатели первичной заболеваемости по классам заболеваний

Классы заболеваний	Количество случаев заболеваний
Хирургическая патология	14
ЛОР патология	13
Офтальмологическая патология	14
Неврологическая патология	33
Дерматологическая патология	25
Гинекологическая патология	61

Таблица 3

Показатели общей заболеваемости (нуждающиеся в амбулаторном лечении) по классам заболеваний

Классы заболеваний	Количество случаев заболеваний
ЛОР патология	88
Неврологическая патология	66

• вследствие офтальмологической патологии — 5 человек;

• вследствие неврологической патологии — 10 человек;

257 человек нуждаются в дообследовании по классам заболеваний из них:

• вследствие ЛОР патологии — 15 человек;

• вследствие офтальмологической патологии — 1 человек;

• вследствие неврологической патологии — 67 человек;

• вследствие гинекологической патологии — 131 человек;

• вследствие терапевтической патологии — 43 человека.

Показатели общей заболеваемости (количество лиц, нуждающихся в санаторно-курортном лечении) составляет 438 человек.

Таким образом, по сравнению с результатами ПМО 2007 г. можно говорить об увеличении (в 2007 г. случаев профзаболеваний в т.ч. впервые выявленных — 36 человек) количества лиц с профпатологией [2]. Увеличение можно ожидать за счет лиц с подозрением на профессиональное заболевание — 24 человека (табл. 1), а также за счет лиц, нуждающихся в дообследовании — 257 человек, т.к. среди них с большой степенью вероятности можно ожидать появления новых случаев профзаболеваний. Изменился нозологический состав профзаболеваний, если в 2007 г. регистрировались профзаболевания вследствие вибрации и повышенного уровня шума, соответственно вибрационная болезнь и нейросенсорная тугоухость то в 2008 г. к данным нозологиям присоединились

нуждающиеся в дообследовании вследствие офтальмологической патологии — 1 человек, вследствие гинекологической патологии — 131 человек, вследствие терапевтической патологии — 43 человека. Уменьшилось количество лиц не прошедших ПМО с 10 % в 2007 г. до 0,3 % в 2008 г.

ВЫВОДЫ

1. Уменьшение количества лиц не прошедших ПМО с 10 до 0,3 % в 2008 г. говорит о хорошей санитарно-гигиенической просвещенности рабочих УУАЗ и должной работе администрации завода по сохранению здоровья своих работников.

2. Ожидаемое увеличение лиц с профессиональной патологией может говорить об улучшении диагностики данных нозологий и на данный момент не позволяет сделать определенных выводов.

3. Изменение «качественного» состава профессиональных нозологий отчасти подтверждает тезис об улучшении диагностики профессиональных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трофимова М.В. Профессиональная заболеваемость среди работников ОАО «Зеленодольский завод им. Горького // Актуальные проблемы и перспективы развития медико-профилактического дела в Российской Федерации: матер. научн.-практ. конф.: под ред. Н.Х. Амирова. — Казань, 2006. — 392 с.

2. Цыремпилов С.В., Будаева С.Ц. Сохранение трудового потенциала — основа благополучия государства // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2009. — № 2 (66). — С. 169 — 171.

Сведения об авторах

Цыремпилов Сергей Владимирович — старший преподаватель, заместитель декана медицинского факультета Бурятского государственного университета, кандидат медицинских наук (670002, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел. раб.: 448255, моб. тел.: 89244576675; e-mail: tsyrempilov@yandex.ru)

Будаева Светлана Цымпилловна — врач медицинского пункта Улан-Удэнского авиационного завода (670002, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 5-34)

А.Ч. Цыремпилова, С.В. Цыремпилов

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ*Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)
ГБОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)*

В работе приведены данные о заболеваемости язвенной болезнью в Республике Бурятия. Для профилактики обострений предлагается использовать лекарственные средства растительного происхождения.

Ключевые слова: язвенная болезнь, растительные средства

PLANT REMEDIES IN PREVENTIVE MAINTENANCE OF A STOMACH ULCER OF A STOMACH AND A DUODENAL GUT

A.Ch. Tsyrempilova, S.V. Tsyrempilov

*Republican clinical hospital it N.A. Semashko, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude*

In work data about disease of a stomach ulcer in Republic Buryatiya are cited. For preventive maintenance of aggravations it is offered to use of plant remedies.

Key words: stomach ulcer, vegetative means

В общей структуре заболеваний, регистрируемых у человека, одно из ведущих мест занимает язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Несмотря на улучшение условий жизни, питания, лечения во второй половине XX века произошел значительный рост заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта в т.ч. в Российской Федерации [4, 8].

По данным министерства здравоохранения Республики Бурятия, общая заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Бурятии за 2008, 2009, 2010 г. представлена в таблице.

В Бурятии наблюдается достоверное уменьшение общей заболеваемости за 3 года на 14 %. В Сибирском федеральном округе наблюдается уменьшение на 4 %. По России в целом наблюдается уменьшение на 7 %. Также, наблюдается сохраняющееся существенное превышение, практически в два раза, общей заболеваемости в округе и в целом по России в сравнении с Бурятией.

На наш взгляд, уменьшение общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки произошло вследствие улучшения качества лечебно-профилактической

помощи. В частности тем, что в последние годы стандарт лечения эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки включает в себя обязательную эрадикационную терапию *H. pylori*, обязательное гастроскопическое исследование на амбулаторном этапе лечения, своевременную госпитализацию в гастроэнтерологическое отделение, применение новых антисекреторных и стимулирующих регенерацию слизистой препаратов (нексиум, омез, пантопразол, де-нол). Существенно меньший уровень общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Бурятии по сравнению с Сибирским федеральным округом и Россией в целом, на наш взгляд может быть обусловлен этническим фактором. По итогам последней переписи буряты составляют 30 % населения Бурятии, а в этногенезе «старожильческого» славянского населения РБ прослеживается значительное монголо-палеоазиатское влияние, с формированием субэтнических групп (карымы, гураны). По литературным данным интрагастральная кислотность у азиатов значительно ниже, чем у европейцев [5]. Также, по нашим наблюдениям интрагастральная кислотность у бурят значительно ниже, чем у русских. Данные факты, могут в опре-

Таблица 1
Динамика общей заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки за 3 года
(на 100 тыс. населения)

	2008 год	2009 год	2010 год
Республика Бурятия	698,8	635	598,7
Сибирский федеральный округ	1257,6	1246,7	1206,1
Российская Федерация	1127,2	1099,6	1053,9

деленной мере влиять на частоту возникновения кислотозависимых заболеваний в т.ч. язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в Бурятии.

В настоящее время важная задача гастроэнтерологии решить проблему предупреждения обострений язвенной болезни на амбулаторном этапе [6]. По нашему мнению, одним из путей решения данной проблемы является применение лекарственных средств растительного происхождения. Высокая фармакотерапевтическая эффективность растительных лекарственных средств, низкая токсичность, поливалентность действия определяют возможность их длительного применения без опасности возникновения побочных явлений [7]. В гастроэнтерологии лекарственные средства растительного происхождения находят применение в период обострения язвенной болезни, в качестве средств дополнительной терапии в сочетании с базисными средствами, а также в качестве лечебных и профилактических средств на начальных стадиях заболевания, на этапе противорецидивной и реабилитирующей терапии [1, 2, 3]. Одним из таких средств является разработанное в отделе биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН комплексное гастропротективное средство на основе широко применяемых в гастроэнтерологической практике растений, условно названное «Вентрофит». В его состав входят сухие экстракты девяти видов лекарственных растений: *Crataegus sanguinea* Pall. (плоды); *Inula helenium* L. (корни); *Calendula officinalis* L. (соцветия); *Hippophae rhamnoides* L. (плоды); *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (корни); *Rosa* sp. (плоды); *Plantago major* L. (листья); *Gnaphalium uliginosum* L. (трава); *Coriandrum sativum* L. (плоды). Доклинические химико-технологические и фармакологические исследования данного средства показали наличие широкого спектра фармакологических свойств (адаптогенное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиоксидантное и др.), определяющие в итоге его выраженное гастропротективное, противоязвенное действие. Разнообразие и выраженность фармакологических свойств «Вентрофита» обусловлены наличием в нем комплекса биологически

активных веществ, среди которых ведущее место занимает комплекс фенольных антиоксидантов (галлотанинов, флавоноидов и др.). Комплексное растительное средство «Вентрофит» зарегистрировано и разрешено к применению как вспомогательное лекарственное средство при эрозивных поражениях желудка. Таким образом, комплексное растительное средство «Вентрофит» обладая выраженным противоязвенным, гастропротективным действием может быть рекомендовано к дальнейшему клиническому исследованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Поиск новых противоязвенных средств из растений Сибири и Дальнего Востока // Эксперим. и клин. фармакол. — 1998. — Т. 61, № 6. — С. 31—35.
2. Зинченко Т.В., Стахив И.В., Мякушко Т.Я. и др. Лекарственные растения в гастроэнтерологии. — Киев, 1990. — 335 с.
3. Крылова С.Г., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Перспективы создания новых противоязвенных препаратов из растений Сибири и Дальнего Востока // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2003. — № 2. — С. 5—11.
4. Махакова Г.Ч., Орлов В.А., Николаев С.М. Фармакологическая регуляция свободнорадикальных процессов при язвенной болезни. — Улан-Удэ, 2001. — 196 с.
5. Постникова А.М., Балабанова О.П., Авакумова Н.В. и др. Уровень интрагастральной кислотности у больных заболеванием пищевода и желудка в различных этнических группах, проживающих в условиях Севера // Якутский медицинский журнал. — 2009. — № 2 (26). — С. 166—168.
6. Синенченко Г.И., Курыгин А.А., Демко А.Е., Перегудов С.И. Сочетанные осложнения язвы двенадцатиперстной кишки. — СПб.: Фолиант, 2007. — 192 с.
7. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям (Фитотерапия). — М., 1998. — 464 с.
8. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. — М.: Планида, 2011. — 52 с.

Сведения об авторах

Цыремпилова Арюна Чимитдоржиевна — врач-гастроэнтеролог РКБ им. Н.А. Семашко, аспирант БГУ (e-mail: atsyrempilova@mail.ru)

Цыремпилов Сергей Владимирович — старший преподаватель, заместитель декана медицинского факультета БГУ, кандидат медицинских наук (тел. моб.: 89244576675, тел/факс: 8 (3012) 44-82-55; e-mail: tsyrempilov@yandex.ru)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 615.214

М.В. Балдандоржиева, С.М. Гуляев, Л.Н. Шантанова, К.Ж. Маланов

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА ФИТОСРЕДСТВА «АДАПТОФИТ-15»

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

В данной работе показана психотропная активность комплексного средства природного происхождения, условно названного «Адаптофит-15». Установлено, что исследуемое средство обладает ноотропным и анксиолитическим эффектом, что ведет к ускорению адаптации животных к новым незнакомым условиям среды.

Ключевые слова: «Адаптофит-15», ноотропный, анксиолитический эффект

PSYCHOTROPIC PROPERTIES OF REMEDY "ADAPTOPHYT-15"

M.V. Baldandorzhieva, S.M. Guliayev, L.N. Shantanova, K.Zh. Malanov

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

In this article psychotropic influence of the new natural remedy "Adaptophyt-15" is discussed. It is established that investigated remedy possesses nootropic and anxiolytic effects which leads experimental animals to faster adaptation to new unfamiliar conditions.

Key words: Adaptophyt-15, nootropic and anxiolytic effects

В настоящее время в высокоразвитых странах вследствие ухудшающейся экологической обстановки, высоких темпов технократического прогресса и психоэмоциональных нагрузок, работы на грани физических и психических возможностей отмечается снижение сопротивляемости организма человека к широкому спектру вредных воздействий физической, химической и биологической природы. Наиболее распространенными жалобами, предъявляемыми пациентами, являются повышенная утомляемость, постоянное чувство вялости, сонливости, которые объединяются под синдромом хронической усталости. Социальная значимость указанной проблемы заключается в том, что синдром хронической усталости отрицательно влияет на физические и интеллектуальные способности, снижая качество жизни населения трудоспособного возраста. В этой связи, актуальной проблемой современной медицинской науки является поиск новых эффективных средств для лечения и профилактики синдрома повышенной утомляемости. Перспективным направлением является использование адаптогенов природного происхождения, имеющими ряд преимуществ перед синтетическими средствами, основными из которых являются низкая токсичность, отсутствие неблагоприятных побочных реакций при длительном приеме, плавное нарастание фармакологического эффекта [7].

В тибетской традиционной медицине издавна применялись тонизирующие средства, назначае-

мые при «хронических, истощающих заболеваниях», для повышения физической работоспособности, а также в геронтологической практике [8]. Нами на основании тибетской рецептурной прописи было разработано 15-компонентное средство в виде сбора, условно названное «Адаптофит-15», в состав которого входят плоды граната, кардамо-на, корневища имбиря, левзеи, девясила, листья бадана и др.

Целью настоящей работы явилось изучения влияния фитосбора «Адаптофит-15» на поведенческую активность белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах обоего пола линии Wistar с исходной массой 160 – 170 г. Для моделирования состояния тревоги использовали поведенческие тесты, основанные на анализе спонтанного поведения при помещении животных в незнакомую для них среду: «открытое поле», черно-белая камера, крестообразный приподнятый лабиринт, а также метод условного рефлекса пассивного избегания [2, 4, 5]. Отвар «Адаптофита-15» готовили в соотношении 1:10. Животным опытных групп отвар вводили внутривентрикулярно в объемах 0,25; 0,5 и 1,0 мл/100 г 1 раз в день в течение 7 дней. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество дистиллированной воды по аналогичной схеме. Для оценки поведенческих реакций животных определяли: двигательную активность, частоту груминга и дефекаций, норковый рефлекс,

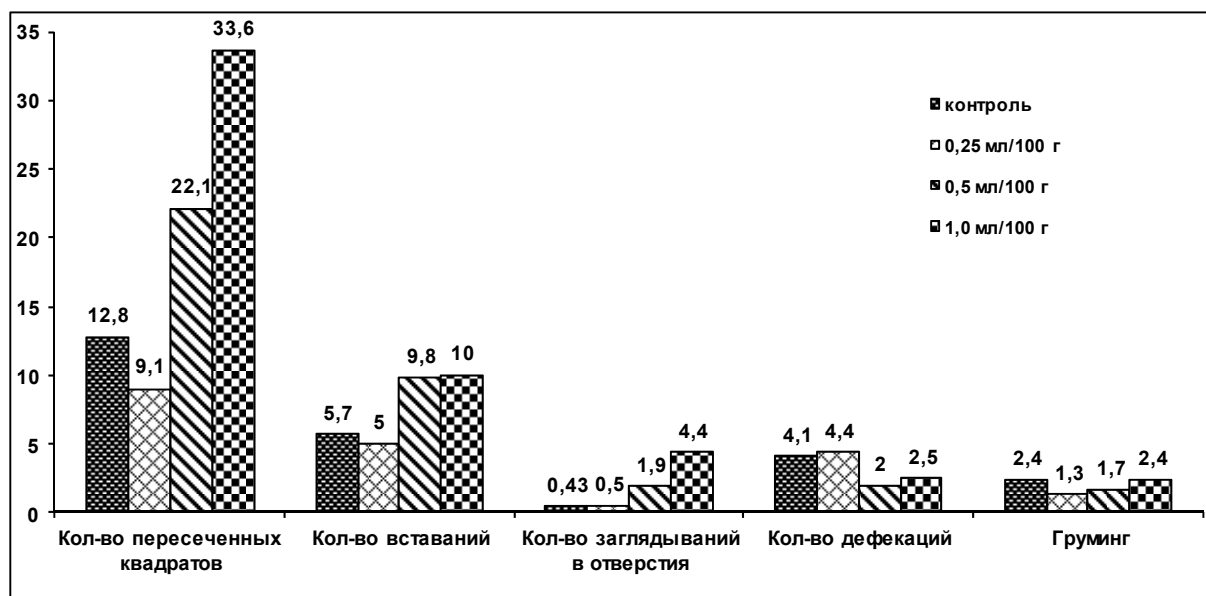


Рис. 1. Влияние «Адаптофита-15» на поведенческие реакции белых крыс в тесте «открытое поле».

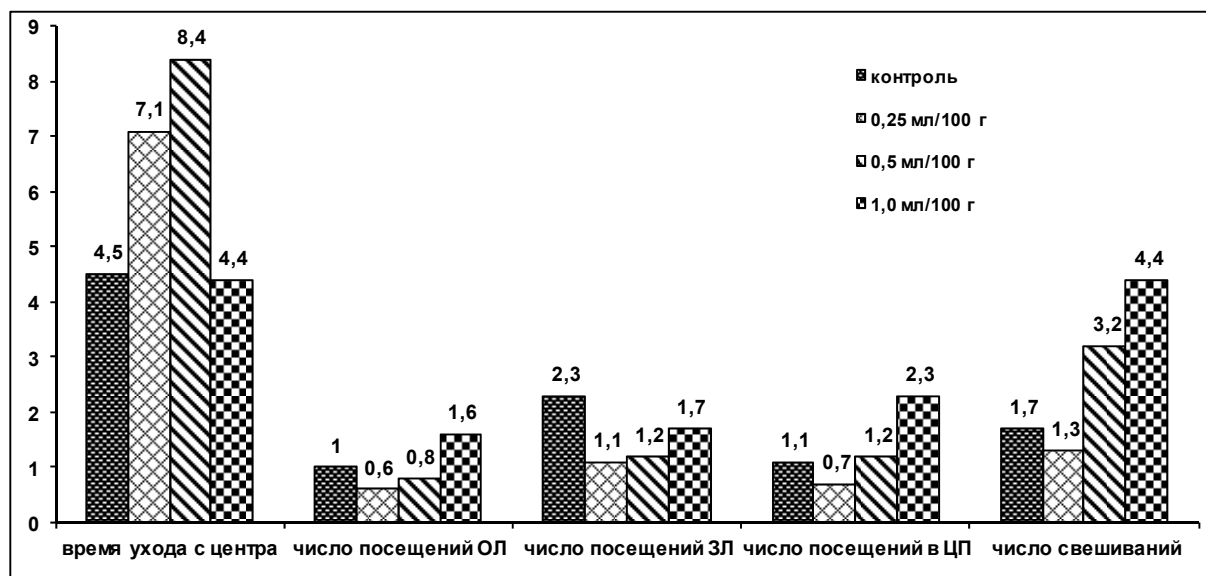
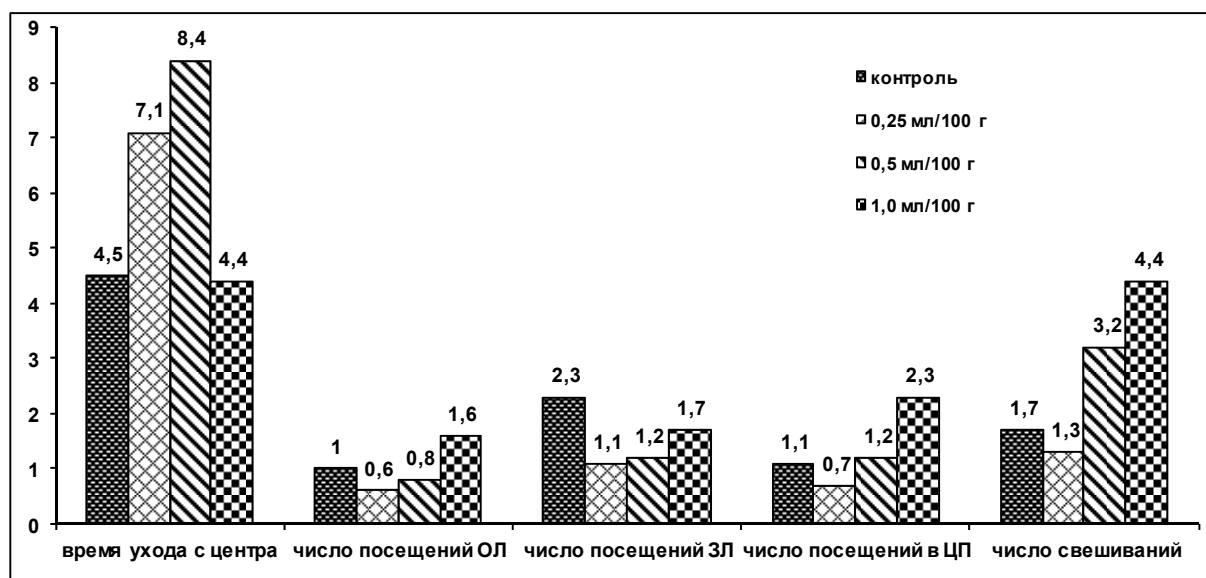


Рис. 2. Влияние «Адаптофита-15» на показатели ориентировочно-исследовательской реакции белых крыс в тесте КПЛ.

Таблица 1

Влияние «Адаптофита-15» на поведенческие реакции крыс в тесте Условная реакция пассивного избегания

Показатели		Контрольная группа	Опытная группа («Адаптофит-15», мл/100 г)		
			0,25	0,5	1,0
Время нахождения в светлом отсеке, с		10,8 ± 2,19	26,7 ± 3,98*	29,0 ± 4,75*	35,3 ± 3,70*
Кол-во крыс, не зашедших в темный отсек (%)	через 1 сут.	50	85,7	100	100
	через 3 сут.	25	85,7	100	100
	через 7 сут.	0	42,8	75	83,3

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с животными контрольной группы при $p \leq 0,05$.

число свешиваний, время нахождения в темном и светлом отсеках или рукавах крестообразного приподнятого лабиринта, а также количество животных зашедших в темный отсек после обучения. Статистическую обработку осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента. Полученные данные приведены в таблице 1 и рисунках 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных, представленных на рисунке 1, курсовое введение «Адаптофита-15» в объеме 2,5 мл/кг не оказывало существенного влияния на поведенческую активность белых крыс в тесте «открытое поле», тогда как на фоне его введения объемах 5,0 и 10,0 мл/кг отмечали повышение горизонтальной активности соответственно в 1,7 и 2,6 раза, вертикальной активности — в 1,7 и 1,8 раза, числа заглядываний в норки — в 4,4 и 10,0 раз по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы. При этом у животных указанных групп частота дефекаций снижалась в 2,0 и 1,6 раз соответственно.

При исследовании поведенческих реакций животных в крестообразном приподнятом лабиринте установлено, что применение испытуемого средства в объеме 2,5 мл/кг не оказывает существенного влияния на изучаемые показатели, тогда как под влиянием «Адаптофита-15» в объемах 5,0 и 10,0 мл/кг отмечалось повышение ориентировочно-исследовательской активности животных, о чем свидетельствует увеличение числа свешиваний соответственно в 2,3 и 3,5 раза, количества вертикальных стоек — в 1,3 и 1,5 раза по сравнению с аналогичными данными крыс контрольной группы (рис. 2а, б). Также у крыс указанных групп увеличивалось количество выходов в открытые рукава лабиринта (1,4 и 2 раза) и времени пребывания в них (в 3 и 3,4 раза соответственно), а время, проведенное в закрытых рукавах, уменьшалось соответственно в 1,3 и 1,4 раза по сравнению с показателями в контроле. Наряду с этим у животных, получавших испытуемое средство, снижалось количество болюсов и мочеиспусканий в 1,3 и 1,7 раза соответственно, что свидетельствует об уменьшении выраженности состояния тревожности.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, «Адаптофит-15» оказывает выраженное ноотропное действие, повышая когнитивные способности

белых крыс. При этом выявлен дозозависимый эффект: его ноотропная активность увеличивается с повышением объема вводимого средства. В частности, установлено, что у животных опытных групп образование, фиксация и воспроизведение условного рефлекса оборонительного типа в контрольной группе через 1 сутки было обнаружено у 50 % животных, через 3 суток — только у 25 %, а через 7 суток у всех животных отсутствовал приобретенный навык избегания. У крыс, получавших «Адаптофит-15» в объемах 0,5 и 1,0 мл/100 г, условный рефлекс пассивного избегания сохранялся на 3-е сутки у 100 % животных, а на 7-е сутки отсутствовал только у 25 и 18 % животных соответственно, что свидетельствует о более выраженной сохранности памятного следа под влиянием испытуемого средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что курсовое введение «Адаптофита-15» сопровождается ускорением адаптации животных к новым незнакомым условиям. В частности с использованием общепринятых психофармакологических тестов выявлено, у крыс, получавших испытуемое средство, существенно возрастает ориентировочно-исследовательская активность, а уровень тревожности снижается, что указывает на выраженные нейротропные, анксиолитические свойства «Адаптофита-15» [3]. Кроме того, выявлена ноотропная активность, о чем свидетельствует существенное увеличение периода сохранности памятного следа. Выявленные нейротропные свойства «Адаптофита-15», очевидно связаны с содержащимися в его составе эфирными маслами, флавоноидами, терпеноидами, витаминов, в частности — тиамина, а также ГАМК [1]. Полученные данные аргументируют целесообразность применения комплексного адаптогенного средства «Адаптофит-15» для профилактики синдрома повышенной утомляемости, ведущими симптомами которого является повышенная тревожность и состояние депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. — М.: Наука, 2011. — 358 с.

2. Калуев А.В. Нейротропные эффекты бензилпенициллина в экспериментальных моделях стресса у крыс: дисс. ... канд. биол. наук. — Киев, 2002. — 150 с.
3. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. — М., 1993. — 345 с.
4. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения // Естественные науки. — 2009. — № 2. — С. 140 — 152.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005. — 828 с.
6. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанта // Обз. клин, фармакол. и лекарственной терапии. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 50 — 81.
7. Шабанов П.Д. Концепция адаптогенов: истоки, современное состояние, перспективы. Акт. Речь на 2-х Лазаревских чтениях. — СПб.: ВМедА, 2002. — 72 с.
8. Шантанова Л.Н., Дашиев Д.Б., Раднаева Д.Б., Петрова Т.Г. Адаптогены в тибетской медицине // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 3. — С. 175.

Сведения об авторах

Балдандоржиева Мария Васильевна — аспирант лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д. 6; тел.: 43-37-13; e-mail: bmv26-07@mail.ru)

Гуляев Сергей Миронович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д. 6; тел.: 43-37-13; e-mail: s-gulyaev@inbox.ru)

Шантанова Лариса Николаевна — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией безопасности биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, д. 6; тел.: 43-37-13; e-mail: shantanova@mail.ru)

Маланов Ким Жапович — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения Медицинского факультета Бурятского государственного Университета (670047, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, д. 36а)

В.Г. Банзаракшеев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНОГО СРЕДСТВА
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГБОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

В экспериментах на крысах установлена противовоспалительная и иммуномодулирующая активность комплексного растительного средства, составленного по прописям рецептуры тибетской медицины. Фитосредство обладает выраженной антиэкссудативной активностью, снижает выраженность альтеративных процессов в тканях и практически не влияет на пролиферативную стадию воспалительного процесса. Кроме того, фитосредство способно ослаблять супрессивное действие азатиоприна на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Ключевые слова: фитосредство, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE COMPLEX REMEDY OF PLANT ORIGIN

V.G. Banzaraksheyev

Buryat State University, Ulan-Ude

A complex plant remedy developed on the base of the Tibetan recipes was shown to possess anti-inflammatory and immunomodulating activities in experiments on rats. Phytoremedy was also shown to possess an anti-exudative activity, to decrease the expression of alteration processes in tissues and almost not to influence on the proliferative stage of inflammation. Besides, phytoremedy are capable to decrease suppressive effect of azatioprin on indices of cellular and humoral chains of immune response.

Key words: phytoremedy, anti-inflammatory and immunomodulating properties

В традиционных медицинских системах ряда стран Восточной Азии, в том числе и Тибета, заболевание рассматривается с позиций нарушения деятельности всего организма в целом, поэтому терапия преследует цель регуляции структурной и функциональной организации организма как единого целого [6]. Такое положение обосновывает использование в фармакотерапии различных заболеваний многокомпонентных растительных сборов.

Комплексные растительные средства, благодаря сложному, сбалансированному химическому составу и рациональному сочетанию биологически активных веществ, обеспечивают не только их поливалентный эффект и максимальную биологическую доступность, но и комплексное воздействие на организм с фармакологической коррекцией различных функциональных систем. Кроме того, при применении растений в сборах проявляется синергизм, позволяющий усилить полезные свойства ингредиентов, входящих в их состав [1]. Эти свойства обуславливают у фитопрепаратов более мягкое действие, высокую эффективность, хорошую переносимость и отсутствие побочных реакций при длительном применении.

Из публикаций известны сведения о ряде экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению фармакологической активности и фармакотерапевтической эффективности многокомпонентных растительных сборов тибетской медицины [4, 12]. В связи с вышеизложенным, определенный интерес представляет изучение фитосбора, разработанного на основе оригинальной рецептуры, описанной в первоисточнике тибетской медицины трактате «Чжуд-ши» [9].

Цель настоящего исследования — экспериментальная оценка противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств комплексного средства растительного происхождения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом изучения явилось комплексное растительное средство, составленное на основе рецептурных прописей тибетской медицины «Чжуд-ши» (2001) с идентификацией лекарственного сырья по «Атласу тибетской медицины» (1994) и «Энциклопедическому словарю монгольской медицины» (1988). В состав указанного сбора входят: цветки *Calendula officinalis* L., плоды *Crataegus sanguinea* Pall., корни *Scutellaria baicalensis* Georgi, семена *Myristica fragrans* Houtt., плоды *Malus baccata* (L.) Borkh., корни *Valeriana officinalis* L., корневища *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., цветки и плоды *Rosa sp.*, слоевище *Cetraria islandica* (L.) Ach. и др.

Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar с исходной массой 170–190 г. и мышам-самках линии СВА с исходной массой 18–20 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Изучаемое средство вводили лабораторным животным внутривенно в форме отвара в объеме 1 мл/100 г массы 1 раз в сутки на протяжении всего срока эксперимента. По аналогичной схеме

в качестве препарата сравнения использовали каллефлон, который вводили крысам в дозе 100 мг/кг, контрольная группа животных получала эквивалентное количество дистиллированной воды.

Противовоспалительные свойства фитосредства оценивали по антиэкссудативной активности на модели асептического воспаления задней конечности крыс по онкометрической разнице выраженности отека между здоровой и отежной лапками. Оценку влияния средства на образование фиброзно-грануляционной ткани осуществляли путем имплантирования ватных шариков крысам под кожу в область спины и взвешиванием образовавшихся гранул в сыром и высушенном состоянии. Для оценки влияния фитосредства на процессы альтерации воспалительный процесс моделировали путем подкожного введения крысам в область спины флогогена (9% раствор уксусной кислоты) и планиметрическим измерением площади некротизированной ткани [7].

Состояние клеточного звена иммунного ответа исследовали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на фоне азатиопринового иммунодефицита [4]. Мышей сенсibilизировали 0,1% взвесью эритроцитов барана. Для тестирования реакции на 5-е сутки под подошвенный апоневроз задней лапки вводили разрешающую дозу антигена, а в контрлатеральную лапку — физиологический раствор. Спустя 24 часа оценивали индекс реакции (ИР) ГЗТ по формуле:

$$\text{ИР} = P_0 - P_k / P_k \times 100 \%,$$

где P_0 — масса опытной лапки; P_k — масса контрольной лапки. Гуморальное звено иммунного ответа оценивали по числу антителообразующих клеток (АОК) [11]. Мышей иммунизировали эритроцитами барана и на 5-е сутки во взвеси из суспензии лимфоидных клеток, эритроцитов барана и комплемента производили подсчет зон гемолиза. Реакцию характеризовали количеством АОК на 1 селезенку = $n \times A \times B \times C / V$, где n — число зон гемолиза; A — доля лимфоидных клеток в смеси

лимфоциты:эритроциты барана:комплемент, B — объем суспензии; C — степень разведения лимфоцитов; V — объем смеси в камере; и числом АОК на 10^6 спленоцитов = абсолютное число АОК на селезенку / количество клеток на селезенку.

Полученные данные статистически обработаны общепринятыми методами, достоверность результатов оценивали с применением t-критерия Стьюдента [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований по оценке фармакологических свойств изучаемого фитосредства установлено, что оно обладает выраженным противовоспалительным действием. Так, на модели острого асептического воспаления задней конечности крыс с использованием флогогенного агента установлена его выраженная антиэкссудативная активность (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, испытуемое средство достоверно угнетало развитие формалинового отека на 53 % по сравнению с данными в контроле, и превосходило таковое у препарата сравнения.

В следующей серии опытов для изучения влияния фитосбора на процессы альтерации в очаге воспаления первое введение изучаемого средства осуществлялось за 1 час до введения уксусной кислоты, а затем ежедневно 1 раз в сутки в течение всего срока эксперимента (табл. 2).

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, фитосредство оказывало выраженное антиальтеративное действие, о чем свидетельствовало уменьшение степени деструкции ткани под воздействием флогогенного агента и активация регенераторных процессов в очаге воспаления. Так, на 7-е и 14-е сутки у крыс, получавших средство, площадь некроза уменьшалась на 36 и 41 % соответственно по сравнению с показателями контрольной группы. При этом наиболее выраженный противовоспалительный эффект фитосредства проявлялся на 21-е и 25-е сутки эксперимента,

Таблица 1
Влияние комплексного фитосредства на экссудативную фазу воспаления при формалиновом отеке у крыс

Группы животных	Объем вытесненной жидкости, мл	% угнетения отека
Контрольная ($n = 10$)	$0,60 \pm 0,05$	—
Фитосредство ($n = 10$)	$0,28 \pm 0,03^*$	53
Каллефлон ($n = 10$)	$0,45 \pm 0,04^*$	25

Примечание: * — здесь и далее разность достоверна по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 2
Влияние комплексного фитосредства на альтеративную фазу воспалительного процесса у крыс

Группы животных	Площадь альтерации, см ²			
	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки	25-е сутки
Контроль ($n = 10$)	$4,64 \pm 0,41$	$3,72 \pm 0,36$	$2,34 \pm 0,22$	$1,89 \pm 0,16$
Фитосбор ($n = 10$)	$2,98 \pm 0,27^*$	$2,22 \pm 0,15^*$	$1,30 \pm 0,14^*$	$1,06 \pm 0,11^*$
Каллефлон ($n = 10$)	$2,09 \pm 0,14^*$	$2,34 \pm 0,16^*$	$1,09 \pm 0,14^*$	$1,00 \pm 0,09^*$

Таблица 3

Влияние комплексного фитосредства на пролиферативную фазу воспаления у крыс

Группы животных	Масса влажных гранул, мг	Масса сухих гранул, мг
Контроль (n = 10)	253,5 ± 20,6	49,4 ± 2,5
Фитосредство (n = 10)	319,0 ± 30,6	52,6 ± 4,5
Калефлон (n = 10)	232,5 ± 17,0	43,1 ± 2,0

Таблица 4

Влияние комплексного фитосредства на реакцию ГЗТ у мышей на фоне азатиоприновой иммуносупрессии

Группы животных	Индекс реакции ГЗТ, %
Интактная (n = 10)	21,49 ± 1,64
Контрольная (n = 10)	14,21 ± 0,91
Опытная (n = 10)	22,02 ± 1,50*

Таблица 5

Влияние комплексного фитосредства на антителогенез у мышей на фоне азатиоприновой иммуносупрессии

Группы животных	Абсолютное число АОК на селезенку	Число АОК на 10 ⁶ спленоцитов
Интактная (n = 10)	97559,1 ± 7256,2	751,7 ± 55,7
Контрольная (n = 10)	42947,5 ± 2852,9	323,2 ± 30,4
Опытная (n = 10)	81258,2 ± 3475,3*	466,22 ± 35,8*

когда площадь язвенного повреждения в опытной группе животных была на 45 и 44 % меньше, чем в контроле.

При изучении влияния растительного средства на образование грануляционно-фиброзной ткани в очаге воспаления установлено следующее (табл. 3).

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что у животных опытной группы масса сухих гранул была больше на 6 % по сравнению с контрольной группой крыс. Учитывая, что средняя масса влажных гранул у крыс, получавших фитосредство, несколько превышала массу влажных гранул в контроле и у калефлона, то соответственно в опытной группе масса сухих гранул незначительно превышала данные показатели у крыс контрольной группы и препарата сравнения. Обнаруженные изменения свидетельствуют, что испытуемое средство практически не оказывает стимулирующего влияния на процессы пролиферации в очаге воспаления.

На основании полученных результатов о выраженной противовоспалительной активности фитосредства, а также учитывая тесную взаимосвязь процесса воспаления и иммунологической реактивности представлял особый интерес в изучении влияния фитосбора на основные звенья иммунного ответа.

Так, при изучении клеточного звена иммунитета в контрольной группе мышей азатиоприновая иммунодепрессия сопровождалась угнетением реакции ГЗТ на 33,87 % по сравнению с таковыми в интактной группе животных (табл. 4).

Одновременно с этим, при использовании испытуемого растительного средства на фоне вышеописанной иммуносупрессии у мышей, получа-

вших фитосбор, наблюдалось повышение индекса реакции ГЗТ на 54 % относительно контрольной группы лабораторных животных.

При анализе полученных данных по изучению влияния комплексного фитосредства на гуморальное звено иммунного ответа следует, что введение азатиоприна животным вызывало снижение как абсолютного, так и относительного числа АОК на 57 % по сравнению с данными в интактной группе (табл. 5).

Как следует из приведенных данных таблицы 5, введение мышам изучаемого растительного средства на фоне иммунодепрессии сопровождалось увеличением количества АОК как в абсолютных значениях, так и при пересчете на 10⁶ спленоцитов в 1,8 и 1,4 раза соответственно по сравнению с данными у животных контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение фармакологической активности комплексного фитосредства свидетельствует, что оно обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Противовоспалительный эффект характеризуется выраженной антиэкссудативной активностью, о чем свидетельствует значительное уменьшение степени экссудативных процессов на модели формалинового отека. Кроме этого установлено, что исследуемое средство оказывает протекторное действие, препятствуя развитию и уменьшению площади некротизированной ткани при альтерации флогогеном, тем самым ускоряя регенерацию поврежденной ткани и практически не оказывает влияния на пролиферативную фазу воспаления.

Стимуляция клеточного звена иммунитета с повышением индекса реакции ГЗТ и гуморального звена иммунного ответа с увеличением количества АОК при азатиоприновой иммуносупрессии указывает на иммуномодулирующую активность изучаемого фитосбора.

По всей видимости, выявленная фармакологическая активность многокомпонентного растительного средства обусловлена комплексом взаимодополняющих и взаимостабилизирующих компонентов, таких как флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества, эфирные масла, слизистые вещества и смолы [2, 3, 10]. Можно предположить, что гармоничное сочетание в фитосборе целого комплекса биологически активных веществ, эволюционно сложившихся как защитные системы, способствует благотворному их влиянию на все системы и функции организма, в том числе и в реализации противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств.

Успешное сочетание в растительном сборе данных фармакологических свойств позволяет аргументировать его применение, как с противовоспалительной, так и с иммуномодулирующей целью при воспалительных процессах различной этиологии, иммунодефицитных состояниях и для повышения общей сопротивляемости организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Кудрин А.Н. Лекарствоведение в тибетской медицине. — Новосибирск, 1989. — 189 с.
2. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения. — М., 2002. — 216 с.
3. Лазарев Д.Н., Плечев В.В., Моругова Т.В., Самигуллина Л.И. Растения, стимулирующие иммунитет. — Уфа, 2005. — 96 с.
4. Методические рекомендации по оценке иммунотоксических свойств фармакологических средств. — М., 1992. — 39 с.
5. Намсараева Г.Т., Николаев С.М. Фитотерапия начальных форм хронической недостаточности мозгового кровообращения. — Улан-Удэ, 2003. — 176 с.
6. Николаев С.М. Перспективы фармакологического исследования лекарственных препаратов тибетской медицины // Матер. пленума Сиб. объединения фармакологов, посвященного 100-летию кафедры фармакологии Томского мед. института. — Томск, 1991. — С. 40 — 44.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 832 с.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2001. — 256 с.
9. Чжуд-ши: канон тибетской медицины / пер. с тибетского, предисловие, примечания, указатели Д.Б. Дашиева. — М., 2001. — 766 с.
10. Brasseur T. Medicaments renfermant des flavonjids // J. Pharm. Belg. — 1989. — Vol. 44. — N 6. — P. 403 — 410.
11. Cunningham A.J. A method of increased sensitivity for detecting single antibodyforming cells // Nature. — 1965. — Vol. 207, N 5. — P. 1106 — 1107.
12. Stampfli S., Bommeli C., Schwabli H. The antioxidative and anti-inflammatory properties of Padma 28 // Reprint from Schweiz. Zschr. Ganzheits Med. — 2001. — Vol. 13. — P. 242 — 245.

Сведения об авторе

Банзаракшеев Виталий Гамбалович — к.м.н., старший преподаватель кафедры общей патологии человека медицинского факультета Бурятского государственного университета (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел.: 8 (3012) 28-39-26; e-mail: gambalovi4@mail.ru)

В.Г. Банзаракшеев

К МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА

ГБОУ ВПО Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

Объект исследования — комплексное растительное средство, полученное по прописям рецептурных источников тибетской медицины. Курсовое профилактическое введение фитосредства снижает образование продуктов перекисаации и повышает антиокислительный потенциал. Одним из механизмов, лежащих в основе гиполлипидемического действия фитосредства является ингибирование процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: фитосредство, перекисное окисление липидов, антиоксиданты

TO THE MECHANISMS OF EFFECT OF NEW COMPLEX PLANT REMEDY

V.G. Banzaraksheyev

Buryat State University, Ulan-Ude

The object of study — complex plant remedy has been developed on the basis of Tibetan medicine recipes. Course preventive introduction of the phytoremedy decreases the formation of products of peroxidation and increases antioxidant capacity. One of the mechanisms underlying hypolipidemic action of phytoremedy is the inhibition of the processes of lipid peroxidation.

Key words: phytoremedy, lipid peroxidation, antioxidants

Применение растений с лечебной целью уходит своими корнями в глубокую древность и на сегодняшний день продолжает оставаться одним из перспективных источников получения новых биологически активных соединений. Несмотря на достижения современной биотехнологии получения синтетических лекарственных препаратов, доля медикаментов растительного происхождения достигает 50 %, а фармакологическая активность исследована только у 15 % растений, растущих на Земле [15].

В связи с этим, важна проблема поиска и разработки новых лекарственных средств растительного происхождения, которые имеют неоспоримые преимущества перед их синтетическими аналогами. Это малая токсичность, возможность длительного применения без побочных проявлений, максимальная доступность, обусловленные биологическим сродством растений к тканям организма и их естественным включением в его метаболизм [13].

В этом плане особый интерес вызывают многокомпонентные средства тибетской медицины, высокая эффективность которых обусловлена широким спектром биологически активных веществ в исходных видах растительного сырья, находящихся в оптимальных сочетаниях и обеспечивающих благотворное влияние на все системы и функции организма [8].

Объектом нашего исследования явилось многокомпонентное фитосредство, полученное по прописям оригинальной рецептуры, описанной в первоисточнике тибетской медицины трактате «Чжуд-ши» [14]. В состав средства входят цветки *Calendula officinalis* L., плоды *Crataegus sanguinea* Pall., корни *Scutellaria baicalensis* Georgi, плоды *Malus baccata* (L.) Borkh., семена *Lactuca sativa* L., кор-

невища *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., цветки и плоды *Rosa* sp., слоевище *Cetraria islandica* (L.) Ach. и др.

Ранее нами была изучена фармакотерапевтическая эффективность указанного фитосредства при нарушениях липидного обмена, вызванных в остром эксперименте у крыс линии Wistar такими индукторами, как Tween-80, 40 % этанол, суспензия гидрокортизона ацетата и адреналина гидрохлорид [2]. В работе показано, что превентивное введение фитосредства снижает в крови животных уровень триацилглицеридов, холестерина атерогенных липопротеинов низкой плотности, нормализует индекс атерогенности и повышает содержание холестерина антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности. Помимо этого, в условиях хронического эксперимента на модели дислипидемии, индуцированной назначением атерогенной диеты, средство наряду с нормализацией лабораторных показателей липидограммы препятствует накоплению липидов в печени и предупреждает развитие в ней жировой дистрофии.

Цель настоящего исследования — определение механизмов гиполлипидемического действия комплексного растительного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения возможных механизмов гиполлипидемического действия многокомпонентного фитосредства были исследованы особенности его влияния на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показатели антиоксидантной защиты (АОЗ) организма при индуцированных дислипидемиях.

Эксперименты выполнены на крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой 170 — 190 г. Животных содержали в стандартных условиях ви-

вария при одинаковом уходе и питании, световом и температурном режиме, со свободным доступом к воде. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Дислипотеинемии индуцированы однократным внутрибрюшинным введением детергента Tween-80 в дозе 250 мг/кг и путем назначения атерогенной диеты в течение 12 недель крысам контрольной и опытной групп [9].

Испытуемое растительное средство в форме отвара вводили ежедневно внутривентриально в объеме 10 мл/кг на протяжении всего срока эксперимента. Контрольная группа животных получала дистиллированную воду в эквивалентных количествах по аналогичной схеме.

Для установления влияния испытуемого фитосредства на интенсивность свободнорадикальных процессов определяли содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови и гомогенатах печени и миокарда и показатель активности АОЗ. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови определяли путем экстрагирования ДК смесью гептан-изопропанол в соотношении 1:1 и последующим измерением оптической плотности при длине волны 233 нм [3]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли методом, в основе которого лежит свойство МДА реагировать с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Измерение концентрации ТБК-активных продуктов в образцах проб осуществляли при длине волны 532 нм по степени образования окрашенного комплекса с ТБК [11]. Активность каталазы в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [5]. Наряду с этим изучали влияние многокомпонентного фитосбора на свободнорадикальное окисление

фосфолипидов в мембранных структурах печени и миокарда. Для этих целей печень и сердце после мгновенной декапитации крыс перфузировали охлажденным изотоническим раствором калия хлорида. Затем для оценки изменения антиоксидантного потенциала нативных тканей рассчитывали продолжительность лаг-фазы (индукционного периода) свободнорадикальных процессов. Гомогенаты печени и сердца инкубировали в аэробных условиях в присутствии 0,5 мМ аскорбата без дотации Fe^{2+} . После инкубации в пробах гомогенатов выявляли содержание вторичных продуктов ПОЛ по накоплению МДА вышеуказанной реакцией с ТБК в течение 80 минут через каждые 20 минут [4].

Полученные данные статистически обработаны общепринятыми методами, достоверность результатов оценивали с применением t-критерия Стьюдента [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований установлено, что в условиях острого эксперимента при дислипотеинемии, индуцированной детергентом Tween-80, наряду с гиперлипидемией отмечалось угнетение АОЗ и активация прооксидантного звена окислительного гомеостаза (табл. 1).

Из приведенных результатов таблицы 1 видно, что у животных контрольной и опытной групп при твиновой дислипотеинемии наблюдалось повышение в сыворотке крови уровня первичных и вторичных продуктов перекисаации — ДК на 17 % и МДА на 75 %, а также снижение активности каталазы сыворотки крови до 54 %. В то же время в условиях хронического эксперимента при назначении лабораторным животным атерогенной диеты отмечалось значительное увеличение содержания метаболитов-оксидантов в сыворотке крови крыс. Так, уровень МДА и ДК в сыворотке крови возрос в 2 раза и на 67 % соответственно по сравнению

Таблица 1
Влияние комплексного фитосредства на показатели ПОЛ и АОЗ при твиновой дислипотеинемии у крыс ($M \pm m$)

Группы животных	МДА, мкМ/мл мин	ДК, ед. ОП	Каталаза, мКат/мл
Интakтная ($n = 10$)	$3,32 \pm 0,17$	$5,90 \pm 0,45$	$0,58 \pm 0,03$
Контрольная ($n = 10$)	$5,83 \pm 0,16$	$6,91 \pm 0,56$	$0,27 \pm 0,01$
Опытная ($n = 10$)	$3,50 \pm 0,10^*$	$5,00 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,01^*$

Примечание: * — разность достоверна по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

Таблица 2
Антиоксидантная активность комплексного фитосредства при атерогенной дислипотеинемии у крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных		
	Интakтная ($n = 10$)	Контрольная ($n = 10$)	Опытная ($n = 10$)
МДА, мкМ/мл мин	$3,00 \pm 0,12$	$6,17 \pm 0,22$	$4,10 \pm 0,10^*$
ДК, ед.	$4,11 \pm 0,23$	$6,87 \pm 0,34$	$3,59 \pm 0,16^*$
Каталаза, мКат/л	$0,41 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,03^*$

с данными интактной группы животных, а активность каталазы снижалась на 54 % (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, дислиппротеинемия приводила к изменениям окислительного гомеостаза, свидетельствующим о резкой активации свободнорадикальных реакций с дисбалансом между скоростью перекисления и угнетения активности антиокислительной системы организма животных в условиях атерогенно-индуцированной дислиппротеинемии.

Вместе с тем, профилактическое курсовое введение фитосбора на фоне дислиппротеинемий сопровождалось менее выраженными сдвигами показателей перекисаации и параметров АОЗ. Так, при твиновой дислиппротеинемии под влиянием растительного средства содержание МДА и ДК в сыворотке крови крыс снижалось по сравнению с контролем на 40 и 28 % соответственно. При этом на фоне введения изучаемого средства активность каталазы повышалась по сравнению с соответствующими данными у животных контрольной группы на 52 %. Курсовое введение средства крысам с дислиппротеинемией, вызванной атерогенной диетой, сопровождалось снижением уровней МДА и ДК на 34 и 48 % соответственно, а активность каталазы сыворотки крови возрастала на 73 % по сравнению с показателями в контроле.

Полученные данные позволяют предположить, что комплексное растительное средство обладает антиокислительными свойствами, заключающимися в ингибировании интенсивности свободнорадикальных реакций, уменьшении содержания токсических метаболитов-оксидантов и повышении антиокислительного потенциала организма.

Известно, что накопление свободных радикалов повреждает клеточные мембраны и снижает активность ферментных систем, приводя к нарушению энергообмена прежде всего тканей с высокими энергетическими затратами — в сердце, печени, мышцах [7]. Отсюда, при изучении процессов ПОЛ в условиях длительной гиперлипидемии, вызванной атерогенной диетой, установлено следующее (табл. 3).

Данные таблицы 3 по изучению влияния фитосредства на изменения антиокислительного потенциала и интенсивность свободнорадикальных процессов в мембранных структурах нативных тканей свидетельствует, что изучаемый фитосбор в печени опытной группы крыс тормозил процесс накопления МДА, а в сердечной мышце практически полностью подавлял образование ТБК-активных продуктов.

Таким образом, выполненные исследования показали, что профилактическое курсовое назначение комплексного растительного средства препятствует избыточному накоплению продуктов перекисления в условиях экспериментальных дислиппротеинемий, достоверно снижая концентрацию ДК и ТБК-активных продуктов в сыворотке крови крыс. Результаты оценки влияния испытуемого фитосредства на интенсивность свободнорадикальных процессов в мембранных структурах нативных тканей по изменению антиокислительного потенциала также свидетельствуют об угнетении свободнорадикального окисления липидов. Наряду с этим, изучаемое средство благоприятно воздействует на АОЗ организма, сопровождаясь повышением активности каталазы в сыворотке крови.

По всей видимости, выявленная антиоксидантная активность растительного средства обусловлена высоким содержанием в фитосборе прежде всего полифенольных соединений, витаминов и каротиноидов. Данные биологически активные вещества, как защитные системы, предотвращают излишнее накопление свободнорадикальных соединений и обеспечивают высокую степень инактивации метаболитов-оксидантов в организме животных при индуцированных дислиппротеинемиях [1, 4, 6, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно полагать, что ингибирование процессов ПОЛ является одним из молекулярно-клеточных механизмов фармакологической активности испытуемого средства. Антиоксидантное действие связано как

Таблица 3
Влияние комплексного фитосредства на накопление МДА в печени и сердце крыс

Группы животных (время окисления, мин)	МДА, Δ_{532} (печень)	МДА, Δ_{532} (сердце)
Контрольная (n = 10)		
20	0,15	0
40	0,33	0,15
60	0,50	0,19
80	0,53	0,22
Опытная (n = 10)		
20	0,03	0
40	0,10	0,01
60	0,21	0,03
80	0,30	0,03

с прямым радикалперехватывающим действием фенольных соединений, входящих в состав сбора, так и опосредованным, связанным с активацией эндогенной АОЗ организма [1, 4]. Это подтверждается снижением под действием фитосредства концентрации продуктов пероксидации — МДА и ДК в условиях гиперлипидемии. Вместе с тем возрастание активности каталазы крови под влиянием фитосредства свидетельствует о повышении мощности эндогенной АОЗ организма, обеспечивающей компенсацию эндогенных резервов антиоксидантов и инактивацию прооксидантного звена окислительного гомеостаза [6, 7].

Наряду с установленной антиоксидантной активностью средства, курсовая превентивная фармакотерапия гиперлипидемий, индуцированных Tween-80 и атерогенной диетой, показала его выраженное гиполлипидемическое действие [2]. Можно предположить, что основой гиполлипидемического эффекта комплексного фитосредства является снижение интенсивности ПОЛ и стимуляция антиоксидантной активности, которые обусловлены содержанием фенольных соединений, выступающих в роли «тушителей» свободных радикалов и витаминов, как регуляторов катаболизма липидов [4, 13].

Полученные результаты экспериментальных исследований аргументируют целесообразность дальнейшего клинического изучения данного многокомпонентного фитосредства тибетской медицины с рекомендацией его включения в комплексную фармакотерапию нарушений липидного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азам Н., Горошко О.А., Пахомова В.П. Антиоксидантная активность лекарственных субстанций и биологически активных веществ // Традиционная медицина. — 2009. — № 1. — С. 35—38.
2. Банзаракшеев В.Г., Ажунова Т.А. Фармакотерапевтическая эффективность комплексного растительного средства при экспериментальных дислипидотеинемиях. — Улан-Удэ, 2011. — 132 с.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания

гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабор. дело. — 1983. — № 3. — С. 33—35.

4. Коновалова Г.Г., Лисина М.О., Тихазе А.К., Ланкин В.З. Комплекс витаминов-антиоксидантов эффективно подавляет СРО фосфолипидов в ЛПНП плазмы крови и мембранных структурах печени и миокарда // Бюлл. exper. биол. и мед. — 2003. — № 2. — С. 166—169.
5. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Методы определения активности каталазы // Лабор. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—19.
6. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra // Кардиология. — 2004. — № 2. — С. 72—81.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Бондарь И.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. — Новосибирск, 2008. — 284 с.
8. Николаев С.М. Многокомпонентные лекарственные средства традиционной медицины как регулирующие фармакологические системы // Байкальские чтения-3. — СПб., 2008. — С. 140—142.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — 832 с.
10. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2001. — 256 с.
11. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лабор. дело. — 1981. — № 4. — С. 209—211.
12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). — М., 2009. — 896 с.
13. Фитотерапия с основами клинической фармакологии. — М., 1999. — 192 с.
14. Чжуд-ши: канон тибетской медицины / пер. с тибетского, предисловие, примечания, указатели Д.Б. Дашиева. — М., 2001. — 766 с.
15. Brhun J.C. The use of natural products in modern medicines // Acta Pharm. Nord. — 1989. — № 1. — P. 117—130.

Сведения об авторе

Банзаракшеев Виталий Гамбалович — к.м.н., старший преподаватель кафедры общей патологии человека медицинского факультета Бурятского государственного университета (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел.: 8 (3012) 28-39-26; e-mail: gambalovi4@mail.ru)

Э.Т. Батоцыренова, Л.Н. Шантанова, О.-Д.Д. Цыренжапова

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУХОГО ЭКСТРАКТА АСТРАГАЛА ПЕРЕПОНЧАТОГО

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

В экспериментах на белых крысах изучено влияние сухого экстракта астрагала перепончатого на устойчивость к гемической, гистотоксической и гиперкапнической гипоксии. Установлено, что курсовое введение испытуемого средства в дозе 50 мг/кг повышает устойчивость крыс к гипоксиям различного генеза.

Ключевые слова: астрагал перепончатый, гипоксические состояния

THE ANTIHYPOXIC PROPERTIES OF THE DRY EXTRACT OF *ASTRAGALUS MEMBRANACEUS* (FISH.) BUNGE

E.T. Batotsyrenova, L.N. Shantanova

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

In the present study the influence of dry extract derived from *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge on the stability to the hemic, histotoxic and hypercapnic hypoxies at rats was investigated. It was established that the course administration of the remedy under study in the doses of 50 mg/kg of the weight increased the stability at the experimental animals in hypoxies of different genesis.

Key words: *astragalus membranaceus*, hypoxu

Социально-медицинская значимость проблемы адаптации человека к окружающей среде в наше время значительно возрастает в связи с резким ухудшением экологической обстановки, хронизацией многих соматических заболеваний, зачастую ведущих к гипоксии организма. Имеются сведения, что применение медикаментозных средств, обладающих антигипоксическими свойствами способствует повышению резистентности клеток жизненно важных органов к гипоксии, снижая число развитий постгипоксических энцефалопатий и сердечно-сосудистой недостаточности [1, 2, 4]. Одним из путей решения проблемы адаптации человека к неблагоприятным факторам окружающей среды является применение фармакологических средств — адаптогенов, повышающих неспецифическую резистентность организма к экстремальным воздействиям.

В традиционной медицине Китая, Тибета и Монголии широкое использование имеет астрагал перепончатый (*Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge) — многолетнее травянистое растение семейства Fabaceae. Наличие широкого спектра ценных фармакологических свойств, большое количество биологически активных веществ, относящихся к различным классам химических соединений, достаточной сырьевой базы аргументируют целесообразность исследования астрагала перепончатого и разработки на его основе новых эффективных лекарственных средств. В этой связи нами разработан способ получения сухого экстракта из корней *A. membranaceus*, включающий двукратную экстракцию 60 % этанолом с ультразвуковой обработкой, концентрирование и вакуумную сушку.

Целью исследования явилось изучение влияния сухого экстракта *Astragalus membranaceus*

(Fish.) Bunge на устойчивость животных к гипоксии различного генеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar массой 180 — 200 г обоего пола с соблюдением международных правил и норм обращения с лабораторными животными [5]. Модель гемической гипоксии воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения нитрита натрия в дозе DL_{50} (70 мг/кг); гистотоксической гипоксии — однократным введением нитропруссиды натрия в дозе DL_{100} (20 мг/кг); нормобарической гипоксии с гиперкапнией — помещением крыс в герметичные емкости объемом 1 л [3]. Животным опытных групп водный раствор экстракта астрагала вводили интрагастрально в дозах 50, 100 и 150 мг/кг 1 раз в сутки в течение 7 дней за 30 мин до кормления. Крысам контрольной группы вводили дистиллированную воду в аналогичном режиме. Для оценки устойчивости животных к гипоксии регистрировали латентный период, резервное время жизни и количество выживших животных. Общая продолжительность наблюдения за животными составила две недели; в первые сутки после введения нитрита натрия крысы находились под непрерывным наблюдением. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Полученные результаты представлены в таблицах 1 — 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что экстракт астрагала перепончатого обладает выраженным антигипоксическими свойствами, повышая выживаемость животных

при гипоксиях различного генеза. Как следует из данных, представленных в таблице 1, при гемической гипоксии курсовое введение испытуемого средства в дозе 50 мг/кг сопровождалось 100 % выживаемостью животных при 50 % гибели в контроле; а при введении его в дозах 100 и 150 мг/кг количество выживших крыс составило 83 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Наряду с этим, у животных указанных групп удлинялся латентный и резервный периоды жизни на 26 и 28 %, 30 и 20 % соответственно.

При гистотоксической гипоксии (табл. 2) у крыс, получавших исследуемое средство в дозе 50 мг/кг, отмечали увеличение длительности латентного периода и резервного времени жизни на 60 и 35 % по сравнению с показателями крыс контрольной группы. При этом введение экстракта астрагала перепончатого в дозе 100 мг/кг не оказывало существенного влияния на временные показатели.

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, курсовое введение экстракта астрагала на фоне гиперкапнической гипоксии сопровождалось увеличением длительности латентного периода и резервного времени жизни крыс соответственно

на 115 и 87 %. По сравнению с аналогичными данными у крыс контрольной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что сухой экстракт астрагала перепончатого обладает выраженными антигипоксическими свойствами, повышая устойчивость белых крыс к гипоксии разного генеза. Наиболее выраженные антигипоксические свойства испытуемое средство проявляет в дозе 50 мг/кг. Можно полагать, что механизм антигипоксического действия испытуемого средства связан с вовлечением резервных возможностей организма, обусловленных активацией центральных и периферических стресслимитирующих систем: нейро-эндокринной, сердечно-сосудистой, антиоксидантной и др. Реализация адаптогенной антигипоксической активности экстракта астрагала обусловлена конкретной структурой и набором биологически активных химических веществ, входящих в его состав. В частности, в корнях астрагала перепончатого, произрастающего в Бурятии, установлено присутствие изофлавонов (производных формонетина и каликозина), тритерпеновых соединений (астрагалозидов I–IV), полисахаридов (глюканы, рамногалактуронаны)

Таблица 1
Влияние экстракта астрагала на устойчивость белых крыс к гемической гипоксии, ($M \pm m$) ($n = 6$)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Показатели		
		Латентный период, мин	Резервный период, мин	Количество выживших, %
Контрольная (гипоксия + H ₂ O)	–	93 ± 6,84	102 ± 4,42	50
Опытная (гипоксия + ЭА)	50	–	–	100
	100	118 ± 19,03*	131 ± 21,12*	83
	150	119 ± 19,19*	122 ± 19,67*	83

Примечание: * – здесь и далее различия значимы по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 2
Влияние экстракта астрагала на устойчивость белых крыс к гистотоксической гипоксии, ($M \pm m$) ($n = 6$)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Показатели		
		Латентный период, мин	Резервный период, мин	Количество выживших, %
Контрольная (гипоксия + H ₂ O)	–	13,2 ± 1,70	21,0 ± 3,9	–
Опытная (гипоксия + ЭА)	50	21,2 ± 5,36*	28,2 ± 6,82*	–
	100	16,0 ± 1,70*	22,7 ± 1,95*	–

Примечание: * – здесь и далее различия значимы по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$.

Таблица 3
Влияние экстракта астрагала на устойчивость белых крыс к гиперкапнической гипоксии, ($M \pm m$) ($n = 6$)

Группы животных	Дозы, мг/кг	Показатели		
		Латентный период, мин	Резервный период, мин	Количество выживших, %
Контрольная (гипоксия + H ₂ O)	–	23,0 ± 1,77	29,1 ± 2,25	–
Опытная (гипоксия + ЭА)	50	49,5 ± 2,25*	54,7 ± 2,25*	–

Примечание: * – здесь и далее различия значимы по сравнению с данными контрольной группы при $p < 0,05$.

и аминокислот (до 8–10 % от массы сырья), в т.ч. аспарагин, глицин, аргинин и пролин. По данным литературы флавоноиды, сапонины и полисахариды корней астрагала обладают выраженными антиоксидантными свойствами, ингибируя процессы свободно-радикального окисления, и тем самым способствуют повышению мембранных структур клеток к гипоксическому повреждению [7]. В частности установлено, что астрагал перепончатый оказывает кардипротекторное действие при ишемии миокарда *in vivo* [8]. Одним из основных действующих веществ астрагала перепончатого является астрагалозид IV, для которого выявлено протекторное действие при застойной сердечной недостаточности [6], индуцированной перевязкой левой коронарной артерии у крыс [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA — рецепторов. — СПб.: Невский диалект. 2000. — 145 с.
2. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Борликова Г.Г. и соавт. Ноотропные и анксиолитические свойства разных доз пирацетама // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 2. — С. 9–11.
3. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, профессора Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта. I. Первичная нейропротекция // Инсульт. — 2002. — № 5. — С. 3–16.
5. European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86/609/EEC.
6. Luo H.M., Dai R.H., Li Y. Nuclear cardiology study on effective ingredients of *Astragalus membranaceus* in treating heart failure // *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. — 1995. — Vol. 15. — P. 707–709.
7. Toda S., Shirataki Y. Inhibitory effects of *Astragalus radix*, a crude drug in Oriental medicines, on lipid peroxidation and protein oxidative modification by copper // *J. Ethnopharmacol.* — 1999. — Vol. 68. — P. 331–333.
8. Xu X.I., Ji H., Cu S.Y., Shao Q. et al. Cardioprotective effects of *Astragalus Radix* against isoproterenol — induced myocardial injury in rats and its possible mechanism // *Phytother Res.* — 2008. — Vol. 22 (3). — P. 389–394.
9. Zhao Z., Wang W., Wang F., Zhao K. et al. Effects of Astragaloside IV on heart failure in rats // *Chin. Med.* — 2009. — Vol. 4.

Сведения об авторах

Батоцыренова Эльвира Токтохоевна — аспирантка, Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН. (670010, г. Улан-Удэ, ул. Гагарина, 32П, кв. 49; тел.: 8 (902) 1691658; e-mail: Elvira.bato@yandex.ru)
Шантанова Лариса Николаевна — д.б.н., профессор Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (667470, г. Улан-Удэ, ул. Сахьянова, 6)

В.П. Будашеев, Е.Г. Григорьев, Е.Н. Цыбиков, С.А. Лепехова

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СПОСОБОВ САНАЦИИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ РАЗЛИТОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА*Бурятский филиал ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (Улан-Удэ)
Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)*

В настоящей работе представлены результаты экспериментального исследования интраоперационной санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните (25 собак), в сравнении с полученными результатами санации брюшной полости при РГП (74 пациента) с использованием универсального отечественного антисептика «нейтральный анолит». В результате исследования представленный нами способ санации брюшной полости по результатам экспериментального, и клинического исследования вполне позволяет использовать его в клинической практике.

Ключевые слова: распространенный гнойный перитонит, ультрамикротомный аппарат, электронный микроскоп

IMPROVEMENT OF METHODS OF REHABILITATION OF THE ABDOMINAL CAVITY WITH DIFFUSE PURULENT PERITONITIS UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

V.P. Budasheyev, E.G. Grigoriev, E.N. Tsybikov, S.A. Lepehova

*Buryat branch of SCRRS SB RAMS, Ulan-Ude
Republican Clinical Hospital named after N.A. Semashko, Ulan-Ude*

This paper presents the results of experimental studies of intraoperative sanitation of abdominal cavity at diffuse purulent peritonitis (in 25 dogs), compared with the results of readjustment of the abdominal cavity with diffuse purulent peritonitis (74 patients) using the universal domestic antiseptic "anolyte". The results of experimental and clinical studies show that presented method of readjustment of the abdominal cavity can be used in clinical practice.

Key words: diffuse purulent peritonitis, ultramicrotome device, electron microscope

ВВЕДЕНИЕ

Ведущей причиной неудовлетворительных результатов лечения больных с разлитым гнойным перитонитом (РГП) является недостаточная санация брюшной полости. Это является поводом для выполнения повторных оперативных вмешательств, в том числе запрограммированных лапаротомий. В то же время многократные, повторные оперативные вмешательства, ставящие своей основной целью санацию брюшной полости, сопровождаются осложнениями, в том числе эвентрацией, образованием кишечных свищей. Поэтому представляется целесообразным усовершенствование техники санации брюшной полости в условиях эксперимента с целью сокращения количества возможных релапаротомий. В свою очередь экспериментальные исследования, посвященные изучению механизмов патогенеза острого перитонита, разработке и испытанию новых методов медикаментозного и хирургического лечения данной патологии в современных условиях, приобретают все большую актуальность.

В настоящей работе представлены результаты экспериментального исследования интраоперационной санации брюшной полости при разлитом гнойном перитоните (25 собак), в сравнении с полученными результатами санации брюшной полости при РГП (74 пациента) с использованием универсального отечественного антисептика «нейтральный анолит» — метастабильного раствора, полученного путем электрохимической

обработки исходного раствора в диафрагменном электрохимическом реакторе. Физико-химические параметры и каталитическая способность антисептика в окислительно-восстановительных реакциях изменяется во времени. «Анолит нейтральный» — это бесцветная прозрачная жидкость, в растворе содержит менее 0,3 г/л оксидантов, практически не имеет запаха, по параметрам острой токсичности относится к 4 классу безопасности ГОСТ 12.1.007-76, время сохранения наивысшей активности анолита — от 3 до 5 суток; наличие в анолите различных по физическим и химическим свойствам оксидантов обуславливает невозможность адаптации к нему микроорганизмов, благодаря чему не требуется периодическая замена дезсредств.

К уникальным свойствам «нейтрального анолита» относятся:

- 1) очень низкая цена;
- 2) универсальность использования (дезинфекция, предстерилизационная очистка, стерилизация);
- 3) экологическая безопасность (позволяет успешно конкурировать с импортными дезинфекционными средствами);
- 4) вирулицидная активность «анолитов» свидетельствует об их дезинфицирующей активности в отношении всех известных вирусов и патогенов человека (в том числе вирусов энтеральных и парентеральных гепатитов, ВИЧ, полиомиелита, аденовирусов, вируса «атипичной пневмонии» (SARS),

гриппа человека, и «птичьего гриппа» — H5N1), что подтверждено ФГУН НИИД Роспотребнадзора.

К преимуществам «нейтрального анолита» относятся:

1) концентрация действующих веществ как минимум в 10 — 50 раз меньше, чем в рабочих растворах любых других известных дезинфицирующих, стерилизующих и моющих средств;

2) в отличие от других дезинфицирующих средств, действующие вещества не выделяются в воздух помещения после обработки за счет сублимации;

3) в отличие от дезинфицирующих растворов на основе глutarового альдегида, формальдегида, хлорамина, дихлоризоциануратов, надуксусной кислоты, четвертичных аммониевых соединений и др., «анолит» не содержит чуждые организму человека вещества-ксенобиотики;

4) метастабильная смесь оксидантов в «анолите» является наиболее эффективным из всех известных средств уничтожения микроорганизмов, поскольку обладает множеством спонтанно реализующихся процессов необратимого нарушения жизненно важных функций микроорганизмов на уровне реакций передачи электронов;

5) препарат применялся для двукратной санации брюшной полости;

6) применение данного антисептика на заключительном этапе интаоперационного лаважа, назначение антибиотиков 3-го поколения с первых послеоперационных суток в достаточных дозах, позволило снизить послеоперационную летальность с 30,9 до 21,8 %.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

I. Для определения эффективности интраоперационной санации брюшной полости при РГП был проведен эксперимент на 25 беспородных собаках. У всех животных в условиях внутривенного наркоза моделировался перитонит по методике Шалимова (1989).

Все животные были разделены на четыре группы (табл. 1).

Отправной точкой эксперимента у животных было моделирование РГП путем рассечения стенки кишки разрезом в 1 — 2 см, которую затем погружали в брюшную полость, и рану передней брюшной стенки ушивали наглухо. При этом перитонит развивался через 24 — 36 часов после операции, а на третий день собаки погибали.

Для подтверждения наличия перитонита изучали бактериологический пейзаж, а также морфологические изменения большого сальника, и брюшины. По условиям эксперимента через сутки выполнялась релапаротомия, во время которой у всех животных обнаруживался разлитой гнойный перитонит. При этом проводились однократные (1-я группа — 6 собак), двукратные (2-я группа — 6 собак) и многократные, до «чистой воды» (3-я группа — 6 собак) промывания брюшной полости раствором 0,02% фурациллина. У животных 4-й группы промывание брюшной полости проводилось двукратно раствором «нейтральный анолит». Наблюдение за животными производилось каждые 12 часов. Все погибшие животные вскрывались, а выжившие выводились из опыта на 5-е сутки передозировкой эфирного наркоза.

II. Было проведено изучение результатов санации брюшной полости при РГП у 74 пациентов, 32 пациента вошли в основную группу, а 42 — в контрольную (архивные материалы) (табл. 2).

У пациентов контрольной группы санация брюшной полости проводилась традиционным методом — промыванием растворами 0,9% хлорида натрия или 0,02% фурациллина с добавлением 3% раствора перекиси водорода (в соотношении 1:10). Пациентам основной группы проводилась санация брюшной полости раствором «нейтрального анолита». При этом последняя порция из брюшной полости активно не аспирировалась.

В качестве контроля эффективности санации производилось количественное исследование микрофлоры в 1 мл перитонеального экссудата. Заборы проводились до санации брюшной полости, по окончании механического ее очищения и после

Распределение животных на группы

Таблица 1

Группа	Способ санации брюшной полости	Кратность	n
1	0,02% раствор фурациллина	1	6
2	0,02% раствор фурациллина	2	6
3	0,02% раствор фурациллина	много	6
4	раствор «нейтральный анолит»	2	7
Всего			25

Распределение пациентов на группы

Таблица 2

Группа	Способ санации брюшной полости	Всего
основная	раствором «нейтрального анолита»	32
контрольная	растворами хлорида натрия (0,9%) или фурациллина (0,02%) с добавлением 3% раствора перекиси водорода	42

окончания всей процедуры растворами антибиотиков или антисептиков.

С целью выявления особенностей ультраструктурных перестроек мезотелиальных клеток брюшины в процессе проведения лаважа электронно-микроскопическому исследованию подвергались кусочки ткани большого сальника, брюшины, взятые до лаважа и по его окончании. Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМПТ-6, контрастировали цитратом свинца и изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100БР при ускоряющем напряжении 75 КВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Ход эксперимента. У животных всех экспериментальных групп течение перитонита приводило к выраженным изменениям в их поведении.

Сразу после оперативных вмешательств учащалось дыхание, при выходе из наркоза животные проявляли беспокойство. На протяжении первых суток после операции все животные были угнетены, малоподвижны, шерсть тускнела, взъерошена, отмечали западание глазных яблок.

Макроскопическая характеристика РГП у экспериментальных животных

Животные 1-й (5 из 6) и 2-й (4 из 6) групп погибали на 3–5-е сутки, при этом у всех обнаруживались признаки продолжающегося перитонита — признаки нарастающей интоксикации и полиорганной недостаточности: отказ от приема пищи и воды, тошнота, рвота, учащение дыхания, цианоз и похолодание конечностей. При внешнем осмотре послеоперационной раны на 4–5-е сутки после операции отмечалась выраженная гиперемия кожных покровов с развитием признаков мацерации.

При релапаротомии у животных первой и второй экспериментальных групп выявлена сходная картина РГП — экссудат насыщенного оливкового цвета, со зловонным запахом, и распространенный по всей брюшной полости с нитями и хлопьями фибрина, а также сливные фибринозно-гнойные напластования на париетальной и висцеральной брюшине, и нити фибрина в месте повреждения тонкой кишки и на прилегающих органах. В 3-й группе все животные (5 из 6) погибали в ближайшие часы после санационной релапаротомии, что было обусловлено не интоксикацией, а гипотермией либо сердечной слабостью. Из 7 животных 4-й группы с предложенным способом санации брюшной полости на 2–3-и сутки состояние собак расценено как тяжелое, но без отрицательной динамики.

1 собака (14,2 %) погибла на 5-е сутки от развившегося распространенного гнойного перитонита, причем было отмечено резкое ухудшение ее состояния только на 5-е сутки от момента начала эксперимента с развитием клиники перфорации полого органа; и у 1 животного причиной смерти явилась передозировка лекарственных веществ при даче наркоза во время релапаротомии через 12 часов от начала эксперимента. Таким образом, на 5-е сутки выведены из опыта оставшиеся 5 животных, при этом явления перитонита у них отсутствовали. У них отмечали признаки интоксикации и полиорганной недостаточности: отказ от приема пищи и воды, тахипноэ. На 4-е сутки после операции собакам начинали давать воду, а на 5-е сутки начинали кормить пищей богатой белковым составом, появлялся регулярный стул. К 5-м суткам наблюдения все выжившие животные не отличались от здоровых собак. Таким образом, проведение санации брюшной полости при экспериментальном перитоните раствором «нейтрального анолита» показал достаточную эффективность этого метода, что дало основание перенесения его в клинику.

Сравнительная характеристика летальности у экспериментальных животных

Исследование летальности проводилось в течение 5 суток. Все выжившие животные на 5-е сутки подвергались эвтаназии и патоморфологическому исследованию.

1. В ходе эксперимента в группах животных (основная группа) со способом санации раствором фурацилина 0,02% на 5-е сутки в результате непрекращающейся и нарастающей интоксикации, стремительного развития эндотоксического шока погибло 14 собак (77,7 %).

2. В ходе эксперимента в 4-й группе животных (контрольная группа) со способом санации раствором «нейтрального анолита» умерло 1 животное (14,2 %), причиной смерти которого явилась передозировка лекарственных веществ при даче наркоза во время релапаротомии через 12 часов от начала эксперимента. Это животное было исключено из эксперимента.

Оценка тяжести течения распространенного гнойного перитонита у экспериментальных животных

Стремясь к объективному подходу в проведении сравнительного анализа тяжести патологического процесса в экспериментальном исследовании, проводили оценку тяжести состояния животных по общепринятым лабораторным и клиническим критериям (табл. 3).

Таблица 3
Индексы интоксикации и летальность в экспериментальных группах клинического наблюдения

Способ санации брюшной полости	ЛИИ, степень интоксикации		ИИ-1, степень интоксикации		ИИ-2, степень интоксикации		Летальность (%)
р-р фурацилина 0,02%	18,6 ± 1,6	тяжелая	22,5 ± 1,4	тяжелая	36,6 ± 2,4	тяжелая	77,7 %
р-р «нейтрального анолита»	3,0 ± 0,1	средняя	3,5 ± 0,1	средняя	7,7 ± 0,1	тяжелая	14,2 %
	$p_U < 0,001$		$p_U < 0,001$		$p_U < 0,001$		$p_F = 0,046$

**Определение индекса тяжести по модифицированному Монгеймскому индексу
на 5-е сутки от начала эксперимента**

Способ санации брюшной полости	Крайне-тяжелое, кол-во животных	Тяжелое, кол-во животных	Средне-тяжелое, кол-во животных
р-р фурациллина 0,02%	14	4	0
р-р «нейтрального анолита»	1	2	5
	$p_F = 0,05$	$p_F = 0,25$	$p_F = 0,21$

Таким образом, на 5-е сутки от момента моделирования перитонита при оценке состояния в группе экспериментальных животных со способом санации брюшной полости раствором фурациллина 0,02% констатировали тяжелую степень интоксикации при использовании всех выбранных нами индексов интоксикации: лейкоцитарно-интоксикационного индекса, индекса интоксикации по Ябучинскому и Земскову. В то же время в группе животных со способом санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» только по индексу Земскова степень интоксикации оценена нами как тяжелая, по двум другим индексам констатирована средняя степень интоксикации. При оценке тяжести интоксикации на основе модифицированного Монгеймского индекса нами выявлена следующая картина (табл. 4).

Так, в группе животных со способом санации брюшной полости раствором фурациллина 0,02% у 14 животных состояние оценено как крайне тяжелое (индекс тяжести — 14 [13,5 — 17]), у остальных 4 животных — как тяжелое (индекс тяжести — 4 [3 — 5]), среднетяжелого состояния в этой экспериментальной группе не отмечено ни у одного животного. В группе животных со способом санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» крайне-тяжелое состояние диагностировано у 1 животного (индекс тяжести — 1 [1 — 3]), тяжелое — у 2 животных (индекс тяжести — 2 [1 — 3]), и у 5 животных — как средне-тяжелое (индекс тяжести — 5 [4 — 6]).

II. Клинический анализ историй болезни

Показания к оперативному вмешательству

У 12 пациентов контрольной группы показания к релапаротомии были определены в процессе первичного вмешательства и обусловлены либо недостаточной санацией брюшной полости в связи с общим состоянием пациента (неустойчивая гемодинамика), либо отсутствием полного эффекта от первичной санации брюшной полости. Из остальных 30 пациентов контрольной группы показания к релапаротомии определены «по требованию». И в том и в другом случае на 2 — 3-и сутки производилась релапаротомия. Объем вмешательства сводился к повторной санации брюшной полости, выявлению и устранению формирующихся остаточных гнойников, ушиванию дефектов полых органов при их наличии. Из 32 пациентов основной группы лечение было ограничено одномоментной санацией брюшной полости и проведением консервативной терапии в послеоперационном периоде.

Результаты лечения пациентов с применением способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита», в сравнении с пациента-

ми, леченными традиционным способом, показали, что одномоментная санация брюшной полости приводила к лучшим результатам. Так, летальность при использовании способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» составила соответственно 2 из 32 примерно (6,25 %), и 18 из 42 при традиционном лечении (42,8 %).

В послеоперационном периоде число осложнений было меньшим при использовании способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» — 4 (13,3 %) из 30 выживших пациентов, против 20 (83,3 %) из 24 выживших пациентов при использовании способа санации брюшной полости раствором фурациллина 0,02%.

При этом наиболее частыми осложнениями являлись кишечные свищи, которые были наиболее тяжелыми и в части случаев требовали повторных оперативных вмешательств в отдаленные сроки.

Бактериологический анализ

При изучении динамики содержания микрофлоры в перитонеальном экссудате было установлено, что до начала санации содержание микрофлоры в перитонеальном экссудате у пациентов контрольной и основной групп было примерно равным ($6,35 \pm 0,15 \times 10^6$ /мл и $6,45 \pm 0,05 \times 10^6$ /мл соответственно).

После механического промывания раствором хлорида натрия оно было также сопоставимо ($0,58 \pm 0,35 \times 10^6$ /мл и $0,67 \pm 0,15 \times 10^6$ /мл), однако по окончании перитонеального лаважа в контрольной группе перитонеальный экссудат оставался инфицированным — $0,45 \pm 0,35 \times 10^5$ /мл, в то время как у пациентов основной групп во всех случаях рост микрофлоры не был получен.

Морфологический анализ

В препаратах брюшины, взятых в начале оперативного лечения, то есть на высоте развития перитонита, в мезотелиальных клетках присутствовали признаки как дистрофических, так и деструктивных нарушений субмикроскопической архитектуры этих клеток. Обнаруживались мезотелиоциты с практически полным отсутствием в цитоплазме органелл. К концу промывания брюшной полости в ультраструктурной организации мезотелиальных клеток пациентов основной группы наблюдается тенденция к повышению уровня репаративных внутриклеточных процессов. Существенным нарушением подвергались митохондрии, что свидетельствовало о нарушении внутриклеточной биоэнергетики. Как следствие этого снижался уровень активности репаративных процессов, что структурно проявлялось в расширении цистерн

гранулярной эндоплазматической сети, в лизисе участков мембран. В некоторых мезотелиальных клетках наблюдалась и фрагментация эндоплазматического ретикула. К концу промывания брюшной полости раствором «нейтрального анолита» в ультраструктуре мезотелиальных клеток начинали появляться признаки повышения активности компенсаторно-адаптационных процессов. Структурным подтверждением этого являлось увеличение количества рибосом и полисом в цитоплазме мезотелиальных клеток, уменьшение числа очагов деструкции наружных мембран и кристмитохондрий, а также мембран гранулярного эндоплазматического ретикула. Вместе с тем сохранялись сильно выраженные дистрофические изменения органелл мезотелиальных клеток брюшины.

ВЫВОДЫ

1. На основании полученных результатов в ходе экспериментальной работы по способу санации брюшной полости у животных первой основной группы нами подтверждена высокая летальность (77,7 %), тогда как во второй контрольной группе с предложенным методом санации брюшной полости при РГП летальность составила 14,2 %, что значительно ниже ($p_F = 0,046$).

2. Кроме того, мы выявили самый высокий показатель ЛИИ, ИИ-1 и ИИ-2 в основной группе животных, где погибли 14 животных (77,7 %) из 18. В группе клинического наблюдения у животных с разработанной моделью перитонита все рассчитываемые индексы интоксикации были существенно ниже ($p_U < 0,001$). Так, в этой группе животных и летальность была значительно ниже ($p_F = 0,046$). Таким образом, в первой (основной) группе животных тяжелую степень интоксикации констатировали при использовании всех выбранных нами индексов интоксикации, тогда как в контрольной группе, только по индексу Земскова степень интоксикации оценена нами как тяжелая. При применении модифицированного Монгеймского индекса нами показаны различия в группах экспериментальных животных со значимым снижением количества животных в крайне тяжелом состоянии при применении разработанного способа санации брюшной полости.

4. На основании полученных результатов у пациентов с применением способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» показала, что одномоментная санация брюшной полости приводила к лучшим результатам. Так, летальность при использовании способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» составила соответственно 2 из 32 примерно (6,25 %), и 18 из

42 при традиционном способе лечения (42,8 %). По числу осложнений при использовании способа санации брюшной полости раствором «нейтрального анолита» было меньше 4 (13,3 %) из 30 выживших пациентов, против 20 (83,3 %) из 24 выживших пациентов — при санации брюшной полости раствором фурацилина 0,02%.

5. Согласно результатам морфологического исследования при использовании «нейтрального анолита» в ультраструктуре мезотелиальных клеток начинали появляться признаки повышения активности компенсаторно-адаптационных процессов, подтверждением которого явилось увеличение количества рибосом и полисом в цитоплазме мезотелиальных клеток, уменьшение числа очагов деструкции наружных мембран и кристмитохондрий, а также мембран гранулярного эндоплазматического ретикула.

6. Таким образом, предложенный нами способ санации брюшной полости по результатам экспериментального и клинического исследования вполне позволяет использовать его в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарев В.И. и др. Анализ летальности при остром разлитом перитоните // Клиническая хирургия. — 1999. — № 1. — С. 21–23.
2. Банин И.Н., Глухов А.А. К вопросу о моделировании острого экспериментального перитонита // Бюл. экспериментальной и биологической медицины. — 2000. — № 1. — С. 7–11.
3. Бирюков В.Н. и др. Значение прогрессирующего перитонита при повреждении 12-ти перстной кишки // Хирургия. — 2002. — № 6. — С. 30–34.
4. Казначеев Н.Н., Гладких В.Г. Моделирование ограниченного перитонита // Патол. физиол. эксперимент. терапия. — 1986. — 117 с.
5. Большаков И.Н. и др. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните // Клиническая медицина. — 2001. — № 6. — С. 60–61.
6. Медведева Л.В. Микрофлора при заживлении лапаротомных ран // Ветеринария — 2001. — № 10. — С. 35–38.
7. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнёв С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных // Хирургия. — 2002. — Часть I, № 9. — С. 51–57.
8. Характер выделенной микрофлоры из интраперитонеального экссудата у больных с послеоперационным перитонитом: сб. науч. тр. / Государственный университет медицины и фармации; отв. ред. Г.Б. Пасечник. — М.: Медицина, 2003. — 76 с.

Сведения об авторах

Будашев Вячеслав Павлович — к.м.н., научный сотрудник, Бурятский филиал ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (9025) 65-02-54)

Григорьев Евгений Григорьевич — член-корр., д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100)

Цыбиков Еши Нянюевич — д.м.н., директор Бурятского филиала ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 23-37-24)

Лепехова Светлана Александровна — д.б.н., заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664049, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100)

С.А. Верещагина^{2, 4}, М.В. Федосеева², Г.Г. Раднаев^{2, 3}, Т.С. Белохвостикова^{1, 2}, Т.В. Фадеева⁴

ДИНАМИКА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

¹ ГБОУ ДПО Иркутская государственная академия последипломного образования (Иркутск)

² Иркутская областная клиническая больница (Иркутск)

³ ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

⁴ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

Проведен сравнительный анализ результатов микробиологических исследований и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций за период с 2005 по 2010 гг. За отчетный период доля MRSE (65–74 %), MRSA (22,7–35 %) стабильно высока, особенно возросла доля продуцентов различных β -лактамаз среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* (3,2–65 %), что привело к существенным расходам на антибиотикотерапию карбапенемами (22,7–40 %), гликопептидами (2,7–10 %). Мониторинг тенденций резистентности наиболее важных возбудителей госпитальных инфекций, оптимизация антимикробной терапии и внедрение системы профилактических мероприятий позволили снизить экономические расходы на антимикробные средства до 17,5 %.

Ключевые слова: госпитальная микрофлора, антимикробная химиотерапия, антибиотикорезистентность, экономические расходы, система профилактических мероприятий

DYNAMICS OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF NOSOCOMIAL PATHOGENS AND STATE OF ANTIBIOTIC THERAPY IN MULTIFIELD CLINIC

S.A. Vereshchagina^{2, 4}, M.V. Fedoseeva², G.G. Radnaev^{2, 3}, T.S. Belokhvostikova^{1, 2}, T.V. Fadeeva⁴

¹ Irkutsk State Academy of Continuing Education, Irkutsk

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk

⁴ Scientific Centre of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

We carried out comparative analysis of the results of microbiological researches and antibiotic resistance of main pathogens of nosocomial infections from 2005 to 2010 years. During this period quota of MRSE (65–74 %), MRSA (22,7–35 %) is stably high and especially quota of producers of different β -lactamases among other *Enterobacteriaceae* pathogens (3,2–65 %) increased that caused significant expenses for antibiotic therapy by carbapenems (22,7–40 %), glycopeptides (2,7–10 %). Monitoring of tendencies of resistance of the most important pathogens of hospital infections, optimisation of antimicrobial therapy and introduction of the system of preventive measures allowed to decrease economic expenses for antimicrobial means to 17,5 %.

Key words: hospital microflora, antimicrobial chemotherapy, antibiotic resistance, economic expenses, system of preventive measures

Внутрибольничные инфекции являются важнейшей проблемой стационарных медицинских учреждений. В США ежегодно регистрируется два миллиона случаев нозокомиальных инфекций [6]. По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ число зарегистрированных случаев этой патологии составляло 56 тысяч, а по расчетным данным должно быть около 2,5 млн. [2]. Вызывает большую озабоченность постоянное увеличение доли резистентных штаммов среди основных нозокомиальных возбудителей. Так высеваемость метициллин-резистентных стафилококков MRSA в России достигает до 77,5 % в ожоговых отделениях, реанимационных — 54,8 %, травматологических — 42,1 % [1], а синегнойная палочка уже в большинстве случаев полирезистентна [4].

Целью настоящего исследования является анализ динамики резистентности к антибактериальным препаратам у основных возбудителей, выделенных при нозокомиальных инфекциях

различной локализации за период 2005–2010 гг. и состояние антибиотикотерапии в Иркутской областной клинической больнице (ГУЗ ИОКБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В бактериологической лаборатории ГУЗ ИОКБ изучали 10 наиболее часто встречаемых клинических штаммов, выделенных от пациентов, находящихся на стационарном лечении в многопрофильном хирургическом стационаре. Эти штаммы: *Staphylococcus aureus*, *CNS* (коагулазо-негативные стафилококки), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *C. albicans*, *C. non albicans* были выделены из различных биологических материалов (кровь, мокрота, раневое отделяемое, содержимое плевральной полости, моча, перитониальный экссудат) реанимационных и хирургических отделений в период 2005–2010 гг. Идентификацию микроорганизмов проводили с использованием высокоселективных

сред, диагностических экспресс-тестов и полуавтоматического микробиологического баканализатора *ATB Expression* (Bio Merieux, Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили согласно МУК 4.2.1890-04, на среде Мюллера-Хинтон диско-диффузионным методом и методом пограничных концентраций с помощью баканализатора. Результаты оценивали в соответствии с рекомендациями CLSI (2008). Обнаружение БЛРС (β -лактамаз расширенного спектра) у грамотрицательных бактерий проводили с помощью фенотипического метода и метода «двойных дисков». За период 2005–2010 гг. проведено 50 371 микробиологическое исследование по идентификации и определению чувствительности к антибиотикам при НИ (нозокомиальных инфекциях).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Динамика высеваемости и антибиотикорезистентности основных нозокомиальных патогенов выглядит следующим образом (табл. 1).

Анализ изменений бактериологического пейзажа показывает, что среди нозокомиальных стафилококков доля метициллин-резистентных штаммов у *CNS* стабильно высока (65–74 %), а среди *Staphylococcus aureus* доля MRSA резко возросла (с 22,7 % в 2005 г. до 47 % в 2007 г. и 35 % в 2010 г.). Особенно впечатляющие сдвиги в изменчивости бактерий происходят у грамотрицательных палочек. Среди *E. coli* доля штаммов с БЛРС с 3,2 % в 2005 г. возросла до 57 % в 2007 г. и в 2010 г. составила 36 %, доля *Pseudomonas aeruginosa*, вырабатывающих β -лактамазы, колеблется от 50 % в 2005 г. до 65 % в 2007 г. и стабильно высока последние 3 года.

Эти данные примерно сравнимы с данными по ОРИТ (отделение реанимации интенсивной терапии) стационаров Москвы [3, 5]. Массовое появление таких штаммов сопровождается высокой летальностью из-за резкого сужения возможностей антибиотикотерапии [7]. Состояние антибиотикорезистентности за 2010 г. в ГУЗ ИОКБ показано на табл. 2.

Таблица 1

Динамика встречаемости и антибиотикорезистентности некоторых госпитальных патогенов в ГУЗ ИОКБ в % за период 2005–2010 гг. (n = 50371)

Микроорганизмы	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<i>CNS</i> , в т.ч. MRSE в %	11,8	65	7,5	65	11	68	13	71	15	74	19	60
<i>St. aureus</i> , в т.ч. MRSA в %	4,9	27,7	7,3	49	6,1	47	5,6	31	5	32	6	35
<i>E. coli</i> , в т.ч. с БЛРС в %	11,3		8,7		8,2		6		8		8	
Цефалоспорины 3		3,2		52		57		44		41		36
карбапенемы		1		1		1		2		2		1
<i>Kl. pneumoniae</i> , в т.ч. с БЛРС в %	4,1		3,5		5		4		7		7	
Цефалоспорины 3		3		70		68		68		66		67
карбапенемы		1		2		2		2		2		3
<i>Ps. aeruginosa</i> , в т.ч. R в %	8,8		6,2		6,1		6		5		5	
Цефтазидим		50		69		65		56		47		45
карбапенемы		55		61		59		45		36		35
<i>Acinet. baumannii</i> в т.ч. R в %	5,6		3,8		5		2		4		4	
Карбапенемы		30		34		40		35		42		52
сульперазон		25		18		17		19		22		26
<i>E. faecalis</i> ампициллин	4	13	4	17	4	14	4	8	4	6	6	7
<i>E. faecium</i> ампициллин	5	67	5	80	6	77	6	89	6	87	6	87
<i>C. albicans</i> флуконазол	4	6	4	5	5	9	5	9	6	4	5	2
<i>C. non albicans</i> флуконазол	2	60	2	52	2	67	1	48	3	35	2	48

Примечание: 1 – процент высеваемости возбудителя; 2 – процент устойчивых штаммов к указанным антибиотикам.

Таблица 2

Антибиотикорезистентность к антибактериальным препаратам в ГУЗ ИОКБ за 2010 г. (%)

Антибиотик	Возбудитель									
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Ac. baumannii</i>	<i>E.coli</i>	<i>Kl. pneumoniae</i>	<i>Staph. aureus</i>	CNS	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. non albicans</i>
Количество штаммов	621	554	1180	1095	836	2627	813	771	701	291
цефтазидим	45	78	39	66						
цефтриаксон	71	76	36	67						
цефепим	49	79	37	66						
сульперазон	70	24	35	57						
ампициллин			76	99			7	87		
амоксиклав	85	76	35	57	1	2				
имипенем	35	52	1	3						
меропенем	43	53	1	3						
ципрофлоксацин	29	70	39	39	25	40	35	82		
оксациллин					35	60				
ванкомицин					0	0	0	0		
амикацин	18	47	7	35	19	25				
гентамицин	30	54	25	40	24	35	36	75		
флуконазол									2	48

Обращает внимание: выраженная устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* не только к цефалоспорином III – IV поколений, ципрофлоксацину, аминогликозидам, но и к карбапенемам: имипенем/циластатин – 35 и 52 %, меропенем – 43 и 53 % соответственно (каждый второй и третий штамм).

E. coli и *Kl. pneumoniae*, хотя и приобрели в значительной степени устойчивость к цефалоспорином III – IV поколений (за счет выработки β -лактамаз расширенного спектра), все еще высокочувствительны к карбапенемам (резистентность составляет 1 – 3 %).

Представленные изменения резистентности бактерий привели к соответствующей динамике расходов на антибиотикотерапию. Так расходы на карбапенемы с 22,7 % от общих затрат на антибактериальные препараты в 2004 г. возросли до 41,9 % в 2005 г. В 2006 г. составили 39,4 %, в 2007 г. – 30,9 %, а в 2010 г. только на имипенем и меропенем – 40 % (свыше 9 млн. руб.). Резкий рост использования карбапенемов в 2005 г. связан с увеличением внутрибольничных инфекций, обусловленных энтеробактериями (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*), вырабатывающими БЛРС. В последующие годы предпринимаются попытки по оптимизации антибиотикотерапии для сокращения использования карбапенемов, в частности, за счет более активного применения ципрофлоксацина, но, к сожалению, недостаточны другие возможности (применение полимиксинов, азтреонама).

Доля гликопептидов составила 2,7 % от затрат на антибактериальные препараты в 2004 г., 4,6 % – в 2005 г., 6,2 % – в 2006 г. и 10 % – в 2007 г. Рост потребления гликопептидов (ванкомицина) закономерен,

учитывая массовое увеличение доли MRSA среди *Staphylococcus aureus*. В период 2008 – 2010 гг. значительный рост использования гликопептидов обусловлен в т.ч. ростом *Clostridium difficile* – ассоциированных инфекций. *Clostridium difficile* считается возбудителем неклостридиальной инфекции, так как возникает после длительного, массивного применения антибиотиков широкого спектра действия. Диагноз НИ ставился на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Для диагностики был использован качественный иммунохроматографический экспресс-тест для определения «Toxins A и B *Clostridium difficile*» в кале «Ummuno Card Toxins A и B». Частота встречаемости инфекции, обусловленной *Clostridium difficile* у больных ГУЗ ИОКБ составила в 2008 – 2010 гг. по данным применяемого ИХА экспресс-теста – 35,1 %. Распространенность этого резистентного возбудителя определена в 2008 – 2010 гг. в хирургических отделениях (гнойной, торакальной, нейрохирургии), реанимациях № 3, 4, 5, 8, в терапевтических отделениях (гематологии, неврологии, пульмотерапии).

В крупной многопрофильной больнице, такой как ИОКБ, с большим количеством хирургических и реанимационных отделений расходы на антимикробные средства традиционно занимают первое место среди всех лекарственных препаратов. В связи с постоянным усложнением антимикробной терапии и большими финансовыми затратами предпринимаются меры по оптимизации антимикробной терапии, заключающейся в постоянном контроле антибиотикорезистентности бактериологической лабораторией, заполнение карт антибиотикотерапии в медицинской карте стационарного больного, создании группы инфекционного

контроля, разработке и издании методических пособий по рациональному выбору антибиотиков и антибиотикопрофилактике, регулярные противоэпидемические мероприятия.

Благодаря этим усилиям удалось снизить долю расходов на антимикробные средства с 25 % в 2004 г. до 17,5 % в 2010 г. от общего объёма затрат на лекарственные препараты без существенного ухудшения качества химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерский Б.З., Попов Т.В., Попов Д.Н. и др. Ванкомицин. Клиническая эффективность в анестезиологии и интенсивной терапии // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 3. — С. 71 — 76.

2. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций: метод. реком. — М.: Минздрав РФ, 1999. — 36 с.

3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. Сепсис в начале XXI века. Практическое руководство. — М.: Литтерра, 2006. — 175 с.

4. Яковлев С.В. Устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к карбапенемам: уроки исследования MYSTIC // Фарматека. — 2007. — № 8/9. — С. 1 — 3.

5. Mesaros N., Nordmann P., Plesiat P. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium // Clin. Microbiol Infect. — 2007. — Vol. 13. — P. 60 — 78.

6. Notice to Readers: Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare Associated Infections MMWR. — 2000. — Vol. 49 (07). — P. 138.

7. Rossolini G.M., Nantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* // Clin. Microbiol Infect. — 2005. — Vol. 11. — P. 17 — 31.

Сведения об авторах

Верещагина Светлана Анатольевна — зав. лабораторией бактериологии Иркутской ОКБ, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664079, м-н Юбилейный, 100; тел.: 8-914-8-77-88-68; e-mail: s_vereschagina@mail.ru)

Раднаев Георгий Гырелович — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ИГМУ, клинический фармаколог ГУЗ ИОКБ (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-78-16)

Федосеева Марина Владимировна — зам. главного врача по клинико-экспертной работе ГУЗ ИОКБ, клинический фармаколог (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-78-16)

Белохвостикова Татьяна Сергеевна — д.м.н., зав. лабораторией поликлиники ГУЗ ИОКБ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ИГМАПО (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-79-99)

Фадеева Татьяна Владимировна — д.б.н., доцент, зав. лабораторией микробиологии и гемостаза ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН (664079, г. Иркутск, м-н Юбилейный, 100; тел.: (3952) 40-76-67)

С.Д. Жамсаранова, А.Г. Гонгаева

ОЦЕНКА ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОЛИЗАТОВ СЕЛЕЗЕНКИ ЯКОВ НА МОДЕЛИ АЗАТИОПРИНОВОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

В данной работе на модели иммуносупрессии рассматривается влияние аутолизатов, выделенных из селезенки яков, на показатели клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа экспериментальных животных (мышей). Оценена нейротропная активность указанных средств. Установлено, что тимическая ростстимулирующая активность коррелирует с иммуномодулирующей и нейротропной.

Ключевые слова: аутолизаты селезенки яков, иммуносупрессия

ESTIMATION OF IMMUNOBIOLOGICAL EFFICIENCY OF YAKS SPLEEN AUTOLYSATES ON THE MODEL WITH AZATHIOPRINE IMMUNOSUPPRESSION

S.D. Zhamsaranova, A.G. Gongayeva

East-Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude

The article on the immunodeficiency model describes the influence of autolysates isolated from yaks spleen on the performance of cellular and humoral immune response of experimental animals (mice). Neurotropic activity of these funds was estimated. Found that thymic growth stimulate activity correlates with immunomodulatory and neurotropic.

Key words: autolysates of yaks spleen, immunosuppression

По современным представлениям регуляция гомеостаза многоклеточных систем осуществляется с помощью нейроэндокринных, иммунологических систем, клеточных и молекулярных механизмов. Наиболее изучена роль нервных и гормональных воздействий на процессы, позволяющие организму контролировать постоянство внутренней среды. Функция иммунной системы рассматривается как висцеральная, обеспечивающая сохранение генетического постоянства внутренней среды организма, т.е. она является одним из гомеостатических механизмов целостного организма.

Уникальные свойства эндогенных медиаторов давно уже привлекали к себе пристальное внимание в плане разработки средств коррекции тех или иных изменений в работе системы иммунитета. Наибольшие успехи в этом направлении стали возможными после открытия регуляторных пептидов центральных органов иммунитета (тимуса и костного мозга), а впоследствии и периферических органов иммунной системы. В настоящее время в клинической практике применяются следующие препараты тимуса, костного мозга, селезенки и их синтетические аналоги: тималин, тактивин, тимозин, тимактид, спленин, миелопид и пр.

Целью данной работы явилось изучение нейроиммунобиологических свойств аутолизатов селезенки яков в экспериментах на лабораторных животных на фоне иммунодефицита, вызванного азатиоприном.

МЕТОДИКА

Для исследований использовали селезенку от клинически здоровых молодых яков (фермерские хозяйства Окинского района Республики Бурятия,

благополучные по эпидемиологическому окружению).

За основу выделения аутолизатов селезенки яков была взята модифицированная схема В. Я. Ариона [1]. В дальнейшем, нами были оптимизированы основные технологические параметры ключевого этапа — аутолиза — с использованием математического метода Протождяконова [2].

В ходе исследования нами были использованы аутолизаты селезенки яков с высокой (№ 1), средней (№ 2) и низкой (№ 3) тимической ростстимулирующей активностью.

Изучение тимической ростстимулирующей активности аутолизатов селезенки в реакции «активного розеткообразования» тимоцитов морской свинки с эритроцитами кролика проводили согласно ВС 42-1571-85.

В постановке экспериментов руководствовались требованиями приказов № 1179 МЗ СССР (11.10.1983 г.) и № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных» (МЗ СССР, 1977 г.; МЗ РСФСР, 1977 г.).

На следующем этапе работы изучали нейроиммуномодулирующую активность аутолизатов селезенки с высокой, средней и низкой биологической активностью. Экспериментальная часть была выполнена на белых беспородных мышьях-самцах массой 18—20 г. Первая группа мышьях — интактная — животные находились на общевиварном рационе. У второй группы животных иммунодефицит воспроизводили пероральным введением иммунодепрессанта — цитостатика азатиоприна (Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко, Россия) в концентрации 50 мг/кг массы тела 1 раз в сутки

в течение 5 дней. Третьей, четвертой и пятой группам животных до еды на фоне иммуносупрессии вводили аутолизаты селезенки яков в дозе 0,1 мг/кг массы тела животного 1 раз в сутки в течение 7 дней. Введение азатиоприна и исследуемых образцов осуществляли перорально с помощью металлического зонда. Животных фиксировали головой вверх, запрокидывая ее назад. Зонд продвигали под языком по задней стенке по ходу пищевода.

Оценка влияния аутолизатов на состояние иммунной системы экспериментальных животных осуществлялась путем определения следующих показателей: массы животных, абсолютных и относительных значений масс органов иммунной системы (тимуса и селезенки), клеточности тимуса и селезенки, индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и титра гемагглютининов (ГА).

Показатель титра гемагглютининов, отражающий функциональную активность В-системы иммунитета, и индекс реакции ГЗТ, характеризующий активность Т-системы иммунитета, определяли согласно МУК 2.3.2.721-98 [4].

Для оценки нейротропной активности использовали тест «открытое поле», в основе которого лежат безусловнорефлекторные поведенческие акты [5]. Установка «открытое поле» представляет собой камеру размером 120 × 120 см. Пол камеры разделен равномерно линиями на 9 квадратов с 16 отверстиями диаметром 4 см. В процессе 3-минутного пребывания животного в открытом поле регистрировали следующие показатели: перемещения с квадрата на квадрат (горизонтальная двигательная активность), количество вставаний на задние конечности (вертикальная двигательная активность), количество умываний (груминг) и количество актов дефекации по числу фекальных шариков (болусов).

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средних арифметических и их доверительных интервалов при $p < 0,05$. Для оценки достоверности результатов использовали параметрический критерий статистической обработки данных по методу Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Состояние иммуносупрессии создавали с помощью цитостатика — азатиоприна. Для оценки

иммунологических показателей у экспериментальных животных были выделены органы иммунной системы — селезенка и тимус, у которых была определена масса и клеточность.

В результате проведенных исследований установлено, что под воздействием иммунодепрессанта азатиоприна в экспериментальной группе № 2 наблюдалось снижение показателей массы тела животных, абсолютных и относительных значений масс тимуса и селезенки, а также их клеточности. Использование же аутолизатов приводило к восстановлению данных показателей.

Показатели клеточности иммунных органов, а также результаты реакций ГЗТ и ГА приведены в таблице 1.

К числу эффектов, направленность которых определяется видом клеток-мишеней и характером имеющихся повреждений, в первую очередь следует отнести формирование иммунного ответа на тимусзависимый антиген, в качестве которого использовали эритроциты барана, отмытые изотоническим раствором хлористого натрия. Как следует из представленных данных, применение аутолизатов селезенки на фоне иммуносупрессии способствовало увеличению количества антиэритроцитарных антител. Введение этих образцов в третьей, четвертой и пятой группах восстанавливало показатель реакции ГА на 63,3; 25,3; 20,3 %, соответственно, по отношению к интактной группе животных. Опытные образцы оказали также модулирующее действие на реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Все аутолизаты вызывали достоверное увеличение индекса реакции гиперчувствительности замедленного типа относительно соответствующих показателей в группе животных, получавших азатиоприн.

Известно, что нервная и эндокринная системы модулируют функции иммунной системы с помощью нейротрансмиттеров, нейропептидов и гормонов, а иммунная система взаимодействует с нейроэндокринной системой с помощью цитокинов, иммунопептидов и других иммунотрансмиттеров. В настоящее время установлена роль эндогенных пептидов в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс и нарушения гомеостаза. Система регуляторных пептидов рассматривается в качестве

Таблица 1
Влияние аутолизатов селезенки на клеточность тимуса и селезенки, индекс реакции ГЗТ и титр гемагглютининов (ГА) экспериментальных животных на фоне азатиоприновой иммуносупрессии ($M \pm m$, $n = 10$)

№ группы	Вариант опыта	Клеточность селезенки, $\times 10^6$	Клеточность тимуса, $\times 10^6$	Индекс реакции ГЗТ	Титр ГА, 1/Г
1	Интактная	$126 \pm 9,0$	$57,8 \pm 4,1$	$0,35 \pm 0,03$	$31,6 \pm 4,9$
2	Азатиоприн (Аз)	$102 \pm 10,5$	$50,3 \pm 3,9$	$0,22 \pm 0,03^{*1}$	$2,9 \pm 0,6^{*1}$
3	Аз+аутолизат (№1)	$136,5 \pm 4,9^{*2}$	$55,8 \pm 3,0$	$0,32 \pm 0,03^{*2}$	$20,0 \pm 3,9^{*2}$
4	Аз+ аутолизат (№2)	$127,5 \pm 19,0$	$69,3 \pm 6,9^{*2}$	$0,31 \pm 0,03^{*2}$	$8,0 \pm 1,9^{*2}$
5	Аз+ аутолизат (№3)	$167 \pm 11,3^{*1,2}$	$51,5 \pm 2,5$	$0,31 \pm 0,04^{*2}$	$6,4 \pm 0,8^{*2}$

Примечание: *1,2 — различия достоверны относительно первой или второй группы.

Таблица 2

Влияние исследуемых аутолизатов на поведение животных в тесте «открытое поле»

№ группы	Исследуемые группы	ЦК	ПК	ВА	ДА	Гр	Б
1	Интактные	10,7 ± 2,9	140 ± 14,8	8,1 ± 0,98	158,8 ± 5,2	1,8 ± 0,2	1,2 ± 0,3
2	Азатиоприн (Аз)	3,36 ± 2,0 ^{*1}	41,4 ± 7,0 ^{*1}	4,34 ± 0,5 ^{*1}	49,1 ± 3,8 ^{*1}	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,4
3	Аз+ аутолизат (№1)	—	96,4 ± 11,9 ^{*1,2}	7,6 ± 1,2 ^{*2}	104 ± 4,4 ^{*1,2}	1,8 ± 0,2	2,0 ± 0,3
4	Аз+ аутолизат (№2)	4,8 ± 1,6 ^{*1}	71,5 ± 7,8 ^{*1,2}	6,1 ± 0,75	82,4 ± 2,8 ^{*1,2}	2,3 ± 0,5	1,3 ± 0,4
5	Аз+ аутолизат (№3)	4,2 ± 0,9 ^{*1}	63,7 ± 7,1 ^{*1,2}	5,3 ± 0,34	73,2 ± 2,3 ^{*1,2}	2,0 ± 0,3	1,7 ± 0,3

Примечание: * ^{1,2} – $p < 0,05$ относительно 1-й или 2-й группы, ЦК – центральные квадраты, ПК – периферические квадраты, ВА – вертикальная (познавательная) активность, ДА – общая двигательная активность, Гр – груминг, Б – болюсы.

универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [3, 6].

Из таблицы 2 видно, что животные, получавшие аутолизаты селезенки яков, проявляли высокую общую двигательную активность. Количество посещений квадратов и вставаний на задние конечности у мышей третьей, четвертой и пятой групп в 2,1, 1,7 и 1,5 раза соответственно превышало общую двигательную активность животных второй группы.

Включение в рацион питания животных аутолизата с высокой ростстимулирующей активностью на фоне иммуносупрессии, повысило вертикальную двигательную активность на 75 %, что, в свою очередь, относительно показателей контрольной группы составило 93,8 %. Данный аутолизат восстанавливал показатели актов груминга и дефекации до уровня контрольной группы. Показатели познавательной деятельности мышей, получавших биорегуляторы со средней и низкой ростстимулирующей активностью, увеличились на 40, 5 и 22,1 % и составили 75,3 и 65,4 % соответственно относительно контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования свидетельствуют об иммунобиологической эффективности полученных образцов, так как они восстанавливали показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне иммунодепрессии, вызванной азатиоприном.

Сведения об авторах

Жамсаранова Сэсэгма Дашиевна – д.б.н., профессор, заведующий кафедрой «Биоорганическая и пищевая химия» Института пищевой инженерии и биотехнологии (ИПИБ), Восточно-Сибирского государственного университета технологий и управления (ВСГУТУ) (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40В, стр. 1; тел.: 8 (3012) 43-14-15, тел. сот.: 89246522858; тел. служебный 8 (3012) 41-71-46; e-mail: office@esstu.ru)

Гонгаева Аюна Галдановна – аспирант 3-го года обучения ВСГУТУ, ИПИБ, кафедра «Биоорганическая и пищевая химия» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 60; тел. сот.: 89246530700; тел. служ.: 8 (3012) 417146; e-mail: gonza10.05.87@mail.ru)

2. Исследуемые образцы обладали нейромодулирующей активностью, выражающейся в усилении поведенческих реакций экспериментальных животных на фоне азатиоприновой иммуносупрессии.

3. Степень выраженности нейроиммунобиологической эффективности исследуемых аутолизатов селезенки яков проявлялась в зависимости от уровня тимической ростстимулирующей активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арион В.Я. Иммунологически активные факторы тимуса // Итоги науки и техники. Сер. Иммунология / ВИНТИ. – 1981. – Т. 9. – С. 10–50.
2. Гонгаева А.Г., Битуева А.В., Жамсаранова С.Д. Оптимизация этапа аутолиза гомогената селезенки яков на основе математического метода планирования эксперимента // Вестник ВСГУТУ. – Улан-Удэ, 2011. – № 4 (35). – С. 109–114.
3. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. – Л.: Наука, 1988. – 251 с.
4. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: Методические указания – М., 1998. – 86 с.
5. Bhattacharya S.K., Satyan K.S. Experimental methods for evaluation of psychotropic agents in rodents I. Antianxiety agents // Indian J. Exp. Biol. – 1997. – Т. 35, N 6. – P. 565–575.
6. Fabry Z., Raine C.S., Hart M.N. Nervous tissue as an immune compartment: The dialect of the immune response in the CNS // Immunol. Today. – 1994. – Vol. 15, N 5. – P. 218–224.

М.Ю. Итыгилов, А.А. Торопова, Я.Г. Разуваева, С.А. Чукаев

АНТИОКСИДАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «ПОЛИНООФИТ»

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)
Бурятский государственный университет (Улан-Удэ)

В опытах на 70 белых крысах линии Wistar установлено антиоксидантное действие комплексного растительного средства «Полиноофит» на фоне постнаркозного состояния. Показано, что введение «Полиноофита» уменьшает содержание продуктов перекисного окисления липидов и повышает активность антиоксидантных ферментов в сыворотке крови и гомогенате головного мозга.

Ключевые слова: комплексное растительное средство «Полиноофит», антиоксидантное действие

ANTIOXIDANT EFFECT OF PHYTOREMEDY "POLYNOOPHYT"

M.Yu. Itygilov, A.A. Toropova, Ya.G. Razuvayeva, S.A. Chukayev

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude

70 white rats (Wistar) of both sexes with the initial body weight 160-180g were used in the carried out research. It is defined that the phytoremedy "Polynoophyt" has antioxidant effect in narcosis of natrium thiopental. It is established, that the phytoremedy "Polynoophyt" inhibits lipid peroxidation and activates antioxidative system of body in serum and brain homogenate in narcosis of natrium thiopental.

Key words: phytoremedy "Polynoophyt", antioxidant effect

«Полиноофит» условное название жидкого водно-спиртового экстракта многокомпонентного растительного средства, разработанное в Отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН. В состав «Полиноофита» входят: *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Paeonia anomala* (L.), *Gnaphalium uliginosum* (L.), *Polygonum aviculare* (L.), *Rosa* (L.), *Pentaphilloides fruticosa* (L. O. Schwarz) и *Sanguisorba officinalis* (L.) Способ его получения защищен патентом [5].

Целью работы явилось оценка влияния жидкого экстракта растительного средства «Полиноофит» на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в постнаркозном состоянии у белых крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на 40 белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой тела 160 – 180 г, содержащихся в стандартных условиях вивария при температуре 21 – 22 °С и естественном световом дне. Эксперименты на животных осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Животные были разделены на 4 группы. Животным первой и второй опытной группы в течение пяти дней до проведения экспериментов вводили соответственно деалкоголизированный экстракт «Полиноофит» в объеме 7 мл/кг и пирацетам в дозе 200 мг/кг. Животные контрольной и интактной групп получали эквивалентное количество воды очищенной по аналогичной схеме. На 5-й день эксперимента животным опытной и контрольной групп внутрибрюшинно вводили натрия тиопентал в дозе 40 мг/кг. Животным интактной группы натрия тиопентал не вводили. Через 1 сутки животных декапитировали. Для оценки

интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли в сыворотке крови и гомогенате головного мозга белых крыс содержание малонового диальдегида (МДА) [6]. Показатели антиоксидантной системы организма оценивали по активности каталазы в сыворотке крови и гомогенате головного мозга [1] и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови [7], а также по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) в крови [8]. Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что введение натрия тиопентала приводит к активации перекисного окисления липидов и снижению антиоксидантной защиты организма. Так, у животных контрольной группы содержание МДА в сыворотке крови и гомогенате мозга повышалось в среднем в 2,2 раза, активность каталазы в сыворотке крови и гомогенате мозга снижалась в 4,6 и 1,6 раза соответственно, активность СОД в плазме крови и содержание восстановленного глутатиона – в 1,6 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных интактной группы (табл. 1).

Курсовое введение животным «Полиноофита» и пирацетама вызывало ингибирование процессов перекисного окисления липидов и повышение антиоксидантного статуса организма (табл. 1). Так, у животных первой и второй опытных групп содержание МДА в сыворотке крови снижалось в 1,5 раза, а в гомогенате мозга – в 1,3 раза; активность каталазы в сыворотке крови повышалась в 3,1 и 2,0 раза, СОД – в 1,2 раза, а содержание восстановленного глутатиона – в 1,3 и 1,5 раза соответственно по сравнению с показателями у животных контрольной группы.

Таблица 1

Влияние «Полинофита» и пирацетама по показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему организма белых крыс при введении тиопентала натрия

Показатели	Группы животных			
	Интakтная (H ₂ O)	Контрольная (TH + H ₂ O)	Опытная 1 (TH+«Полинофит»)	Опытная 2 (TH+пирацетам)
МДА в сыворотке, нмоль/мл	1,60 ± 0,19	3,50 ± 0,25	2,40 ± 0,24*	2,50 ± 0,17*
МДА в мозге, нМ/г ткани	0,14 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,23 ± 0,01*	0,20 ± 0,01*
Каталаза в сыворотке, мкат/л	600,20 ± 48,08	131,40 ± 18,25	409,80 ± 44,21*	268,52 ± 64,56
Каталаза в мозге, мкат/мг	1168,20 ± 32,91	727,55 ± 76,69	940,60 ± 40,82*	944,10 ± 21,92
СОД, мкмоль/мл	60,60 ± 2,00	38,70 ± 2,24	45,50 ± 1,34	47,60 ± 1,58
ВГ, мкмоль/мл	10,50 ± 0,43	6,50 ± 0,52	8,70 ± 0,37*	9,70 ± 0,69*

Примечание: * – значения значимы по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$; TH – тиопентал натрия.

Таким образом, курсовое профилактическое введение животным «Полинофит» оказывает выраженное антиоксидантное действие на фоне постнаркозного состояния (тиопентал натрия, 40 мг/кг), что обусловлено содержанием в данном исследуемом средстве значительного количества флавоноидов: апигенин, гесперидин, лютеолин, нарингенин, байкалин, кверцетин, мирицетин, кемпферол и галловой кислоты [5]. Известно, что растительные полифенолы являются ловушками свободных радикалов, защищают организм от оксидантного стресса, блокируют процессы ПОЛ, меняют структурные характеристики биологических мембран [9]. К природным антиоксидантам относят также витамины E, A, K [9, 10, 13], содержащиеся в значительном количестве в шиповнике, горце птичьим, сушеные топяной, курильском чае [3]. Выраженным антиоксидантным действием обладают растения, входящие в состав «Полинофита»: *Pentaphillodes fruticosa* [4, 12], *Rosa* [2, 14], *Polygonum aviculare* [11] и другие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Методы определения активности каталазы // Лабораторное дело. — 1998. — № 6. — С. 16 — 19.
2. Лапинский А.Г., Горбачев В.В. Антирадикальная активность экстрактов из некоторых дикоросов Северного охотоморья // Хим-фарм. журнал. — 2006. — Т. 40, № 6. — С. 27 — 29.
3. Лекарственное растительное сырье. Фармакогнозия / под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. — СПб., 2004. — 765 с.
4. Макарова М.Н., Макаров В.Г., Станкевич Н.М. и др. Характеристика антирадикальной активности экстрактов из растительного сырья и содержание в них дубильных веществ и флавоноидов // Растительные ресурсы. — 2005. — Т. 41, Вып. 2. — С. 106 — 115.
5. Николаев С.М., Дымшнеева Л.Д., Николаева И.Г., Николаева Г.Г. Лекарственное средство, обладающее ноотропной активностью. Патент на изобретение № 2331432 С1 от 20.08.2007
6. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК // Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 66 — 68.
7. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах // Лабораторное дело. — 1985. — № 11. — С. 678 — 681.
8. Anderson T. Omeprazole drug interaction studies // Clin. Pharmacokinet. — 1991. — Vol. 21, N 38. — P. 1603.
9. Cook N.C., Jamman S. Flavonoids: chemistry, metabolism, cardioprotective, effects and dietary sources // J. Nature. Biochem. — 1996. — Vol. 7. — P. 66 — 76.
10. Crabtree D.V., Adier A.J. Is B-carotene an antioxidant? // Med. Hypotheses. — 1997. — Vol. 48. — P. 183 — 187.
11. Hsu C.Y. Antioxydant activity of extract from *Polygonum aviculare* // Biol. res. — Vol. 39, N 2. — P. 281 — 288.
12. Oktybrsky O., Vysokina G., Musika N. et al. Assessment of antioxidant of plant extracts using microbial test systems // J. Appl. Microbiol. — Vol. 106, N 4. — P. 1175 — 1783.
13. Packer L., Rimbach G., Virgili F. Antioxidant activity and biologic properties of a procyanidin — rich extract from pine (*Pinus maritime*) bark, pycnogenol // Free. Radic. Biol. Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 704 — 724.
14. Wenzig E.M., Widowitz U., Kunert O. et al. Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (*Rosa canina* L.) preparations // Phytomedicine. — Vol. 15, N 10. — P. 826 — 835.

Сведения об авторах

Итыгилов Михаил Юрьевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и традиционной медицины БГУ (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; тел.: 8 (9025) 655439; e-mail: dexter_81@bk.ru)

Торопова Анюта Алексеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН. (670037, Россия, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13, факс: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: tatur75@mail.ru)

Разуваева Янина Геннадьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ИОЭБ СО РАН

Чукаев Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой клинической фармакологии и традиционной медицины БГУ, доцент (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; тел.: 8 (9021) 68-31-64)

Ю.С. Казарян, С.И. Колесников, О.Н. Шашкова, В.Г. Изатулин

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЕНКИ ПРИ СЛУЧАЙНЫХ И СУИЦИДАЛЬНЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ НА ФОНЕ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

Данное исследование показало, что предшествующая отравлению совокупность первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации селезенки и сопровождающего отравление длительного стресса усугубляют поражение органа, приводя к выраженному повреждению его паренхимы и стромы, что значительно снижает его функциональные показатели.

Ключевые слова: этиленгликоль, селезенка, отравление, стресс

THE MAIN MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF LIVER IN CASUAL AND SUICIDAL POISONINGS WITH ETHYLENE GLYCOL BY ACUTE AND CHRONIC STRESS

Yu.S. Kazaryan, S.I. Kolesnikov, O.N. Shashkova, V.G. Isatulin

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Our investigation showed that the stress-induced alteration of liver, preceding poisoning and toxic stress, accompanying poisoning and having lingering character, intensify lesion of organ, leading to considerable injury of its parenchyma and stroma.

Key words: ethylene glycol, liver, poisoning, stress

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие общества, его производственных сил, химии, техники, новых промышленных технологий приводит к постоянному увеличению количества ядовитых веществ. Общее число синтезированных химических соединений в настоящее время превысило 10 млн. [1] Из года в год неуклонно растет число острых и хронических отравлений, показателей в производстве и в быту. По материалам Минздрава среди госпитализированных больных в специализированные токсикологические центры России (2011 г.) доля больных с острыми отравлениями прижигающими ядами составляла 1,9–13,6 %; различными медикаментозными средствами, преимущественно психотропного действия, 24,1–74,9 %, этиловым спиртом и суррогатами – 8,3–56,3 % [1, 4] В настоящее время широко и подробно представлены методы диагностики и лечения различных отравлений, в том числе и отравления этиленгликолем. Изучены токсикокинетика и морфофункциональные изменения в жизненно важных органах, обусловленные специфическим действием токсина. Но изменения в органах, для которых этиленгликоль не является тропным ядом, каким является, например, селезенка, не рассматривались до сих пор.

Также анализ литературы показал, что в патогенезе острых отравлений, в том числе и этиленгликолем, не учитывается такое важнейшее звено, как преморбидное состояние человека и развивающийся при отравлении токсический стресс, имеющий самостоятельное значение в развитии патологического процесса [2, 36]. Кроме того, повреждающее действие токсического стресса изучено в настоящее время только в эксперименте, а не на клиническом материале [5, 8].

Значимость работы определяется тем, что выявлена патогенетическая роль преморбидного стресса, предшествующего отравлению, в альтерации селезенки при отравлении этиленгликолем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе ИГМУ, Иркутского областного токсикологического центра и МУЗ ГКБ ИАПО, областного бюро судебной экспертизы, и входит частью в план исследования Федеральной отраслевой программы «Изучение общих закономерностей патологических процессов и разработка принципов и методов их коррекции» и комплексной программы «Здоровье населения России». В работу вошли материалы ретроспективного анализа 172 историй болезней лиц, находящихся на стационарном лечении в Иркутском областном центре по лечению острых отравлений и собственных клинических наблюдениях 126 больных с отравлениями этиленгликолем.

Из числа пострадавших (собственные наблюдения), случайные отравления этиленгликолем выявлены у 64 человек (50,8 %), в 62 случаях (49,2 %) этиленгликоль принимали с целью суицида.

Согласно этиологии исследуемые были разделены на 3 группы.

1. Случайные отравления этиленгликолем.
2. Суицидальные отравления с коротким преморбидным стрессом (отравления в состоянии аффекта).
3. Суицидальные отравления после продолжительного преморбидного психо-эмоционального напряжения.

Основной группой методов являлось исследование секционного материала (гистологические,

гистохимические и морфометрические методы исследования селезенки).

Забор секционного материала осуществляли не позднее 8 часов с момента смерти пациента на 1–2, 3–4, 5–6, 7–8 и 9–10-е сутки с момента отравления.

Для световой микроскопии полученные фрагменты органа фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, и после проводки по спиртам, заливали в парафин. Серийные срезы изготавливали толщиной в 8 мкм, после чего окрашивали гематоксилин-эозином.

Для изучения состояния соединительнотканной стромы паренхиматозных органов микропрепараты окрашивали пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Ретикулярные волокна выявляли импрегнацией азотнокислым серебром по методу Бильшовского в модификации Юриной. Световую микроскопию и морфометрические исследования срезов проводили при увеличении в 200 раз, используя сетку Автандилова и окуляр-микрометр. Измерения проводили не менее чем в 20 полях зрения.

В паренхиме селезенки определяли объемную долю красной и белой пульпы, лимфатических фолликулов в белой пульпе, содержание эритроцитов и гемосидерина в красной пульпе, количество макрофагов в красной пульпе, количество коллагеновых и ретикулярных волокон в белой пульпе.

Полученные числовые результаты исследований соответствовали нормальному распределению и были обработаны стандартными статистическими параметрическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента для исследования достоверности различия. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости менее 0,05. Результаты исследования представлялись в виде графиков, диаграмм, таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выяснения роли стресса в проявлении морфофункциональных изменений в селезенке при острых отравлениях этиленгликолем первоначально необходимо было определить какие изменения происходят при случайном отравлении.

Так, изучение содержания кортизола и пролактина в крови у лиц при случайном отравлении этиленгликолем (1-я группа) показало, что уровень исследуемых гормонов в первые сутки составляет $511,4 \pm 57,5$ и $869,4 \pm 57,4$ нмоль/л соответственно.

У пострадавших второй группы содержание этих гормонов было $543,4 \pm 5,5$ и $1024,6 \pm 12,7$ нмоль/л, что превышает уровень гормонов 1-й группы в 1,06 и 1,18 раза.

Наименьшие показатели исследуемых гормонов отмечались при суицидальном отравлении этиленгликолем после продолжительного преморбидного стресса.

Уровень кортизола был ниже его содержания в 1-й группе в 1,07 раза, и в 1,14 раза, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Значительно ниже, чем в 1-й и 2-й группах определялся и уровень пролактина в крови. Дальнейший анализ полученного материала

показал, что наименьшие колебания содержания гормонов наблюдаются при суицидальном отравлении после продолжительного преморбидного стресса (3-я группа). Уровень гормонов у них к 7-м суткам процесса опускался значительно ниже контрольных показателей ($p < 0,05$), тогда как в 1-й и 2-й группах в этот период отмечалась лишь нормализация содержания кортизола.

Одновременно у пострадавших 1-й и 2-й групп, через 1,5 суток после отравления, отмечалось повышение содержания эозинофилов в крови, что соответствовало переходу стресс-реакции из стадии тревоги в стадию резистентности. В 3-й группе в ответ на продолжительный преморбидный стресс (стадия истощения) напротив отмечалась выраженная эозинофилопения.

Морфологические исследования показали, что в первые сутки после отравления во всех группах отмечается увеличение объемной доли красной пульпы, но наибольшего значения этот показатель достигает в 3-й группе пострадавших. Это обусловлено сочетанием двух факторов: выраженным полнокровием органа и снижением относительного объема белой пульпы до $12,7 \pm 0,8$ % ($p < 0,01$), тогда как у пострадавших 1-й и 2-й групп относительный объем белой пульпы составляет $14,3 \pm 0,37$ % ($p < 0,01$) и $14,7 \pm 0,3$ % ($p < 0,01$) соответственно.

Тем временем, в 1–2-е сутки после случайного отравления ЭГ объемная доля эритроцитов в красной пульпе достигает $38,4 \pm 0,9$ % ($p < 0,05$). На фоне увеличения уровня гемосидерина ($1,92 \pm 0,2$ % ($p < 0,01$) — в 2,3 раза от нормы) в красной пульпе, значительно увеличивается и число макрофагов до $4,25 \pm 0,34$ % ($p < 0,01$).

При суицидальном отравлении ЭГ в состоянии аффекта количество эритроцитов в красной пульпе в этот период достигает $26,3 \pm 1,22$ % ($p < 0,05$) от исходного значения. На фоне нормального уровня гемосидерина в красной пульпе, отмечается значительное увеличение его в селезеночных макрофагах. Одновременно почти в 1,8 раза по сравнению с нормой ($4,39 \pm 0,26$ % ($p < 0,05$)) увеличивается и количество макрофагов.

При суицидальном отравлении ЭГ в состоянии хронического стресса количество эритроцитов в красной пульпе возрастает более чем в 2 раза и достигает $57,1 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). Отмечается увеличение гемосидерина в 2,5 раза ($2,1 \pm 0,17$ % ($p < 0,01$)), но количество макрофагов снижено и составляет всего $73,5$ % ($1,8 \pm 0,2$ % ($p < 0,01$)) от исходных значений.

На 3–4-е сутки у пострадавших 1-й группы объемная доля белой пульпы составляет $13,6 \pm 0,29$ % ($p < 0,05$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, содержание эритроцитов в ней увеличено в 1,63 раза ($42,9 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$)). Уровень гемосидерина составляет $2,41 \pm 0,33$ % ($p < 0,01$), что значительно выше исходных показателей. Количество макрофагов составляет $4,62 \pm 0,36$ % ($p < 0,05$) от общего числа клеток, что в 1,87 раза выше исходных значений.

У пострадавших 2-й группы объемная доля белой пульпы в этот период незначительно снижается и составляет $13,2 \pm 0,24\%$ ($p < 0,01$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, количество эритроцитов увеличено в 1,65 раза и держится на уровне $43,4 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Содержание гемосидерина составляет $2,3 \pm 0,21\%$ ($p < 0,01$) что значительно выше исходных показателей. Число макрофагов составляет до $4,7 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$) от общего числа клеток и в 1,9 раза превышает исходные значения.

Объемная доля белой пульпы у пострадавших 3-й группы на 3–4-е сутки составляет $11,2 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Красная пульпа с явными признаками полнокровия, количество эритроцитов в ней увеличивается в сравнении с предыдущим сроком до $58,4 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). Содержание гемосидерина составляет $2,68 \pm 0,14\%$ что значительно выше исходных показателей ($p < 0,01$). Число макрофагов достигает $2,7 \pm 0,15\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$), что в 1,1 раза выше исходных значений.

На 5–6-е сутки объемная доля белой пульпы у пострадавших 3-й группы по сравнению с пострадавшими 1-й и 2-й групп снижается с $16,0 \pm 0,75$ и $15,9 \pm 0,38\%$ соответственно, до отметки $10,4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$). В красной пульпе селезенки у пострадавших 1-й группы в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается до $40,2 \pm 0,83\%$ ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина также уменьшается, достигая $1,45 \pm 0,2\%$, что явно свидетельствует об снижении разрушения эритроцитов ($p < 0,01$), но количество макрофагов в этот период в 1,75 раза превышает нормальные показатели и составляет $4,3 \pm 0,19\%$ от общего числа клеток ($p < 0,01$).

У пострадавших 2-й группы на 5–6-е сутки от момента отравления объемная доля белой пульпы составляет $15,9 \pm 0,38\%$ ($p < 0,05$). В красной пульпе селезенки в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается до $41,5 \pm 0,8\%$ от нормы ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина снижается до $1,3 \pm 0,24\%$, но еще превышает исходные показатели, что явно свидетельствует еще об усилении разрушения эритроцитов ($p < 0,01$). Количество макрофагов в этот период почти в 1,8 раза превышает нормальные показатели и составляет $4,41 \pm 0,25\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$).

У пострадавших 3-й группы на 5–6-е сутки объемная доля белой пульпы составляет $10,4 \pm 0,5\%$ В красной пульпе селезенки в сравнении с предыдущим сроком содержание эритроцитов снижается более чем на 10 % и составляет $52,4 \pm 0,73\%$ ($p < 0,05$). Содержание же гемосидерина увеличивается до $2,9 \pm 0,18\%$, превышая нормальные показатели в 3,45 раза, что свидетельствует об усиленном разрушении эритроцитов ($p < 0,01$). Возрастает и количество макрофагов, которые в 1,26 раза превышают нормальные показатели и составляют $3,1 \pm 0,28\%$ от общего числа клеток ($p < 0,05$).

На 7–8-е сутки у пострадавших 1-й группы объемная доля белой пульпы составляет $16,4 \pm 0,64\%$. В красной пульпе число эритроцитов постепенно

нормализуется, составляя $37,1 \pm 0,64\%$, но еще в 1,41 раза выше исходных показателей. Содержание гемосидерина снижается и составляет $1,59 \pm 0,32\%$ от нормы ($p < 0,01$). Количество макрофагов существенно повышается до $4,81 \pm 0,42\%$ в сравнении с предыдущим сроком.

На 7–8-е сутки у пострадавших 2-й группы объемная доля белой пульпы составляет $16,4 \pm 0,2\%$. В красной пульпе объемная доля эритроцитов снижается до $36,6 \pm 1,17\%$. Снижается в ней и содержание гемосидерина, но еще в 1,63 раза превышает нормальные показатели и составляет $1,37 \pm 0,19$ от нормы ($p < 0,05$). Существенно не изменяется в сравнении с предыдущим сроком количество макрофагов составляя $4,8 \pm 0,19\%$ ($p < 0,05$).

У 3-й группы пострадавших на 7–8-е сутки объемная доля белой пульпы составляет всего $61,3\%$, то есть $11,4 \pm 0,76\%$, от нормальных показателей, в красной пульпе число эритроцитов снижается, достигая $43,8 \pm 1,08\%$. Содержание гемосидерина в ней снижается, но еще превышает нормальные показатели и составляет $2,0 \pm 0,15\%$ ($p < 0,01$). Но существенно повышается в сравнении с предыдущим сроком количество макрофагов до $4,8 \pm 0,19\%$.

У 1-й группы на 9–10-е сутки объемная доля белой пульпы составляет $16,5 \pm 0,71\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $34,8 \pm 0,77$, но оно, по-прежнему, превышает еще нормальные значения. Содержание гемосидерина уменьшается до $1,07 \pm 0,12\%$ ($p < 0,01$). Количество макрофагов составляет $3,53 \pm 0,24\%$ от общего числа клеток красной пульпы.

На 9–10-е сутки пострадавших при суицидальном отравлении этиленгликолем в состоянии аффекта доля белой пульпы несущественно снижена, до $17,1 \pm 0,32\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $35,2 \pm 0,86\%$, но оно по-прежнему превышает еще нормальные значения. Содержание гемосидерина уменьшается до $1,1 \pm 0,11\%$ от нормы ($p < 0,01$). Количество макрофагов красной пульпы составляет $3,42 \pm 0,19\%$ от общего числа клеток красной пульпы.

На 9–10-е сутки у пострадавших 3-й группы объемная доля белой пульпы несущественно изменяется и составляет $11,9 \pm 0,84\%$. В красной пульпе в сравнении с предыдущим сроком исследования отмечается снижение количества эритроцитов до $39,4 \pm 0,9\%$, что превышает нормальные значения почти в 1,5 раза. Содержание гемосидерина уменьшается до $2,2 \pm 0,2\%$, но остается высоким, превышающим норму в 2,6 раза ($p < 0,01$). Количество макрофагов красной пульпы также остается на высоком уровне и составляет $4,25 \pm 0,26\%$ от общего числа клеток.

Содержание эритроцитов в красной пульпе у пострадавших на фоне хронического стресса в 1-е сутки отравления увеличивается, достигая $57,1 \pm 1,5$, что превышает аналогичные показатели у пострадавших при случайном отравлении ($38,4 \pm 0,9\%$) и при суицидальном отравлении в

состоянии аффекта ($38,9 \pm 1,04\%$) в 1,62 и 1,43 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Признаком тяжести процесса может служить содержание гемосидерина. В результате разрушения эритроцитов увеличивается не только содержание гемосидерина, но и макрофагов. Наиболее всего эти показатели возрастают у пострадавших третьей исследуемой группы больных (рис. 10). У этой же группы пострадавших отмечаются наибольшие изменения относительного объема белой пульпы, что является критерием уровня стрессорной альтерации органа.

ВЫВОДЫ

1. Развивающийся при отравлении этиленгликолем токсический стресс усугубляет клиническую картину отравления, усиливает поражение селезенки, снижает многие ее функциональные показатели.

2. При случайном отравлении этиленгликолем и в состоянии аффекта максимальные поражения селезенки отмечаются на 5–6-е сутки, а при отравлении на фоне дистресса на 3–4-е сутки, что соответствует времени перехода стадии тревоги токсического стресса в стадию резистентности.

3. Независимо от вида отравления, лабораторные показатели изменения функции селезенки проявляются на 1–2 суток позже, чем их структурная перестройка.

4. Преморбидное психоэмоциональное состояние пострадавших в значительной степени оказывает влияние на клиническую картину, тяжесть и исход острого отравления этиленгликолем. Продолжительный преморбидный психоэмоциональный стресс усиливает поражение селезенки за счет выраженной первичной неспецифической стресс-индуцированной альтерации.

5. Клинические проявления отравления и патоморфологическая картина поражения селезенки

определяются действием нескольких звеньев патогенеза: наличием и степенью выраженности преморбидного стресса, специфическим токсическим действием этиленгликоля и его метаболитов, и неспецифическим стресс-индуцированным действием сопутствующего отравлению токсического стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.Г., Ельков А.Н., Ливанов А.С., Ильяшенко К.К. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008.
2. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисного окисления липидов // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. 111. — № 6.
3. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Петров С.И., Батунова И.В. Сравнительная характеристика стресса при острых отравлениях // 3-й съезд токсикологов России: тез. докл. — М., 2008.
4. Богомолова И.Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений суррогатами алкоголя по морфологическим данным // Судебно-медицинская экспертиза. — 2004. — № 5.
5. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTIKA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. — М.: Информационно-издательский дом «Филин», 1997.
6. Виксин Ю.С. Острые отравления этиленгликолем // Клиническая медицина. — 1964. — Т. 42, № 4.
7. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983.
8. Шашкова О.Н. и др. Роль стрессорной альтерации паренхиматозных органов в патогенезе острых отравлений // Здоровье семьи — XXI век: мат. XIII междунар. науч. конф. — Хургада, Египет: Изд-во «ОТ и ДО», 2009. — С. 419–420.

Сведения об авторах

Казарян Юлия Сергеевна — старший преподаватель кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)

Колесников Сергей Иванович — академик РАМН, председатель Президиума ВСНЦ СО РАМН

Шашкова Ольга Николаевна — д.м.н., старший преподаватель кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)

Изатулин Владимир Григорьевич — д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ИГМУ (664043, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 3; тел.: (3952) 24-33-61)

П.Б. Лубсандоржиева

КАЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В АДАПТОГЕННОМ СРЕДСТВЕ

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

Хроматографическим методом на тонком слое силикагеля в соответствующих подвижных фазах идентифицированы основные фенольные соединения компонентов адаптогенного средства Адаптофит, что позволяет подтвердить присутствие в его составе травы *Polygonum aviculare* L. (гиперозид), листьев черных *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch. (рутин, галловая кислота), соцветий *Calendula officinalis* L. (нарциссин), плодов *Punica granatum* L. (галловая кислота, галлотаннин).

Ключевые слова: Адаптофит, фенольные соединения

THE QUALITATIVE CHARACTERISTIC OF PHENOLIC SUBSTANCES IN ADAPTOGENIC REMEDY

P.B. Lubsandorzhieva

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

The basic phenolic compounds of components of the adaptogenic remedy Adaptophyte were identified by using thin layer chromatographic method with corresponding mobile phases that allow to confirm presence herb of *Polygonum aviculare* L. (hyperoside), leaves black of *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch. (rutin, gallic acid), inflorescences of *Calendula officinalis* L. (narcissin), fruits of *Punica granatum* L. (gallic acid, gallotannin) in its composition.

Key words: Adaptophyte, phenolic compounds

При разработке нормативно-технической документации на новое средство (или БАД) ставится задача предусмотреть оценку его качества по количественному содержанию действующих веществ, подтвердить присутствие того или иного растительного компонента в составе средства физико-химическими методами. Ранее был изучен компонентный состав эфирного масла адаптогенного средства Адаптофит, в состав которого входят эфиромасличные виды: корневища и корни *Inula helenium* L., *Rhaponticum carthamoides* (Willd) DC., *Althaea officinalis* L., *Acorus calamus* L., *Zingiber officinale* Roscoe, плоды *Elettaria cardamomum* Maton., *Myristica fragrans* Houtt., *Piper longum* L., *Juniperus communis* L., кора *Cinnamomum cassia*, и определены индикаторные вещества в составе ЭМ для подтверждения присутствия компонента в средстве.

Цель данной работы — определение качественного состава фенольных соединений хроматографическим методом в Адаптофите и его компонентах, не содержащих эфирные масла: в траве *Polygonum aviculare* L., листьях черных *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch., соцветиях *Calendula officinalis* L., плодах *Punica granatum* L., хитозане.

МЕТОДИКА

Фармакопейные виды сырья, хитозан приобретены в аптечной сети, пряности, плоды *P. granatum* — в торговой сети, листья *B. crassifolia* собраны в Прибайкальском районе Бурятии в осенний период 2009—2010 гг. Из исходной смеси последовательной экстракцией получены 3,35 % гексановой фракции, 19,9 % спиртовой (96% этанол), 30,35 % спиртовой (40 % этанол), 23,15 % водной фракции.

Соотношение неполярных, среднеполярных и гидрофильных экстрактивных веществ в Адаптофите примерно одинаково (1 : 1,3 : 1). Для анализов использованы водно-спиртовые извлечения из *C. officinalis*, *B. crassifolia*, *P. granatum*, *P. aviculare*.

Для хроматографии на тонком слое силикагеля использованы системы растворителей: этилацетат — муравьиная кислота, уксусная кислота — вода (100:11:11:26) (I), хлороформ — этилацетат-уксусная кислота (50:50:1) (II), бутанол — вода — этанол 95% — уксусная кислота (34 : 24 : 20 : 5) (III). На линию старта пластинки с силикагелем микропипеткой наносят около 0,05 мл извлечения, рядом наносят такие же объемы растворов достоверных образцов отдельных веществ, хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 12—15 см, пластинку вынимают, сушат на воздухе, просматривают в УФ свете, опрыскивают проявляющим реактивом: 3% раствор алюминия хлористого (для обнаружения флавоноидов), 1% ванилин в концентрированной кислоте серной (для галлотаннинов), 1% раствор нингидрина в 96% спирте этиловом (для аминокислот, хитозана).

Для определения свободных аминокислот (АМК) и идентификации хитозана в Адаптофите апробирована методика анализа аминокислот по реакции с нингидрином [3]. 1,0 г (точная навеска) Адаптофита экстрагировали 50 мл воды дистиллированной (4-кратная экстракция) при 90 °С в течение 30 мин. В водном извлечении определяли содержание свободных АМК по реакции с нингидрином. Высушенный шрот экстрагировали при комнатной температуре 25 мл 2% кислоты уксусной (для растворения хитозана). К 0,5 мл извлечения

(2% кислота уксусная) добавили 5,0 мл буфера фосфатного (рН 6,4), 0,5 мл 1% р-ра нингидрина, в течение 60 мин раствор нагревали на кипящей водяной бане.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные биологически активные вещества *C. officinalis* (кроме тритерпеновых соединений, эфирного масла) — флавоноиды представлены производными кверцетина, изорамнетина [4], доминирующим веществом является нарциссин [6]. Гиперозид является доминирующим флавоноидным веществом для *P. aviculare* [1], рутин — для *B. crassifolia* [5].

В табл. 1 приведены данные хроматографического обнаружения основных фенольных соединений Адаптофита и его компонентов. При хроматографировании извлечения Адаптофита в подвижной фазе I, кроме идентифицированных с достоверными образцами флавоноидов, обнаружены вещества с R_f 0,10 (желтое окрашивание), 0,75 (синее окрашивание); у извлечения *B. crassifolia*, кроме рутина с R_f 0,35, одно пятно с R_f 0,78 (коричневое окрашивание); у извлечения *P. aviculare*, кроме гиперозида с R_f 0,55, 2 вещества с R_f 0,75 (синее) и R_f 0,80 (коричневое окрашивание); у извлечения *C. officinalis*, кроме нарциссина, 4 вещества с R_f 0,10 (желтое окрашивание), 0,35 (желтое окрашивание), 0,60 (желтое окрашивание) и 0,78 (синее окрашивание).

Галловая кислота — как индикаторное вещество для подтверждения присутствия в Адаптофи-

те листьев *B. crassifolia* [5], плодов *P. granatum* [7] при совместном хроматографировании (ТСХ, II) извлечений из Адаптофита и его отдельных компонентов (*B. crassifolia*, *P. granatum*) проявляется на уровне стандартного образца с R_f - 0,15-0,20, при этом коричневая окраска после проявления 1% раствором ванилина в концентрированной кислоте серной меняется от пурпурной до светло-фиолетовой.

Для определения свободных аминокислот и идентификации хитозана в Адаптофите апробирована методика анализа аминокислот по реакции с нингидрином. В водном извлечении Адаптофита содержание свободных аминокислот составляет 0,14 — 0,31 % в пересчете на глутаминовую кислоту (табл. 2).

Хитозан является аминополисахаридом, нерастворим в воде, спирте, его структурное звено — глюкозамин в свободном виде не встречается. Для идентификации хитозана в составе многокомпонентного средства сталкиваются с проблемой присутствия в исследуемом средстве аминокислот [2], поэтому для их удаления Адаптофит экстрагировали горячей водой, как указано выше. Цветная реакция извлечения Адаптофита в 2% кислоте уксусной с нингидрином не стабильна, быстро исчезает, поэтому необходим подбор условий проведения реакции растворенного хитозана с нингидрином (табл. 2).

Нерастворенный хитозан имеет стабильную синюю окраску с раствором нингидрина, и этот признак можно использовать для обнаружения

Таблица 1
Хроматографическое обнаружение фенольных соединений в Адаптофите и его компонентах

Наименование вещества	Подвижная фаза	R_f	Диагностирующий реактив	Окрашивание пятна после проявления	Обнаружение вещества в извлечении
рутин	I	0,35	3% раствор алюминия хлористого	желтое (УФ)	Адаптофит, <i>B. crassifolia</i>
нарциссин	I	0,3	то же	желтое (УФ)	Адаптофит, <i>C. officinalis</i>
гиперозид	I	0,55	то же	желтое (УФ)	Адаптофит, <i>P. aviculare</i>
галловая кислота	II	0,15	1% ванилин в концентрированной кислоте серной	светло-фиолетовое (видимый свет)	Адаптофит, <i>P. granatum</i> , <i>B. crassifolia</i>
галлотаннин	II	0,10	то же	фиолетовое (видимый свет)	Адаптофит, <i>P. granatum</i> , <i>B. crassifolia</i>

Примечание: I — этилацетат — муравьиная кислота, уксусная кислота — вода (100 : 11 : 11 : 26), II — хлороформ — этилацетат — уксусная кислота (50 : 50 : 1).

Таблица 2
Условия проведения реакции растворов Адаптофита с нингидрином

Наименование	Добавление буфера	Окрашивание после проявления 1 % р-ром нингидрина	свободные аминокислоты, %
Адаптофит	—	стабильное синее	0,31
Адаптофит	фосфатный буфер (рН 6,4)	нестабильное синее	0,14
Адаптофит	0,25% р-р карбоната натрия	нестабильное синее	0,18
Хитозан в 2% кислоте уксусной	фосфатный буфер (рН 6,4)	отсутствует	—
Хитозан	фосфатный буфер (рН 6,4)	нестабильное синее	—
Хитозан (нерастворенный)	—	стабильное синее окрашивание	—
Глюкозамина сульфат	—	стабильное синее	—

хитозана в сухой смеси Адаптофита при микроскопическом исследовании. При хроматографировании на силикагеле (ТСХ, III) растворов хитозана и Адаптофита в 2% уксусной кислоте и воде, хитозан проявляется сине-голубым, быстро исчезающим цветом, в Адаптофите пятно хитозана не проявляется, аминокислоты проявляются сплошной линией синего цвета с R_f от 0,12 до 0,5.

Таким образом, хроматографическим методом на тонком слое силикагеля в соответствующих подвижных фазах идентифицированы основные фенольные соединения компонентов адаптогенного средства Адаптофит: гиперозид (трава *Polygonum aviculare* L.), рутин, галловая кислота (листья черные *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch.), нарциссин (соцветия *Calendula officinalis* L.), галловая кислота, галлотаннин (плоды *Punica granatum* L.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Высочина Г.И. Содержание суммы и некоторых основных флавоноидов в надземной части *Polygonum aviculare* L. // Растит. ресурсы. — 1998. — Т. 34, Вып. 4. — С. 47–55.

2. Ежова Е.А. Обоснование и разработка технологии пищевого хитозана и препаратов на его основе: автореф. дис. ... к.т.н. — М., 2005. — 24 с.

3. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α -аминокислот в различных объектах: метод. рек. — Волгоград, 2007. — 106 с.

4. Комисаренко Н.Ф., Чернобай В.Т., Деркач А.И. Флавоноиды соцветий *Calendula officinalis* // Химия природных соединений. — 1988. — № 6. — С. 795–800.

5. Лубсандоржиева П.Б. Бадан толстолистный. Серия. Лекарственные растения тибетской медицины. — Улан-Удэ: изд-во БНЦ СО РАН, 2003. — 90 с.

6. Шарова О.В., Куркин В.А. Флавоноиды цветков календулы лекарственной // Химия растительного сырья. — 2007. — № 1. — С. 65–68.

7. Lansky E.P., Newman R.A. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer // J. of Ethnopharmacology. — 2007. — Vol. 109. — P. 177–206.

Сведения об авторе

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна – старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований ИОЭБ СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 433034; e-mail: bpunsic@mail.ru)

П.Б. Лубсандоржиева, М.В. Балдандоржиева

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА И ЕГО КОМПОНЕНТОВ *IN VITRO*

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

Изучена антиоксидантная активность адаптогенного средства Адаптофит и его компонентов. Наиболее эффективными антиоксидантами являются компоненты Адаптофита: *Bergania crassifolia* (L.) Fritsch, *Polygonum aviculare* L., *Cinnamomum cassia*, которые ингибируют образование МДА в наименьших концентрациях (менее 100 мкг/мл). Средние показатели АОА (IC_{50} — от 100 до 500 мкг/мл) у водорастворимых веществ *Punica granatum* L., *Myristica fragrans* Houtt., *Rhaponticum carthamoides* (Willd.), *Zingiber officinale* Rodcoe, *Calendula officinalis* L. Водные извлечения из *Althaea officinalis* L., *Piper longum* L., *Elettaria cardamomum* Maton., *Inula helenium* L., *Acorus calamus* L. проявляют АОА в высоких концентрациях.

Ключевые слова: адаптогенное средство, антиоксидантная активность

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF THE HERB REMEDY AND ITS COMPONENTS *IN VITRO*

P.B. Lubsandorzhiyeva, M.V. Baldandorzhiyeva

Institute Of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Antioxidant activity of adaptogenic remedy Adaptophyte and its components was studied. The most effective antioxidants are the components of Adaptophyte: *Bergania crassifolia* (L.) Fritsch, *Polygonum aviculare* L., *Cinnamomum cassia* which inhibit formation MDA in the least concentration (less than 100 mkg/ml). Water-soluble substances of *Punica granatum* L., *Myristica fragrans* Houtt., *Rhaponticum carthamoides* (Willd.), *Zingiber officinale* Rodcoe, *Calendula officinalis* L. have average indexes antioxidant activity (IC_{50} from 100 to 500 mkg/ml). Decoctions from *Althaea officinalis* L., *Piper longum* L., *Elettaria cardamomum* Maton., *Inula helenium* L., *Acorus calamus* L. show antioxidant activity in high concentrations.

Key words: adaptogenic remedy, antioxidant activity

Одной из проблем современной медицины является обеспечение профилактики целого ряда заболеваний, которые связаны с изменениями природных и социальных факторов. Для достижения профилактического эффекта целесообразно применение растительных адаптогенов, способных стимулировать защитные силы организма, повышать его работоспособность, сопротивляемость к неблагоприятным внешним факторам окружающей среды. Свободнорадикальное окисление играет существенную роль в развитии стрессорных повреждений органов и дезадаптации организма. В связи с этим поиск новых эффективных адаптогенов с антиоксидантными свойствами для защиты организма от окислительного стресса в экстремальных условиях остается актуальной задачей фармации.

На основе рецептуры тибетской медицины разработано 15-компонентное средство (условное название Адаптофит), обладающее адаптогенной активностью. В состав Адаптофита входят: корневища и корни *Inula helenium* L., *Rhaponticum carthamoides* (Willd) DC., *Althaea officinalis* L., *Acorus calamus* L., *Zingiber officinale* Roscoe, соцветия *Calendula officinalis* L., плоды *Elettaria cardamomum* Maton., *Myristica fragrans* Houtt., *Punica granatum* L., *Piper longum* L., *Juniperus communis* L., кора *Cinnamomum cassia*, трава *Polygonum aviculare* L., листья черные *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch., хитозан.

Цель данной работы — определение антиоксидантной активности (АОА) Адаптофита и его 14 растительных компонентов *in vitro*.

МЕТОДИКА

Фармакопейные виды сырья, хитозан производства ЗАО «Эвалар» приобретены в аптечной сети, пряности производства ООО «Новосибирский пищевой комбинат», плоды *P. granatum* — в торговой сети, листья *B. crassifolia* собраны в Прибайкальском районе Бурятии в осенний период 2009 — 2010 гг. В отдельных растениях определено содержание полифенолов методом перманганатометрии после проведения качественной реакции с железом аммониевыми квасцами.

АОА водных извлечений определена по описанному ранее методу с использованием суспензии желточных липопропротеидов, взятой в качестве модельной системы окисления [15]. Об АОА судили по величине концентрации извлечения — IC_{50} (мкг/мл), необходимой для подавления образования малонового диальдегида (МДА) на 50 % (среднее из 5 определений). Для обработки результатов использованы программы Advanced Grapher 2.2, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты опытов *in vitro* АОА извлечений Адаптофита представлены в таблице 1. Наиболее эффективными антиоксидантами являются компоненты Адаптофита: *B. crassifolia*, *P. aviculare*, *C. cassia*, которые ингибируют образование МДА в наименьших концентрациях (менее 100 мкг/мл). Средние показатели АОА (IC_{50} от 100 до 500 мкг/мл) — у водорастворимых веществ *P. granatum*, *M. fragrans*, *Rh. carthamoides*, *Z. officinale*, *C. officinalis*.

Таблица 1

Антиоксидантная активность водных извлечений компонентов Адаптофита

№	Наименование	Полифенолы в сырье, %	IC ₅₀ , мкг/мл
1	<i>P. granatum</i>	11,2	135
2	<i>E. cardamomum</i>	1,46	1618
	после удаления липофильных веществ гексаном		1114
3	<i>P. longum</i>	0,94	1377
	после удаления липофильных веществ гексаном		622
4	<i>Z. officinale</i>	0,45	266
5	<i>C. cassia</i>	13,8	92
6	<i>P. aviculare</i>	4,17	80
7	<i>A. calamus</i>	0,35	880
8	<i>J. communis</i>	2,20	—
	после удаления липофильных веществ гексаном		265
9	<i>A. officinalis</i>	0,65	3410
	после осаждения ВРПС		144
10	<i>R. carthamoides</i>	3,25	254
11	<i>M. fragrans</i>	1,68	221
12	<i>I. helenium</i>	0,50	2600
13	<i>C. officinalis</i>	2,34	480
14	<i>B. crassifolia</i>	11,3	22

Водные извлечения из *A. officinalis*, *P. longum*, *E. cardamomum*, *I. helenium*, *A. calamus* менее эффективны и проявляют АОА в высоких концентрациях. Отвар Адаптофита показал в данном опыте среднее значение АОА (IC₅₀ — 312 мкг/мл).

Фенольные антиоксиданты (АО) обуславливают высокие и средние значения АОА у вышеуказанных: видов: полифенолы, производные галловой и эллаговой кислот, рутин, кверцетин и другие флавоноиды, фенолокислоты, антоцианы и др. В Адаптофите преобладают гидролизующиеся танины *P. granatum*, *C. cassia*, *B. crassifolia*, водное извлечение Адаптофита дает темно-синее окрашивание с 1% р-ром железоммониевых квасцов, что свидетельствует о преобладании гидролизующихся танинов, в 96% спиртовом извлечении Адаптофита после удаления липофильных веществ гексаном преобладают конденсированные танины (зеленое окрашивание извлечения с железоммониевыми квасцами). В остальных компонентах Адаптофита преобладают конденсированные танины. Для проявления АОА более важно не количественное содержание фенольных соединений, а их структурные особенности. Кроме фенольных АО, свой вклад в суммарную активность извлечений вносят полимерные вещества: так, глюкуроноокисланы из *A. officinalis* проявляли высокую ингибирующую активность ОН радикалов на липосомальной модели ПОЛ [8], а лигнаны *M. fragrans*, *R. carthamoides* проявляли антирадикальную активность [6, 9].

На экспериментах с животными показана АОА полифенолов плодов *P. Granatum* — как всего плода, так и его отдельных частей. При этом активность

суммарных экстрактов была намного выше, чем у их основного компонента — эллаговой кислоты, что подтверждает синергический эффект фенольных соединений *P. granatum* [10, 14].

Сырье *P. longum*, *E. cardamomum*, *J. communis* обработали гексаном для удаления липофильных веществ (эфирные масла, жирные кислоты), из высушенного шрота готовили отвары (1 : 10), и АОА их значительно повысилась: *E. cardamomum* — на 31 %, *P. longum* — на 55 %. Отвар плодов *J. communis* в концентрациях от 0,04 до 0,10 мг/мл показал прооксидантную активность, при 4,18 мг/мл подавлял образование МДА на 12 %. После удаления липофильных веществ, отвар этого компонента Адаптофита проявлял среднюю АОА (IC₅₀ — 265 мкг/мл), что свидетельствует о неактивности компонентов ЭМ *J. communis* в данном опыте.

Из данных литературы известно об АОА ЭМ *C. cassia*, *A. calamus*, *E. cardamomum*, *M. fragrans*, *Z. officinale* [3, 5, 7, 15]. Так, ЭМ *C. cassia* с 67,9% содержанием циннамальдегида и *M. fragrans* с содержанием монотерпенов α-пинена (22,2 %), β-пинена (15,1 %), сабинена (20,2 %) показали значительную активность на модели с DPPH-радикалом и на модели термической деструкции α-токоферола [7]. В экспериментах на животных ЭМ *C. cassia* и циннамальдегид снижали образование МДА и активность глутатион-S-трансферазы [5]. АОА ЭМ основного вещества *A. calamus* — α-азарона — показана на модели стресс-индуцированных изменений в мозгу [11]. АОА ЭМ *E. cardamomum* в основном обусловлена присутствием α- и γ-терпиненов, которые являются

ся активными донорами водорода по отношению к ДФПГ-радикалу [3].

ЭМ *Z. officinale*, его основные вещества — 6-гингероль [15] и зингиберен [3] — обладают сильной АОА *in vitro* и *in vivo*. Диарилгептаноиды, выделенные из *Z. officinale*, проявили более сильную активность в отношении ДФПГ и супероксида-радикалов, чем препарат сравнения куркумин [16].

В условиях *in vitro* изоалантолактон, являющийся одним из основных веществ ЭМ *I. helenium*, показывал прооксидантную активность, усиливая интенсивность ПОЛ, и не обладал радикалсвязывающей активностью [1]. Вместе с тем известно, что в экспериментах *in vivo* алантолактон и изоалантолактон увеличивали АОА липидов печени [2], т.е. механизм действия сесквитерпеновых лактонов может быть связан с активированием эндогенной антиоксидантной системы, воздействием на ферментную систему.

На проявление АОА оказывает влияние гидрофильность/липофильность веществ, полярность используемой модели окисления. Липофильные вещества *Z. officinale*, *P. longum* обладали АОА: этилацетатная фракция *Z. officinale* была более эффективна, чем гидрофильная (водная часть после обработки этилацетатом) [15]; хлороформный экстракт *P. longum* ингибировал NADPH-катализируемое микросомальное ПОЛ в печени у крыс [13]. АОА водного экстракта *P. aviculare* была более выражена, чем активность метанольного экстракта [4]. Из веществ, выделенных из кожуры *P. granatum*, димеры проделфинидина были более эффективны в водной фазе, а в липидной фазе — галлокатехин [12].

Таким образом, наиболее эффективными антиоксидантами являются компоненты Адаптофита: *B. crassifolia*, *P. aviculare*, *C. cassia*, которые ингибируют образование МДА в наименьших концентрациях (менее 100 мкг/мл). Средние показатели АОА (IC₅₀ от 100 до 500 мкг/мл) у водорастворимых веществ *P. granatum*, *M. fragrans*, *Rh. carthamoides*, *Z. officinale*, *C. officinalis*. Водные извлечения из *A. officinalis*, *P. longum*, *E. cardamomum*, *I. helenium*, *A. calamus* проявляют АОА в высоких концентрациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Механизмы антиоксидантного действия производных природных сесквитерпеновых лактонов и алкалоидов / М.Е. Неганова, С.В. Афанасьева, С.Г. Ключков, Е.Ф. Шевцова // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. — 2011. — Т. 152, № 12. — С. 660—663.
2. Мир-Бабаев Н.Ф., Середа Н.П. Антиокислительная активность алантолактона и изоалантолактона // Химия природных соединений. — 1987. — № 5. — С. 752—753.

Сведения об авторах

Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базыровна — старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-30-34; e-mail: bpunsic@mail.ru)

Балдандоржиева Мария Васильевна — аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-30-34)

3. Мишарина Т.А. Антиоксидантные свойства эфирных масел // Прикладная биохимия и микробиология. — 2009. — Т. 45, № 6. — С. 710—716.

4. Antioxidant activity and phenolic compounds of 112 traditional Chinese medicinal plants associated with anticancer / Y.-Z. Cai, Q. Luo, M. Sun, H. Corke // Life Sciences. — 2004. — Vol. 74. — P. 2157—2184.

5. Constituents of the essential oil of the *Cinnamomum cassia* stem bark and the biological properties / J. Choi, K.-T. Lee, H. Ka [et al.] // Arch. Pharm. Res. — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 418—423.

6. Cytotoxic and antioxidant phenolic compounds from the traditional Chinese Medicinal plant, *Myrtisica fragrans* / D. Lin, T. Hong-Wen, X. Hao [et al.] // Planta Med. — 2009. — Vol. 75, N 11. — P. 1241—1245.

7. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils / A. Tomaino, F. Cimino, V. Zimbalatti [et al.] // Food Chemistry. — 2005. — Vol. 89. — P. 549—554.

8. Kardošova A., Machova E. Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides // Fitoterapia. — 2006. — Vol. 77. — P. 367—373.

9. Kokoska L., Janovska D. Chemistry and pharmacology of *Rhaponticum carthamoides*: A review. // Phytochemistry. — 2009. — Vol. 70. — P. 842—855.

10. Lansky E.P., Newman R.A. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer // J. Ethnopharmacology. — 2007. — Vol. 109. — P. 177—206.

11. Manikandan S., Devi R.S. Antioxidant property of α -azarone against noise-stress-induced changes in different regions of rat brain // Pharmacological research. — 2005. — Vol. 52. — P. 467—474.

12. Miliuskas G., Venskutonis P.R., van Beek T.A. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts // Food Chemistry. — 2004. — Vol. 85. — P. 231—237.

13. *Piper longum* Linn. Extract inhibits TNF- α -kB activation and microsomal lipid peroxidation / N. Singh, S. Kumar, P. Singh [et al.] // Phytomedicine. — 2008. — Vol. 15. — P. 284—291.

14. Pomegranate (*Punica granatum*) supplements: Authenticity, antioxidant and polyphenol composition / S. Madrigal-Carballo, G. Rodriguez, G.G. Krueger [et al.] // J. Function. Foods. — 2009. — Vol. 1. — P. 324—329.

15. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research / H.A. Badreldin, G. Blunden, M.O. Tanira, A. Nemmar // Food and Chemical Toxicology. — 2008. — Vol. 43. — P. 409—420.

16. Three new diarylheptanoids and their antioxidant property / C.X. Zhou, X.Y. Zhang, X.W. Dong [et al.] // Chinese Chemical Letters. — 2007. — Vol. 18. — P. 1243—1246.

А.Р. Магомедов ², А.А. Стадников ¹, О.Б. Нузова ¹, А.В. Прудников ³

НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

¹ ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (Оренбург)² Муниципальная бюджетная городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова (Оренбург)³ Муниципальная бюджетная городская клиническая больница № 3 (Оренбург)

Экспериментальные исследования выполнены на 54 крысах, у которых моделировали раневые дефекты задних конечностей. Изучение эффективности сочетанного местного применения милацила и светотерапии в комплексном консервативном и предоперационном лечении гнойных ран проведено у 20 больных, контролем служили 20 аналогичных больных. Проведенными клиническими, микробиологическими, морфофункциональными, экспериментально-гистологическими исследованиями доказана высокая эффективность местного применения милацила и светотерапии в комплексном лечении гнойных ран.

Ключевые слова: светотерапия, милацил, лечение

A NEW METHOD OF TREATMENT OF FESTERING WOUNDS

A.R. Magomedov ², A.A. Stadnikov ¹, O.B. Nuzova ¹, A.V. Prudnikov ³¹ Municipal Budgetary City Clinical Hospital named after N.I. Pirogov, Orenburg² Orenburg State Medical Academy, Orenburg³ Municipal Budgetary City Clinical Hospital № 3, Orenburg

Experimental researches were realized in 54 rats with modeling of wound defects of lower extremities. Study of effectiveness of combined local application of miliacyl and light therapy in complex treatment of festering wounds was realized in 20 patients and another 20 patients with similar wounds were included in the control group. Clinical, microbiological, morphofunctional and experimental-histological researches proved high efficiency of local application of miliacyl and light therapy in the complex treatment of festering wounds.

Key words: light therapy, miliacyl, treatment

Лечение гнойно-воспалительных процессов мягких тканей является одним из интенсивно изучаемых разделов медицины [1, 2]. Экспериментальные и клинические исследования в этом направлении свидетельствуют о том, что результаты лечения гнойных ран не могут быть сегодня оценены как эффективные [5]. Это обусловлено увеличением количества антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, определенными трудностями в создании оптимальных концентраций антибиотиков в очаге поражения, снижением иммунной реактивности организма [3, 4].

Успех лечения больных с гнойной хирургической инфекцией во многом зависит от местного лечения. Поэтому остается важным поиск новых методов и средств местного лечения, обладающих разнонаправленным действием, обеспечивающих антимикробный, противовоспалительный и репаративный эффект. Таким требованиям обладает разработанный профессором Б.Г. Нузовым и профессором Л.Е. Олифсоном в ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ препарат милацил — просяное масло.

С развитием современных технологий, на помощь врачам в лечении гнойных ран пришли новые методы физического воздействия (ультразвук, лазеротерапия, светотерапия, криотерапия, озонотерапия). Среди них важное место занимает местная светотерапия гнойных ран [6].

Цель исследования — экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование целесо-

образности местного сочетанного использования милацила и светотерапии в комплексном лечении гнойных ран.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проведены на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздравсоцразвития России на 54 лабораторных беспородных крысах-самцах массой 230 — 280 г.

В экспериментально-гистологической лаборатории был смоделирован раневой процесс задних конечностей животных, в том числе при инфицировании 27 крыс *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА+) и 27 животных — штаммом стафилококка без антилактоферриновой активности (АЛФА–). Подопытные животные содержались в клетках. В помещении поддерживалась постоянная температура 17–20 °С. Режим питания был одинаковым во все сроки исследования. Подопытным крысам после удаления волосяного покрова и обработки кожи настойкой йода и спиртом в стерильных условиях внутримышечно вводился 1 мл взвеси суточной культуры стафилококка (2 млрд. микробных тел) и 0,25 мл 25% сульфата магния. В работе использованы музейные микробы, полученные в Институте клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН. Через 5–7 дней после возникновения у экспериментальных животных гнойно-воспалительного очага производилась в асептических условиях его хирур-

гическая обработка под местной новокаиновой анестезией в объеме, обеспечивающей удаление нежизнеспособных тканей. Далее в первой серии экспериментов был исследован характер течения гнойно-воспалительного процесса без лечебной коррекции, во второй серии для лечения гнойных ран применяли местно ежедневно 0,3 мл милиацила. В третьей серии (основной) в местном лечении использовали ежедневно светотерапию и милиацил. Затем, как и у животных 1-й и 2-й серии, накладывалась марлевая повязка. В каждой серии взято по 18 крыс (9 крыс инфицированы *S. aureus* с антилактоферриновой активностью (АЛФА+) и 9 крыс — *S. aureus* (АЛФА-)).

Светотерапия проводилась аппаратом БИОПТРОН Компакт III производства фирмы Bioptron AG (Швейцария), регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2003/1452.

У подопытных животных в динамике течения раневого процесса оценивалось противовоспалительное и репаративное воздействие различных способов лечения. Помимо учета клинических данных, проводили гистологические, гистохимические и ультраструктурные исследования тканей из края ран на 3-й, 7-й и 14-й дни лечения после эвтаназии крыс. Для проведения гистологических исследований животные выводились из опыта путем ингаляции летальной дозы эфира. Ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и 2,5% растворе глютарового альдегида (рН = 7,3). Объекты исследованы на светооптическом и электронном-микроскопическом уровнях.

Все эксперименты выполнялись с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», согласно приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 и Федеральному закону РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.12.1999.

Клинические наблюдения охватывали 40 больных с гнойными ранами мягких тканей нижних конечностей. Больные основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту. Из 20 больных основной группы 8 (40 %) составляли женщины, мужчины — 12 (60 %), в контрольной группе женщин 9 (45 %), мужчин — 11 (55 %).

В основной группе из 20 больных в лечение гнойных ран использовали ежедневно светотерапию аппаратом БИОПТРОН и повязки с милиацилом. Из этой группы 10 больным выполнялись пластические операции (5 больным наложены ранние вторичные швы, 5 — выполнена аутодермопластика марочным методом по Яновичу — Чайскому — Девису). В контрольной группе из 20 больных местно в лечении гнойных ран применяли повязки только с милиацилом. Из этой группы также 10 больным выполнялись пластические операции (наложены ранние вторичные швы у 5 больных и 5 больным выполнена аутодермопластика).

Всем больным с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей основной и контрольной группы под общим обезболиванием или местной анестезией производили хирургическую

обработку гнойно-некротического очага в объеме, обеспечивающем радикальное удаление нежизнеспособных тканей. Во время перевязки после обработки кожи из раны удаляли рыхло лежащие гнойно-некротические массы, обрабатывали раневую поверхность 3% раствором перекиси водорода.

Общее лечение больных с острыми гнойно-воспалительными процессами мягких тканей основной и контрольной групп было аналогичным. В зависимости от показаний применялась антибактериальная, дезинтоксикационная, общеукрепляющая и симптоматическая терапия. Общее состояние больных контролировалось с помощью таких показателей, как самочувствие, сон, аппетит, инструментально-лабораторных данных: общая термометрия, ЭКГ, клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови. О динамике течения раневого процесса судили по клиническим признакам — срокам исчезновения инфильтрации и гиперемии краев раны, характеру и количеству раневого отделяемого, срокам очищения ран от гнойно-некротического содержимого, срокам появления грануляций, краевой эпителизации и заживления. Проводили измерение площади гнойных ран (планиметрия).

У больных основной и контрольной групп выполнены исследования состава микрофлоры гнойных ран по общепринятой методике (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85): перед началом лечения, на 7-й день и по окончании лечения. Производился забор материала методом мазков. Морфологические исследования проводились у 10 больных основной группы, у 10 — первой контрольной группы до лечения, на 3-й и 7-й дни консервативного лечения. Забор материала производился под местной новокаиновой анестезией путем иссечения стерильным лезвием фрагмента из края и глубины гнойных ран при согласии больных. Полученные объекты исследованы на светооптическом и электронном-микроскопическом уровнях. Полученные данные были обработаны на ЭВМ с помощью программы Statistica v. 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты экспериментальных исследований, проведенных на 54 белых беспородных крысах, свидетельствуют о высокой эффективности сочетанного применения милиацила и светотерапии в лечении гнойных ран у крыс. Сроки заживления гнойных ран у крыс основной серии опытов, леченных местно милиацилом и светотерапией ($6,9 \pm 0,3$ сут.), меньше аналогичных у животных, у которых применяли только милиацил ($11,0 \pm 0,3$ сут.), и крыс, которым лечение не проводилось (не заживали к 14-м суткам).

В основной серии эксперимента у крыс заживление гнойных ран, инфицированных *S. aureus* АЛФА+ ($7,3 \pm 0,3$ дней) и *S. aureus* АЛФА- ($6,6 \pm 0,3$ дней), происходит почти в одни и те же сроки ($p > 0,05$), что не отмечено в контрольных сериях. Это обусловлено выраженным противовоспалительным и стимулирующим репаративную

регенерацию тканей действием миацила и светотерапии.

Гистологический анализ исследованных объектов у животных, которые не подвергались лечебной коррекции, показал, что в целом морфологические изменения в раневой области полностью укладывались в картину общеизвестного течения раневого процесса (альтерация тканевых структур, экссудация, пролиферация малодифференцированных клеток и реорганизация рубца). Использование миацила во второй контрольной серии эксперимента, в сравнении с первой контрольной серией, установлено более выраженное усиление лейкоцитарной и макрофагальной реакции, быстрее на убыль шел воспалительный процесс. В наших исследованиях с применением миацила и светотерапии было установлено, что применение данного комплексного воздействия на раневой дефект экспериментальных животных позитивно влияло на ход репаративных процессов в моделируемой раневой области. Прежде всего, это касалось характера и течения альтеративной и экссудативной фаз воспаления.

Определение митотического индекса и анализ ДНК-синтетической способности эпителиоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов в этих группах экспериментальных животных показали, что применение предложенного лечебного метода в 2,0–2,8 раза повышало репродуктивную активность указанных клеточных элементов, локализованных в ране (по сравнению с животными, которые не подвергались воздействию миацила и светотерапии). Мы обратили внимание на то обстоятельство, что в условиях применения миацила и светотерапии наблюдается значительный гетероморфизм клеток фибробластического ряда (более выраженный, нежели в контроле). Были идентифицированы: малодифференцированные фибробласты, функционально активные фибробласты, миофибробласты, фиброкласты, фиброциты. При этом использование миацила и светотерапии создавало условия для лучшей сохранности и функционирования первых трех морфологических типов фибробластов.

Отмечалась также активизация макрофагов в раневой области. Часть подобных клеток включала радиоактивную метку ^3H -тимидина, что безусловно свидетельствовало о стимуляции их ДНК-синтетической способности.

Использование в качестве лечебного комплекса миацила и светотерапии создавало более благоприятные условия для последующей дифференцировки грануляционной ткани и продолжающегося васкулогенеза, что в итоге приводило к эффективному заживлению раневой области. Происходило это главным образом за счет оптимизации репаративных процессов: 1) последовательное замещение раневого дефекта малодифференцированной соединительной тканью, создающей адекватные условия для эпителизации раны за счет камбиальных клеточных элементов эпидермиса и его дериватов; 2) развитие

в самой грануляционной ткани (особенно в слое вертикально ориентированных гемокапилляров) тонких коллагеновых и эластических фибрилл; 3) формирование поверхностного горизонтального слоя коллагеновых волокон, чередующихся с фибробластами, на границе с лейкоцитарно-некротическими массами.

Данные факты со всей очевидностью показывают то, что применение миацила и светотерапии в ходе лечебной коррекции раневого процесса существенно активизируют репарацию соединительной ткани, тем самым создавая адекватные условия для реализации ткане- и органоспецифических потенций в ходе репаративных гистогенезов. Использование предложенного лечебного воздействия приводило к сокращению сроков репарации раневого дефекта.

При оценке клинической эффективности использования миацила и светотерапии и только миацила были проанализированы результаты лечения у 40 больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей нижних конечностей. Клинические наблюдения показали, что раневой процесс более благоприятно протекал при сочетанном местном применении миацила и светотерапии. Сроки лечения гнойных ран были меньше у больных основной группы в 1,3 раза, чем у пациентов контрольной группы.

Миацил и светотерапия успешно использовались и для подготовки гнойных ран к пластическим операциям: наложение ранних вторичных швов, аутодермопластика.

Сроки предоперационной подготовки у больных основной группы к аутодермопластике были достоверно меньше и составляли $3,3 \pm 0,4$ дня, в контрольной группе — $5,1 \pm 0,6$ дня ($p < 0,05$). Длительность пребывания в стационаре пациентов, в комплексном лечении которых применялась только аутодермопластика, была также меньше и составила у больных основной группы $10,1 \pm 0,4$, у пациентов контрольной группы — $13,4 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Хорошие результаты приживления кожных трансплантатов установлены у всех 10 больных основной группы и у всех 10 пациентов контрольной группы. Длительность предоперационного периода больных с гнойными ранами в основной группе перед наложением ранних вторичных швов составила в среднем $3,3 \pm 0,4$ дня, продолжительность стационарного лечения — $9,4 \pm 0,6$ дня. В контрольной группе предоперационный период перед наложением вторичных швов составил $4,3 \pm 0,2$ дня, длительность лечения — $12,5 \pm 0,4$ дня.

Бактериологическими исследованиями содержимого ран 10 больных основной группы и 10 пациентов контрольной группы выявлено, что перед началом лечения микрофлора высевалась у всех больных, причем у 14 пациентов (70 %) микробы выделены в виде монокультур и у 6 (30 %) — в виде ассоциаций микробов. Ассоциации микроорганизмов выделены из гнойных ран у 3 пациентов основной группы и у 3 — контрольной группы. По видовому составу среди монокультур у 7 (50,0 %)

больных высеян золотистый стафилококк, у 2 (14,2 %) — синегнойная палочка, у 2 (14,2 %) — кишечная палочка у 1 (7,1 %) — гемолитический стрептококк, у 1 (7,1 %) — вульгарный протей, у 1 (7,1 %) — клебсиела. Через 7 дней лечения у 8 (80,0 %) из 10 больных основной группы микрофлора из гнойных ран не высеяна. Из 2 пациентов, у которых микрофлора выделена, у 1 обнаружен золотистый стафилококк, у 1 — синегнойная палочка. В конце лечения у 9 (90 %) больных основной группы микрофлора из ран не обнаружена. Через 7 дней лечения 6 (60,0 %) из 10 больных контрольной группе, у которых местно применяли милацил, рост микрофлоры в посевах из ран у них не выявлен. У 3 из 4 больных были высеяны стафилококки (из них у 1 — в ассоциации с протеем), у 1 — кишечная палочка. К окончанию лечения в контрольной группе микрофлора из ран не высеяна у 8 (80,0 %) больных. У 1 больного обнаружен золотистый стафилококк, у 1 — синегнойная палочка. Таким образом, микробиологическими исследованиями содержимого гнойных ран обнаружено, что милацил в сочетании со светотерапией обладает более значительным антимикробным действием, чем применение только милацила.

Использование милацила в комплексном лечении гнойных ран приводило к уменьшению некротических и некробиотических процессов в тканях. Установлены ультраструктурные критерии, свидетельствующие о регенераторном и мембранопротекторном воздействии милацила, обнаруженные на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях эпителиальной и соединительной тканей. Данный способ местного лечения гнойных ран способствовал лучшей и более адекватной их эпителизации, что отмечено через 7 дней лечения. Более благоприятные результаты лечения, выявленные при использовании милацила и светотерапии, подтверждены морфофункциональными исследованиями тканей ран. Ускорялось купирование воспалительного процесса и отделение некротических масс, значительно уменьшалась квота деструктивно измененных лейкоцитов, снижалась доля пикнотизированных эндотелиоцитов и фибробластов (на всех сроках наблюдений). Особенно это касалось малодифференцированных форм данных клеток. Установлено более активное образование малодифференцированной грануляционной соединительной ткани за счет интенсификации васкулогенеза, мобилизации малодифференцированных (адвентициальных и фибробластических) клеток. Выявлено, что с усилением синтеза ДНК и репродуктивной способности клеток фибробластического дифферона происходила активизация процесса фибриллогенеза. При этом значительно возрастал митотический индекс у кератиноцитов и фибробластов. Этот процесс сопровождался аналогичным повышением ДНК-синтетической способности паренхиматозных и стромальных элементов кожи в области раневого дефекта.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинического изучения сочетанного местного применения милацила и светотерапии установлено его лечебное воздействие на заживление гнойных ран. По всем показателям раневой процесс протекает благоприятнее у больных при сочетанном местном использовании милацила и светотерапии, чем у пациентов, леченных только милацилом, а средние сроки лечения гнойных ран у них сокращены в 1,5 раза.
2. Местное применение милацила и светотерапии оптимизирует фазы репаративных гистонезов в зонах гнойных ран нижних конечностей.
3. Предлагаемый метод позволяет получить значительный антимикробный эффект, способствует снижению или ликвидации бактериальной обсемененности раны в течение короткого времени и обеспечивает оптимальные условия для завершения воспалительного процесса и в целом на заживления ран.
4. Сочетанное применение милацила и светотерапии может быть успешно применено для подготовки гнойных ран к пластическим операциям (наложению ранних вторичных швов, аутодермопластике). Очищение ран и появление грануляций в них при применении милацила и светотерапии происходили 1,4 раза быстрее по сравнению с использованием только милацила.
5. Сравнительные гистологическое и гистохимическое исследование тканей гнойных ран в ходе их заживления позволяет выделить некоторые отличительные особенности действия милацила и светотерапии в сравнении с таковым при применении только милацила. Установлено, что лечение ран с применением милацила и светотерапии значительно ослабляет в них альтеративные явления и лейкоцитарную инфильтрацию. В ранах под воздействием милацила и светотерапии быстрее развиваются реакции клеток, обеспечивающих процессы очищения раны и регенераторные процессы в ней.
6. Внедрение в клиническую практику сочетанного местного использования милацила и светотерапии позволит благодаря сокращению сроков лечения, в сравнении с применяемыми методами, получить значительный экономический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В.К., Ханин А.Г. Клинико-цитологические особенности местного лечения вялогранулирующих ран мягких тканей 0,2% раствором куриозин во II фазе раневого процесса // Хирургия. — 1990. — № 10. — С. 72—74.
2. Измайлов С.Г., Бесчастнов В.В., Жаринов А.Ю. Применение новых мазевых композиций в лечении гнойных ран мягких тканей // Актуальные вопросы гнойных заболеваний и послеоперационных осложнений: тез. докл. — Новгород, 2007. — С. 51.
3. Нузов Б.Г. Воздействие милацилового масла на процессы регенерации гнойных ран на фоне

сахарного диабета // Клиническая хирургия. — 1991. — № 1. — С. 8—10.

4. Сивожелезов К.Г. Комплексное лечение гнойно-воспалительных заболеваний пальцев и кисти: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2005. — 29 с.

5. Юсупов Ю.Н., Епифанов М.В., Данилин В.Н. Программированное орошение и дренирование в

лечении больных с местной гнойной инфекцией мягких тканей // Вестник хирургии. — 2009. — № 1. — С. 57—59.

6. Яцик Г.В., Шищенко В.М., Биляева И.А. Применение полихроматического некогерентного поляризованного света в лечении новорожденных и детей. — М., 2008. — 16 с.

Сведения об авторах

Магомедов Алауддин Рамазанович — хирург Муниципальной бюджетной городской клинической больницы им. Н.И. Пирогова (460048, г. Оренбург, пр. Победы, 140В; e-mail: Alavudin1980@yandex.ru)

Стадников Александр Абрамович — доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: ogma@mail.esoo.ru)

Нузова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (e-mail: nuzova_27@mail.ru)

Прудников Александр Владимирович — хирург Муниципальной бюджетной городской клинической больницы № 3 (e-mail: drprav@bk.ru)

А.Г. Мондодоев, И.Б. Багинова, С.М. Николаев

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА *POLYGONUM AVICULARE* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СУЛЕМОЙ

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН (Улан-Удэ)

В статье приведены данные по влиянию сухого экстракта горца птичьего на функциональное состояние почек белых крыс при сулемовой нефропатии. Установлено, что растительное средство обладает выраженным нефропротекторным и антиоксидантным действием.

Ключевые слова: сулема, интоксикация, нефропротекторное действие, экстракт, горец птичий

INFLUENCE OF THE *POLYGONUM AVICULARE* EXTRACT ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS OF WHITE RATS INTOXICATED BY BICHLORIDE OF MERCURY

A.G. Mondodoev, I.B. Baginova, S.M. Nikolaev

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

The article presents data on the influence of the *Polygonum aviculare* L. dry extract on the functional state of kidneys of white rats at the nephropathy by bichloride of mercury. It was determined that the extract had nephroprotective and antioxidative activity.

Key words: $HgCl_2$, intoxication, nephroprotective activity, extract, knotgrass

Токсическое действие ртути на организм человека обусловлено блокадой кальциевых каналов, сульфгидрильных, фосфатных, аминных и карбоксильных групп ферментных и структурных белков. В частности она является ингибитором активности цитохромоксидазы, лактатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы и транспортных АТФ-аз [13]. В экспериментальной медицине «сулемовая почка» рассматривается как классический вариант некронефроза [7].

Цель настоящей работы — оценить влияние сухого экстракта из травы горца птичьего, (*Polygonum aviculare* L.) на функциональное состояние почек при интоксикации животных сулемой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых крысах-самцах линии Wistar с массой 200–220 г в осенне-зимний период 2010 г. Острую почечную недостаточность почек у животных вызывали однократным внутрибрюшинным введением раствора ртути двухлористой в дозе 2 мг/кг [9]. Животным 1-й опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор экстракта горца в дозе 200 мг/кг предварительно за 1 час до инъекции сулемы, а затем 1 раз в день в течение эксперимента (6 суток). Крысы контрольной группы получали эквивалентное количество воды дистиллированной по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали в изотонической дозе «Леспенефрил» в объеме 1,5 мл/кг, который получали животные 2-й опытной группы по идентичной схеме. Определение функционального состояния почек животных проводили через 1, 3 и 6 суток после введения сулемы. С этой целью определяли: диурез с водной нагрузкой за 4 часа [1], концентрацию ионов Na^+ и K^+ в моче методом пламенной

фотометрии на приборе «Flapho-4» (Германия), содержание креатинина в сыворотке крови и моче — унифицированным методом с помощью набора реактивов «Вектор +» (Россия), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — по клиренсу эндогенного креатинина [5]. Также оценивали интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [11] и в гомогенате почек [10]. О состоянии эндогенной антиоксидантной системы судили по активности каталазы в сыворотке крови [3] и содержанию восстановленного глутатиона в крови [12]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [8].

Полученные данные приведены в таблицах 1–5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, однократное введение внутрибрюшинно раствора ртути двухлористой белым крысам вызывает токсическое поражение почек с развитием выраженного азотемического синдрома.

Через 1 сутки после инъекции сулемы в сыворотке крови животных контрольной группы резко возрастала концентрация креатинина (в 3,6 раза) и снижалась в моче (в 1,8 раза) по сравнению с данными у крыс интактной группы. Введение интрагастрально экстракта горца в дозе 200 мг/кг крысам 1-й опытной группы на фоне сулемовой нефропатии к указанному сроку наблюдения приводило к снижению концентрации креатинина в сыворотке на 34 % и его повышение в моче на 49 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы. В последующем, на 3-и сутки

Таблица 1

Влияние экстракта горца на содержание креатинина в сыворотке и моче крыс на фоне сулемового некронефроза

Группы	Доза	Креатинин, мкмоль/л	
		сыворотка	моча
Интактная	–	66,37 ± 3,80	3945, 23 ± 243,15
1-е сутки			
Контрольная (сулема)	–	240,02 ± 24,55*	2154,44 ± 221,15*
Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	157,33 ± 15,17**	3223,20 ± 135,46**
Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	185,46 ± 51,76**	2345,32 ± 108,36
3-и сутки			
Контрольная (сулема)	–	456,86 ± 9,66*	2545,28 ± 221,28*
Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	180,02 ± 27,91**	3538,15 ± 348,27**
Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	295,37 ± 38,69**	3113,37 ± 312,14**
6-е сутки			
Контрольная (сулема)	–	154,71 ± 6,35*	3147,60 ± 257,36*
Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	53,89 ± 5,82**	4008,50 ± 178,47**
Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	52,94 ± 7,34**	3746,90 ± 290,24

Примечание: здесь и далее * – различия значимы между группами интактная и контрольная; ** – между группами контрольная – опытная 1 и опытная 2 при $P \leq 0,05$.

Таблица 2

Влияние экстракта горца на скорость клубочковой фильтрации на фоне сулемового некронефроза

Группы	Доза	СКФ, мкл/мин/100 г		
		1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
1. Интактная	–	56,40 ± 5,12		
2. Контрольная (сулема)	–	14,25 ± 1,27*	19,29 ± 1,41*	26,37 ± 1,93*
3. Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	49,45 ± 3,76**	52,23 ± 3,23**	53,45 ± 4,38**
4. Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	25,72 ± 2,37**	31,45 ± 2,58**	50,29 ± 3,56**

эксперимента наблюдали дальнейшее нарастание концентрации креатинина в сыворотке крови, которая повышалась почти в 7 раз, по сравнению с данными в интактной группе. Введение испытуемого средства крысам 1-й опытной группы способствовало достоверному снижению концентрации креатинина более чем в 2,5 раза и повышению его содержания в моче в 1,4 раза по сравнению с данными в контроле.

В контрольной группе животных к 6-м суткам наблюдения содержание креатинина в крови оставалось повышенным в 2,9 раза по сравнению с данными интактной группы. Введение крысам испытуемого фитоэкстракта в указанной дозе способствовало дальнейшему снижению концентрации креатинина в сыворотке до физиологического уровня, а его содержание в моче было выше показателей интактной группы, что свидетельствует о более активном купировании азотемического синдрома. Полученные данные позволяют сделать вывод, что экстракт горца обладает выраженным гипоазотемическим действием и значительно превосходит по активности препарат сравнения.

Одним из важных показателей, характеризующих функциональное состояние почек, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Данные, приведенные в таблице 2, указывают, что токсическое поражение почек сулемой сопровождается резко выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации; так у крыс контрольной группы СКФ на 1-е, 3-е и 6-е сутки наблюдения снижались в 3,9, 2,9 и 2,1 раза соответственно по сравнению с данными у интактных животных.

Курсовое введение фитоэкстракта крысам 1-й опытной группы в экспериментально-терапевтической дозе способствовало сохранению скорости клубочковой фильтрации на уровне показателей у интактных животных во все сроки наблюдения, превосходя по эффективности препарат сравнения.

Из таблицы 3 следует, что интоксикация животных сулемой сопровождается угнетением диуреза, свидетельствующем о снижении водовыделительной функции почек. Так, у животных контрольной группы объем выделяемой мочи уменьшался на 47 и 32 % через 1 и 3 сутки наблюдения по сравнению

Таблица 3

Влияние экстракта горца на диурез белых крыс на фоне сулемового некронефроза

Группы	Доза	Диурез мл/100г/час		
		1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
1. Интактная	–	0,41 ± 0,013		
2. Контрольная (сулема)	–	0,24 ± 0,029*	0,28 ± 0,036*	0,33 ± 0,029
3. Опытная 1 (сулема + эксабол)	200 мг/кг	0,37 ± 0,041**	0,36 ± 0,020**	0,38 ± 0,025
4. Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	0,29 ± 0,025	0,32 ± 0,027	0,35 ± 0,026

Таблица 4

Влияние экстракта горца на экскрецию ионов калия и натрия с мочой у крыс на фоне сулемового некронефроза

Группы	Доза	Концентрация, мг/мл	
		K ⁺	Na ⁺
1. Интактная	–	3,48 ± 0,32	1,32 ± 0,11
1-е сутки			
2. Контрольная (сулема)	–	2,38 ± 0,29	0,34 ± 0,031*
3. Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	3,15 ± 0,37	0,84 ± 0,065**
4. Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	2,55 ± 0,11	0,23 ± 0,033
3-и сутки			
2. Контрольная (сулема)	–	2,58 ± 0,27	0,36 ± 0,045*
3. Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	3,14 ± 0,41	0,96 ± 0,028**
4. Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	2,74 ± 0,17	0,58 ± 0,054
6-е сутки			
2. Контрольная (сулема)	–	4,14 ± 0,52	0,48 ± 0,031*
3. Опытная 1 (сулема + горец)	200 мг/кг	3,38 ± 0,37	1,04 ± 0,071**
4. Опытная 2 (сулема + леспенефрил)	1,5 мл/кг	3,56 ± 0,28	0,67 ± 0,048

с данными у животных интактной группы. У крыс, получавших экстракт горца, скорость диуреза сохранялась близкой к показателям интактной группы крыс во все сроки наблюдения. Препарат сравнения проявлял менее выраженную эффективность.

Интоксикация животных сулемой приводит к значительному снижению концентрации ионов натрия и в меньшей степени ионов калия в моче крыс через 1 сутки наблюдения, как в контрольной, так и в опытных группах животных. В частности, концентрация ионов натрия у крыс контрольной группы снижалась почти в 4 раза, тогда как у животных опытной группы, получавших испытываемое средство, натрийурез более чем в 2,5 раза превышал аналогичный показатель у животных контрольной группы. Через 3 суток в моче крыс, получавших фитогэкстракт, отмечалось повышение концентрации ионов натрия в 2,7 раза, по сравнению с животными контрольной группы (табл. 4). Повышение экскреции калия с мочой на 6 сутки опыта отмечено во всех группах животных, тогда как выделение натрия остается значимо ниже показателей интактной группы. В опытной группе животных натрийурез превышал этот показатель более чем в 2 раза аналогичные данные в контроле.

Во все сроки наблюдения экстракт горца превосходил по данному критерию препарат сравнения.

Исследование динамики изменения концентрации продуктов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты (табл. 5) показало, что интоксикация животных сулемой сопровождается индукцией свободнорадикальных процессов, о чем свидетельствовали существенное повышение концентрации МДА в сыворотке крови, гомогенате почек и снижение активности одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты — каталазы. Также интоксикация животных ртутью двухлористой приводила к значительному снижению содержания восстановленного глутатиона в крови во все сроки наблюдения. Курсовое введение экстракта горца при сулемовой нефропатии оказывало выраженное антиоксидантное действие. На это указывает достоверное снижение концентрации МДА в сыворотке крови и гомогенате коркового слоя почек животных 1-й опытной группы, тогда как у крыс контрольной группы эти показатели оставались повышенными по сравнению с таковыми у интактных крыс. Кроме того, под влиянием испытываемого экстракта наблюдали активацию эндогенной антиокислительной системы, о чем свидетельствовало повышение активности

Таблица 5

Влияние экстракта горца на содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы крови белых крыс при сулемовом некронефрозе

Показатели	Сутки	Группы животных		
		Интактная	Контрольная (сулема)	Опытная (сулема + горец)
МДА, мкмоль/мл в сыворотке крови	1-е	2,10 ± 0,110	3,85 ± 0,538*	2,43 ± 0,185**
Каталаза, мкат/л в сыворотке крови		4,10 ± 0,340	2,24 ± 0,310*	3,67 ± 0,220**
Восстановленный глутатион в крови, мкмоль/мл		0,674 ± 0,052	0,387 ± 0,037*	0,523 ± 0,039**
МДА, мкмоль/мл в сыворотке крови	3-и	2,14 ± 0,180	4,39 ± 0,068*	2,57 ± 0,148**
МДА, нмоль/г ткани в гомогенате почки		2,04 ± 0,150	5,56 ± 0,437*	2,47 ± 0,231**
Каталаза, мкат/л в сыворотке крови		8,60 ± 0,610	4,48 ± 0,390*	6,72 ± 0,430**
Восстановленный глутатион в крови, мкмоль/мл		0,867 ± 0,081	0,327 ± 0,044*	0,625 ± 0,047**
МДА, мкмоль/мл в сыворотке крови	6-е	2,23 ± 0,120	3,56 ± 0,270*	2,44 ± 0,250**
МДА, нмоль/г ткани в гомогенате почки		2,61 ± 0,180	4,17 ± 0,240*	3,15 ± 0,254**
Каталаза, мкат/л в сыворотке крови		8,60 ± 0,610	5,17 ± 0,250*	7,92 ± 0,653**
Восстановленный глутатион в крови, мкмоль/мл		0,867 ± 0,081	0,247 ± 0,034*	0,584 ± 0,041**

каталазы и увеличение содержания восстановленного глутатиона в крови у животных опытной группы по сравнению с аналогичными данными в контроле.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, введение лабораторным животным ртуты двухлористой в указанной дозе сопровождается развитием острой почечной недостаточности, сопровождающейся азотемией, олигоурией, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением электролитного баланса, что согласуется с данными литературы [1, 14]. На фоне сулемовой нефропатии у белых крыс развивается оксидативный стресс с понижением возможностей эндогенной антиокислительной защиты. Можно предполагать, что экстракт горца является прямым антиоксидантом, механизм действия которого заключается в нейтрализации свободных радикалов, а также активации эндогенной антиоксидантной системы. Почти двукратное повышение содержания восстановленного глутатиона в крови у животных 1-й опытной группы, по сравнению с данными контрольной группы к третьему сроку наблюдения, позволяет сделать вывод о стимулирующем влиянии указанного фитоэкстракта на активность глутатионзависимых ферментов, которые играют важную роль в инактивации и утилизации перекиси водорода, гидропероксидов полиненасыщенных жирных кислот [2, 13].

Курсовое введение экстракта горца животным сопровождалось нефропротекторным влиянием благодаря способности данного фитоэкстракта экранировать отрицательное действие соединений ртуты. Этот эффект обусловлен комплексом биологически активных веществ, содержащихся в экстракте, прежде всего фенольной природы, оказывающих антиоксидантное, мембраностаби-

лизирующее действие, которые в свою очередь обеспечивают морфофункциональную сохранность клеток нефрона. Эти наблюдения имеют определенное значение, поскольку есть данные, свидетельствующие о важной роли интенсификации процессов ПОЛ, при интоксикациях как фактора, способствующего развитию и поддержанию патологического процесса [3, 13, 14]. Благодаря указанным свойствам экстракта, обеспечивается его выраженное фармакотерапевтическое влияние при интоксикации животных сулемой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. — Барнаул, 1972. — 199 с.
2. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. — М., 2001. — 343 с.
3. Киреев Р.А. Влияние ионов кадмия на свободно-радикальные процессы и активность Na, K-АТФазы в тканях самок крыс // Токсикологический вестник. — 2005. — С. 12–15.
4. Методы определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16–19.
5. Наточин Ю.В. Физиология почки и водно-солевого обмена. — СПб., 1993. — 416 с.
6. Особенности диагностики и тактика ведения больных при меркуриализме / А.М. Малов, Т.М. Иванова, А.Н. Петрова [и др.] // Токсикологический вестник. — 2004. — № 5. — С. 8–15.
7. Пермяков Н.К., Зимина Л.Н. Острая почечная недостаточность. — М., 1982. — 240 с.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2000. — 263 с.
9. Соколова В.Е., Васильченко Е.А., Любарцева Л.А. Влияние препаратов из видов леспедецы на

азотистый обмен у кроликов // Растит. ресурсы. — 1975. — Т. 11, № 1. — С. 90—94.

10. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 66—68.

11. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови

и его диагностическое значение // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 209—211.

12. Anderson M.E. Glutathione: biochemical and medical aspects // Pt. A. — N.-Y., 1989. — P. 333—405.

13. Catler R.G., Rodrigues H. Oxidative stress and aging. — Singapore, 2003. — Vol. 1, 2. — 1523 p.

14. Markers of nephrotoxicity and mercury vapour exposure / J. Kolenic, J. Petrovicova, J. Zimacec, P. Kolenic // Toxicology Letters. — 1996. — Vol. 88. — P. 60.

Сведения об авторах

Мондодоев Александр Гаврилович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии Института общей и экспериментальной биологии СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-34-63; e-mail: amonbsc@mail.ru)

Багинова Ирина Ботоевна — аспирант Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

Николаев Сергей Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом БАВ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН

Е.В. Намоконов, М.Н. Лазуткин, А.М. Миromanov

**АНТИОКСИДАНТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В РАНЕ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД на ст. Чита II (Чита)

В эксперименте на модели инфицированной раны у крыс изучена клиническая эффективность антиоксидантного препарата — диметилселенита. Установлено, что местное использование диметилселенита улучшает процессы репарации, сокращает сроки заживления ран.

Ключевые слова: рана, гипоксия, антиоксиданты

ANTIOXIDANT STIMULATION OF REPARATIVE PROCESSES IN WOUND IN EXPERIMENT

E.V. Namokonov, M.N. Lazutkin, A.M. Miromanov

Railway Clinical Hospital of Russian Railways Ltd. on the station Chita II, Chita

In the experiment on the model of contaminated wound in rats clinical efficiency of antioxidant preparation (dimetilselenit) is studied. It was determined that local application of dimetilselenit improved reparation processes, reduced terms of wounds healing.

Key words: wound, hypoxia, antioxidants

ВВЕДЕНИЕ

Заживление ран является сложным многостадийным процессом, который контролируется большим количеством клеточных факторов, перекисным и иммунным статусом организма [1, 2, 4, 6, 7].

В последние годы получены серьезные доказательства влияния перекисного окисления липидов (ПОЛ) на течение раневого процесса. Чрезмерное образование активных форм кислорода (АФК) может быть важным патогенетическим фактором, нарушающим процессы заживления. Поэтому одним из элементов патогенетической терапии является стимуляция антиоксидантной системы организма, которая представляет собой ряд ферментов (глутатионпероксидаза и др.), способных нейтрализовать активные радикалы, запускающие систему ПОЛ [3]. Основным структурным элементом всех глутатионпероксидаз является селен (Se), отвечающий за индукцию синтеза глутатионпероксидазы (ГП), что может служить инструментом защиты развивающейся грануляционной ткани и эпителия в ране от избытка АФК, в первую очередь гидроперекисей и липопероксидов [1, 7].

В связи с этим важным является поиск и разработка новых лекарственных средств, обладающих антиоксидантным действием, обеспечивающих значительный противовоспалительный и регенераторный эффект не только на поверхности но и в глубоких слоях раны.

Целью исследования было изучить репаративные процессы в ране при местном использовании антиоксидантной лекарственной композиции на основе селена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами использована стимуляция репаративных процессов кожной раны местным действием лекарственной композиции — диметилселенита [5].

Эксперименты проводили на 55 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г. После депиляции и обработки спиртом под эфирным наркозом иссекали участок кожи диаметром до 4 см на спинках животных до подлежащей фасции и накладывали асептическую повязку [7]. Начиная со 2-х суток под контролем бактериологических исследований с целью стимуляции репаративных процессов у 20 животных использовали для местного лечения диметилселенит (группа № 1), а у остальных (20 крыс) — мазь на основе диметилсульфоксида (группа № 2). Контрольная группа (группа № 3) была представлена 15 животными, у которых местное лечение не проводилось, раны заживали под асептической повязкой.

Раны накрывали марлевыми салфетками, и фиксировали узловыми швами. У животных 2–3-й групп повязки менялись ежедневно, повторно наносились мазевые препараты, оценивался внешний вид раны и состояние грануляций. Для морфологического исследования биоптаты с центра ран фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через спирты восходящей концентрации и заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкр окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона с последующим изучением методом световой микроскопии.

Комплексное исследование, включающее визуальное наблюдение за раной, изучение биоптатов грануляционной ткани проводилось на 2-е и 4-е сутки после нанесения раны, что соответствовало 1-м и 3-м суткам лечения.

Эксперименты на животных были проведены в асептических условиях операционного блока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ.

Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия — путем передозировки средств для наркоза с учетом положений, регламентируемых приложением № 8 («Правила гуманного обращения с лабораторными животными»), «Санитарных правил по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», утвержденных Главным Государственным санитарным врачом СССР 6 апреля 1973 г. (№ 1045-73), а также приказом № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР «Правила проведения работ с экспериментальными животными».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Раны у животных контрольной группы на 2-е сутки после операции характеризовались наличием краевого некроза, кровоизлияний, отмечалась воспалительная инфильтрация с большим количеством распадающихся полиморфноядерных лейкоцитов. На 4-е сутки опыта у большинства животных этой группы в области ран сохранялся выраженный отек мягких тканей и воспалительный инфильтрат. В инфильтрате преобладали нейтрофильные лейкоциты, прилежащие в глубине раны мышечные волокна — набухшие, фрагментированы и частично некротизированы, по периферии в инфильтрате встречались единичные макрофаги, лимфоциты. У животных 1-й и 2-й групп на 2-е сутки наблюдения морфологическая картина была схожей с контрольной группой в эти же сроки.

У крыс 1-й группы при использовании диметилселенита установлено, что к 4-м суткам опыта лейкоцитарная инфильтрация в краях раны отсутствовала, раневая поверхность представлена широким слоем молодой грануляционной тканью с множеством мелких новообразованных капилляров. Элементы грануляционной ткани с признаками созревания проникали и между пучками мышечных волокон. Отмечалось наличие коллагеновых волокон, окруженных большим количеством полибластов, макрофагов, эпителиоидных клеток с тенденцией их трансформации в фибробласты (рис. 1).

Морфологическая картина ран у животных 2-й группы выявило следующее. К 4-м суткам лечения поверхностный лейкоцитарно-некротический слой был тонким, снижена диффузная лейкоцитарная воспалительная инфильтрация мягких тканей раны. Грануляционная ткань содержала достаточно большое количество лимфоцитов и нейтрофилов, имелись незрелые клетки фибробластического ряда. Новообразованных кровеносных сосудов небольшое количество, лимфостазы. Сохранялась необильная межмышечная макрофагально-лейкоцитарная инфильтрация, по периферии прослеживались единичные фибробласты (рис. 2).

Цитологическая картина раневых отпечатков ран у животных контрольной группы характеризовалась наличием разрушенных гранулоцитов ($45,5 \pm 2,1\%$ от общего количества клеток) с большим количеством фагосом с микробным и клеточным детритом. В последующие дни наблюдения

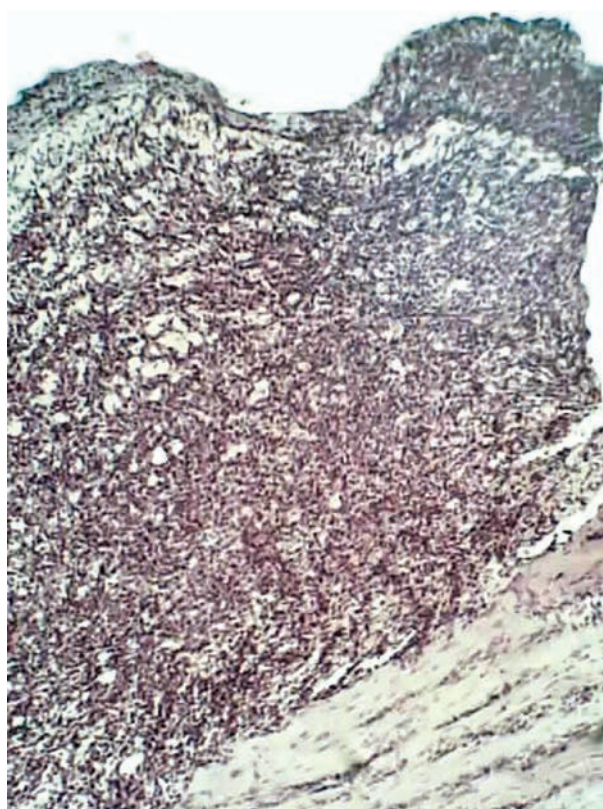


Рис. 1. Многочисленные полнокровные капилляры. Коллагеновые волокна, окруженные эпителиоидными клетками с тенденцией трансформации в фибробласты. Первая опытная группа, 4-е сутки от начала наблюдения. Окраска гематоксилин-эозином, ок. $\times 7$, об. $\times 20$.

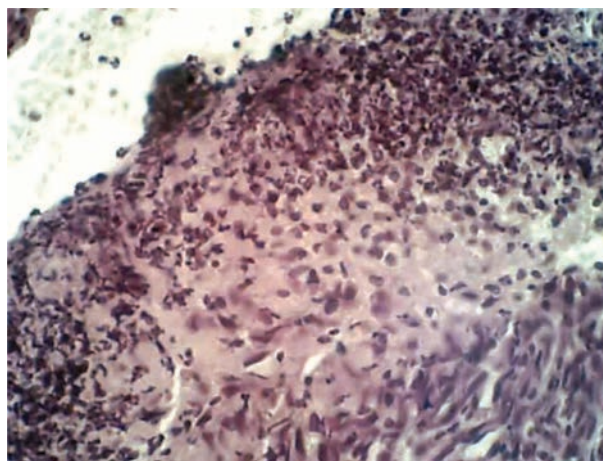


Рис. 2. Выраженная нейтрофильная инфильтрация раны с интерстициальным отеком. В глубине формирование грануляционной ткани. Вторая опытная группа, 4-е сутки наблюдения. Окраска гематоксилин-эозином, ок. $\times 7$, об. $\times 40$.

нейтрофильные лейкоциты сохранялись в большом количестве, но без признаков дегенерации ($69,2 \pm 1,8\%$), появлялись единичные полибласты ($4,8 \pm 2,1\%$).

При цитологическом исследовании на 2-е сутки лечения у животных 1-й группы (диметилселенит) во всех наблюдениях отмечалась положительная динамика, которая проявлялась в значительном

Таблица 1

Результаты цитогрaмм раневых отпечатков у экспериментальных животных в процессе лечения (%) (M + m)

Клеточный состав (%)	Исследуемые средства			
	Группа 1 (диметилселенит), n = 20		Группа 2 (диметилсульфоксид), n = 20	
	2-е сутки	4-е сутки	2-е сутки	4-е сутки
Нейтрофилы	32,2 ± 3,1	35,2 ± 2,1	58,5 ± 2,2	54,5 ± 1,7
Недифференцированные полибласты	10,8 ± 2,1	26,5 ± 5,2	6,7 ± 1,9	9,6 ± 0,9
Макрофаги	12,7 ± 2,4	13,7 ± 2,12	11,3 ± 1,4	12,1 ± 1,2
Фибробласты	–	7,8 ± 1,79	–	2,7 ± 0,09
Фагоцитоз завершённый	+	+	–	–

снижении количества нейтрофильных лейкоцитов до 32,2 ± 3,1 % от общего числа клеток, большинство из них было без признаков дегенерации. Обращало на себя внимание нарастание количества макрофагов до 12,7 ± 2,4 % в поле зрения и появление полибластов (10,8 ± 2,1 %), которые имели тенденцию к расположению гнездами. На 4-е сутки лечения, к моменту разрастания в ранах полноценных грануляций, цитогрaммы были представлены большим количеством полибластов, которые чаще всего имели гнездовое расположение и составляли 26,5 ± 5,2 % от общего числа клеток, происходила их активная трансформация в про- и фибробласты, которые располагались гнездами по 7–8 в поле зрения (табл. 1).

Во 2-й группе на 2-е сутки отмечалось менее значительное снижение количества нейтрофильных лейкоцитов (до 58,5 ± 2,2 %), большинство из них было без признаков дегенерации, многие микроорганизмы находились внутри клеток в различной стадии разрушения. Отмечалось нарастание количества гистиоцитарных клеток (полибластов), которые составили 6,7 ± 1,9 % от общего числа клеток. К 4-м суткам лечения в цитогрaммах всех животных этой группы отмечалось отсутствие микробных тел, гнездовое расположение полибластов (до 9,6 ± 0,9 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным антиоксидантным ингредиентом в предлагаемой лекарственной композиции является селенит натрия, который, активируя глутатионпероксидазу, регулирует перекисный гемостаз. Диметилсульфоксид используют как в качестве бактерицидного компонента, так и в качестве стабилизатора и диполярного носителя, способствующего проникновению селенита натрия через биологические мембраны вглубь тканей. Дистиллированная вода является растворителем селенита натрия.

Таким образом, применение селена в лекарственной композиции для заживления ран вторичным заживлением позволяет уменьшить некроз в

краях раны, ускорить пролиферативные процессы в грануляционной ткани и тем самым создать благоприятные условия для проведения реконструктивно-восстановительных операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.Н., Рыгин А.Н., Захватов А.Н. Системная и региональная антиоксидантная терапия при осложненных формах диабетической стопы // Хирургия. — 2007. — № 11. — С. 46–50.
2. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Лобцов А.В. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте // Вестн. эксперим. и клин. хирургии. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 133–145.
3. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 48–53.
4. Лиханов И.Д., Цыбиков М.Н., Кузник Б.И. Влияние биорегулирующей терапии на иммунитет и гемостаз при гнойной хирургической инфекции // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2007. — № 5. — С. 128.
5. Средство для стимуляции репаративных процессов в ране: Патент РФ № 2369395 / Намоконов Е.В., Миromanов А.М., Луценко В.Н., Терешков П.П., Лазуткин М.Н.; № заявки 2008103046, Оpubл. 10.10.2009 г. — 2009.
6. Чекмарева И.А. Процессы репаративной регенерации в ране при действии биологически активных покрытий в эксперименте // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 133, № 2. — С. 226–230.
7. Экспериментальная и клиническая оценка антиоксидантной эффективности многокомпонентного антиоксидантного препарата / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалов [и др.] // Терапевтический архив. — 2004. — № 8. — С. 10–15.

Сведения об авторах

Намоконов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: namokonov@mail.ru)

Лазуткин Михаил Николаевич – начальник дирекции медицинского обеспечения Забайкальской железной дороги (672000, г. Чита, ул. Чкалова, 137)

Миromanов Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития РФ

С.М. Николаев, З.Г. Самбуева, Т.М. Михайлова, А.В. Федоров

ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ КСАНТОНОВ И ИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ХОЛЕРЕТИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ У БЕЛЫХ КРЫС**ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)
ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)**

В экспериментах на белых крысах установлена желчегонная активность 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантона, а их аллилокси- и ацетоксипроизводные по указанной активности превосходят исходные ксантоны.

Ключевые слова: ксантоны, модифицированные производные, желчегонное действие

THE EFFECT OF NATURAL XANTHONES AND THEIR MODIFIED DERIVATIVES ON THE CHOLERETIC REACTION IN WHITE RATS**S.M. Nikolaev, Z.G. Sambueva, T.M. Mikhailova, A.V. Fyodorov*****Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude***

In experiments on white rats choleretic activity of 1-hydroxy-2,3,5-trimethoxyxanthone and 1-hydroxy-2,3,4,5-tetramethoxyxanthone was determined. Their allyloxy- and acetoxy-derivatives are more effective than native substances.

Key words: xanthones, modified derivatives, choleretic effect

Развитие химии природных соединений привело к получению индивидуальных биологически активных веществ из растительного сырья с высокой фармакологической активностью и послужило основой для модификации их, а также целенаправленного синтеза аналогов. Среди них важное место занимают ксантоны, изучение которых по сравнению с флавоноидами началось сравнительно недавно. Известно, что ксантоны обладают широким спектром фармакологических свойств: кардиотоническое, диуретическое, антибактериальное, противовирусное, антидепрессивное, противоопухолевое, противогрибковое и другие [1, 3].

Целью настоящей работы явилось определение желчегонной активности 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона, 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантона, выделенных из *Halenia corniculata* (L.) Cornaz и их аллилокси- и ацетоксизамещенных производных.

Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола с массой 180–200 г. Желчь получали в условиях острых опытов по общепринятой методике [7]. Животные находились при комнатной температуре под наркозом (1% раствор барбитала в объеме 0,8 мл на 100 г массы внутрибрюшинно). Желчь собирали через каждый час в течение 4 часов через канюлю, вставленную в общий желчный проток. Ксантоны вводили в двенадцатиперстную кишку крыс в дозах 10–50 мг/кг в виде водного раствора в объеме 1 мл. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество воды очищенной. О степени желчегонной активности указанных веществ судили по скорости секреции и обще-

му количеству выделенной желчи, а также по содержанию в ней основных её ингредиентов: желчных кислот, холестерина [5] и билирубина [6]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента [2, 4].

В результате проведенных исследований установлено, что указанные ксантоны обладают желчегонной активностью и их химическая модификация усиливает указанную активность. Как следует из таблицы 1, при введении крысам 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона в дозах 10–50 мг/кг через 1 час после его введения скорость секреции желчи повышается на 19,5–30,0 % по сравнению с таковой у крыс контрольной группы, постепенно снижаясь в последующие часы наблюдения. В дозе 50 мг/кг при введении крысам 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона наблюдали повышение синтеза и выделения желчных кислот, суммарная концентрация которых в желчи повышалась на 29 %.

Аллилокси- и ацетоксизамещенные ксантоновые производные в дозах 50 мг/кг способствовали значительному ускорению желчевыделения. Так, скорость секреции желчи при введении животным аллилового производного 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона повышалась по сравнению с таковой у крыс контрольной группы на 47,31 % с повышением общего количества выделенной желчи на 32 %. Под влиянием ацетоксипроизводного холеретическая реакция у крыс, в отличие от действия исходного ксантона, нарастала в течение всего периода опыта. При этом скорость секреции желчи превышала показатели контроля на 23–30 % на 2-й и 4-й часы опыта соответствен-

Таблица 1

Влияние 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта и его производных на интенсивность секреции и состав желчи у белых крыс

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 4 часов (мг/мин на 100 г)				Общее кол-во желчи за 2–4-й часы, мг/100 г.	Желчные кислоты (мг%)	Билирубин (мг%)	Холестерин (мг%)
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.				
1. Контроль (H ₂ O), 1-ОН-2,3,5-(CH ₃ O) ₄ :	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	798 ± 18	381,9	30,0	51,55
10 мг/кг	4,7 ± 0,4	5,5 ± 0,3*	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3	858 ± 57	401,85	33,0	49,20
50 мг/кг	5,1 ± 0,3	6,0 ± 0,4*	5,1 ± 0,1*	4,8 ± 0,2	954 ± 24*	493,05	32,0	50,10
2. Контроль (H ₂ O), аллилоксипроизводное:	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,1	4,8 ± 0,3	4,5 ± 0,3	864 ± 40	515,85	30,0	137,20
10 мг/кг	3,6 ± 0,1	4,6 ± 0,3	4,7 ± 0,4	4,2 ± 0,4	810 ± 54	524,4	38,0	143,30
50 мг/кг	5,3 ± 0,3	7,5 ± 0,5*	6,3 ± 0,3*	5,2 ± 0,5	1140 ± 45*	535,8	30,0	136,85
3. Контроль (H ₂ O), ацетоксипроизводное:	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	798 ± 18	444,6	26,0	62,20
10 мг/кг	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2	816 ± 38	450,3	28,0	53,35
50 мг/кг	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,2*	5,5 ± 0,4*	5,6 ± 0,4*	984 ± 66*	493,0	25,0	78,85

Примечание: * – здесь и далее: различия достоверны по сравнению с соответствующим контролем при $p \leq 0,05$.

но. Суммарная концентрация желчных кислот в желчи повышалась на 10 %. Кроме того, ацетоксипроизводное указанного ксанта способствовало повышению экскреции с желчью холестерина, содержание которого повышалось на 27 %.

Введение крысам 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта превосходило действие 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта по желчегонной активности, которое проявлялось и при введении его животным в дозе 10 мг/кг. При этом у данного ксанта и его производных холеретическая реакция сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. В дозе 50 мг/кг 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон повышал скорость секреции желчи у крыс на 32–42 %. Влияние аллилоксизамещенного производного данного ксанта в вышеуказанной дозе харак-

теризовалось продолжительным и равномерным ускорением желчевыделения с повышением общего количества выделенной желчи на 39 %. Ацетоксипроизводное данного ксанта по холеретической реакции уступало аллилоксипроизводному. Аллиловое производное 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта, в свою очередь, как и исходный ксантон, способствовало повышению экскреции холестерина с желчью (табл. 2).

Таким образом, выделенные из галени рога токсиканты: 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон и 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон — оказывают желчегонное действие, а аллилокси- и ацетоксипроизводные указанных ксантонов оказывают более выраженный желчегонный эффект.

Таблица 2

Влияние 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта и его производных на интенсивность секреции и состав желчи у белых крыс

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 4 часов (мг/мин на 100 г)				Общее кол-во желчи за 2–4-й часы, мг/100 г.	Желчные кислоты (мг%)	Билирубин (мг%)	Холестерин (мг%)
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.				
1. Контроль (H ₂ O), 1-ОН-2,3,5-(CH ₃ O) ₄ :	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	660 ± 29	484,5	30,0	94,10
10 мг/кг	3,7 ± 0,3	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	756 ± 71	501,6	33,0	90,20
50 мг/кг	4,5 ± 0,4	5,4 ± 0,3*	4,8 ± 0,4*	4,5 ± 0,4*	882 ± 69*	501,6	35,0	95,30
2. Контроль (H ₂ O), аллилоксипроизводное:	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	660 ± 29	484,5	30,0	150,25
10 мг/кг	4,5 ± 0,1	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,2*	4,1 ± 0,4	810 ± 39*	524,4	29,0	190,80
50 мг/кг	4,2 ± 0,4	5,3 ± 0,3*	5,2 ± 0,4*	4,8 ± 0,1*	918 ± 69*	495,9	28,0	177,55
3. Контроль (H ₂ O), ацетоксипроизводное:	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	774 ± 22	621,3	35,0	94,10
10 мг/кг	4,0 ± 0,2	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,2	4,9 ± 0,4	864 ± 63	701,1	31,0	90,20
50 мг/кг	4,7 ± 0,1	6,3 ± 0,2*	5,6 ± 0,3*	4,8 ± 0,3	1002 ± 85*	836,4	34,0	95,30

ЛИТЕРАТУРА

1. Глызин В.И., Николаева Г.Г., Даргаева Т.Д. Природные ксантоны. — Новосибирск: Наука, 1986. — 175 с.
2. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
3. Михайлова Т.М. Выделение и химическая модификация природных ксантоновых соединений // Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Улан-Удэ, 2004. — 22 с.
4. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1964. — № 4. — С. 71—78.
5. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В.П. Мирошниченко, Л.А. Громашевская, М.Г. Касаткина [и др.] // Лабораторное дело. — 1978. — № 3. — С. 149—153.
6. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии. — 1956. — № 6. — С. 75—78.
7. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. — 1967. — Т. 30, № 3. — С. 334—337.

Сведения об авторах

Николаев Сергей Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: smnikolaev@mail.ru)

Самбуева Зинаида Гомобжаповна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13).

Михайлова Татьяна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтических исследований ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Федоров Андрей Витальевич — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии ФГБОУ «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24).

Я.Г. Разуваева¹, С.М. Николаев¹, Н.Ц. Базарова¹, И.Г. Николаева¹, О.Д.-Д. Цыренжапова²

АНКСИОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СРЕДСТВА «НООФИТ»

¹ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)² ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

Установлено, что жидкий экстракт растительного средства «Ноофит» оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях ненаказуемого поведения. Исследуемое средство достоверно увеличивает число выходов и время пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, количество переходов и время нахождения в светлом отсеке темной/светлой камеры.

Ключевые слова: растительное средство «Ноофит», анксиолитическое действие

ANXIOLYTIC EFFECT OF HERBAL REMEDY «NOOPHYT»

Ya.G. Razuvaeva¹, S.M. Nikolaev¹, N.Ts. Bazarova¹, I.G. Nikolaeva¹, O.D.-D. Tsyrenzhapova²¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude² East-Siberian State University of Technology and Management, Ulan-Ude

It was determined that liquid extract of herbal remedy «Noophyt» had a sedative effect in unpunishable behaviour conditions. The remedy reliably increases number of exits and duration of stay in open branches of uplifted X-shaped labyrinth, number of transitions and duration of stay in a light part of dark/light chamber.

Key words: herbal remedy «Noophyt», anxiolytic effect.

На сегодняшний день основными группами лекарственных препаратов для лечения тревожных расстройств являются бензодиазепины, антидепрессанты и «малые» нейролептики. Применение препаратов данных групп ограничено развивающимися побочными эффектами (дневная сонливость, миорелаксация, атаксия, стойкое нарушение памяти и концентрации внимания), развитием привыкания и лекарственной зависимости и синдромом отмены [1, 2, 7, 8]. В последние годы отмечается значительный интерес исследователей к нейропротективным средствам, получаемых из растительного сырья. Это обусловлено рядом положительных свойств, которыми обладают фитопрепараты: низкой токсичностью при достаточно высокой эффективности, широким спектром терапевтического действия, относительной дешевизной по сравнению с синтетическими нейропротекторными препаратами [3, 5].

В связи с этим в Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН разработан жидкий экстракт растительного средства, условно названный «Ноофит», в состав которого входят *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Rhaponticum carthamoides* WILLD, *Valeriana officinales* L., *Mentha piperita* L., *Polygonum aviculare* L., *Urtica dioica* L. и *Achillea millefolium* L.

Целью исследования явилось определение анксиолитического влияния жидкого экстракта растительного средства «Ноофит».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола с исходной массой тела 160 – 180 г. Животные находились в стандартных условиях содержания и кормления в виварии (Приказ МЗ № 1179 от 10.10.83 г.). Эксперименты на жи-

вотных осуществляли в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Деалкоголизированный экстракт «Ноофита» в объемах 0,2, 0,5 и 1,0 мл/100 г вводили животным опытных групп в течение 5 суток до проведения исследований, последний раз – за 30 мин до эксперимента. Животные контрольной группы получали очищенную воду в объеме 0,5 мл/100 г по аналогичной схеме. В качестве препарата сравнения использовали пираретам в дозе 200 мг/кг.

Анксиолитическое действие «Ноофита» исследовали, согласно методическим указаниям по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ [4].

Метод приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) основан на навыке предпочтения грызунами темных нор и естественного страха нахождения на открытых площадках и падения с высоты. Непосредственно перед началом эксперимента животных выдерживали в течение 3 минут в темных клетках. Затем животных помещали в ПКЛ на центральную площадку, головой к открытому рукаву и в течение 10 минут регистрировали время пребывания животных в открытых и закрытых рукавах, а также на центральной площадке, количество заходов в открытые и закрытые рукава, число свешиваний и вертикальных стоек, а также количество дефекаций.

Методика «светлой / темной» камеры так же, как и ПКЛ, основана на естественном стремлении грызунов избегать ярко освещенных мест. В данном эксперименте животных помещали в ярко освещенный отсек двухкамерной светлой/темной установки и в течение 5 минут регистрировали

число переходов между светлым и темным отсеками, а также длительность пребывания в светлом и темном отсеках.

Значимость различий между указанными параметрами среди опытной и контрольной групп животных оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали существенными при $P \leq 0,05$ [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что контрольные животные предпочитают большую часть времени проводить в закрытых рукавах, чем в открытых (табл. 1). Курсовое введение животным экстракта «Ноофит» в объемах 0,5 и 1,0 мл/100 г увеличивает количество заходов в открытые рукава установки в 2,3 и 4,3 раза соответственно и, как следствие, время проведенное в них — в 2,7 и 4,1 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. Фитоэкстракт в объеме 0,2 мл/100 г и пирацетам в дозе 200 мг/кг не оказывают влияния на данные показатели. У животных, получавших растительный экстракт в объемах 0,5 и 1,0 мл/100 г, отмечается активация общей двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения за счет увеличения числа заходов в закрытые рукава (в 2,0 и 3,1 раза соответственно), количества вертикальных стоек (в 2,1 и 2,9 раза) и свешиваний (в 5,0 раз) по сравнению с данными показателями у животных контрольной группы. «Ноофит» в объеме 0,2 мл/100 г также повышает у животных количество вертикальных стоек и свешиваний. У крыс всех опытных групп отмечается снижение количества актов груминга в 1,5 раза по сравнению с показателем в контроле (табл. 1), что свидетельствует о низком эмоциональном уровне животных.

При тестировании поведения животных в «светлой / темной» установке показано (табл. 2), что контрольные животные предпочитают большую часть времени проводить в темном отсеке. Курсовое введение крысам «Ноофита» во всех исследуемых объемах вызывает угнетение чувства страха и тревоги, о чем свидетельствует увеличение количества переходов между отсеками в 1,3, 1,8 и 2,7 раза, а также увеличение пребывания животных в светлом отсеке установки в 1,8, 3,9 и 3,5 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл. 2). На фоне введения крысам пирацетама в дозе 200 мг/кг у животных количество переходов между отсеками установки и время, проведенное в светлом отсеке, повышаются в 1,5 и 3,1 раза соответственно по сравнению с таковыми у контрольных животных.

Таким образом, курсовое введение животным комплексного растительного средства «Ноофит» во всех исследуемых объемах оказывает выраженное анксиолитическое действие в условиях ненаказуемого поведения, увеличивая количество заходов и время пребывания в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта, количество переходов и время пребывания в светлом отсеке темной/светлой камеры. Наиболее выраженное анксиолитическое действие, превосходящее таковое у препарата сравнения — пирацетама, «Ноофит» оказывает в объеме 1,0 мл/100 г.

Данный фармакологический эффект экстракта «Ноофита» обусловлен широким спектром биологически активных веществ (флавоноидов, полисахаридов, эфирных масел, комплекса витаминов, органических кислот, макро- и микроэлементов и других веществ), содержащихся в значительных количествах в компонентах исследуемого растительного средства.

Таблица 1
Влияние «Ноофита» и пирацетама на поведение белых крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатели		Группы животных				
		Контрольная	«Ноофит», мл/100 г			Пирацетам, 200 мг/кг
			0,2	0,5	1,0	
Количество животных в группе		10	11	11	10	10
Количество заходов	Закрытый рукав	4,6 ± 1,7	4,3 ± 1,6	8,5 ± 1,4	14,4 ± 0,4*	3,6 ± 1,1
	Открытый рукав	3,6 ± 1,2	3,3 ± 1,2	8,6 ± 1,7	15,6 ± 1,9*	3,1 ± 0,9
Время пребывания, с	Закрытый рукав	503,0 ± 45,0	505,0 ± 31,2	381,0 ± 63,3	291,4 ± 34,4*	537,0 ± 12,7
	Открытый рукав	75,8 ± 31,7	79,6 ± 29,0	213,0 ± 56,4	309,6 ± 34,4*	41,1 ± 17,2
	Центральная площадка	23,8 ± 13,1	32,1 ± 10,8	46,1 ± 21,6	32,8 ± 27,8	32,8 ± 8,4
Число свешиваний		1,0 ± 0,3	2,5 ± 0,9	5,1 ± 0,7*	5,0 ± 0,3*	1,3 ± 0,3
Количество вертикальных стоек		4,6 ± 1,1	6,3 ± 0,7	9,5 ± 1,1*	13,2 ± 1,0*	5,5 ± 1,4
Количество актов груминга		2,1 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,6	1,2 ± 0,3	3,3 ± 0,8

Примечание к таблицам 1 и 2: * — различия статистически значимы между контрольной и опытной группами при $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Влияние «Ноофита» и пирацетама на поведение белых крыс в «светлой / темной» камере

Группы животных	Количество животных	Показатели	
		Количество переходов	Время пребывания, сек
Контрольная	11	1,2 ± 0,01	25,6 ± 8,9
«Ноофит» 0,2 мл/100г	11	1,6 ± 0,12	46,3 ± 6,1
«Ноофит» 0,5 мл/100г	10	2,1 ± 0,13*	98,5 ± 7,5*
«Ноофит» 1,0 мл/100г	10	3,2 ± 0,21*	90,7 ± 9,8*
Пирацетам, 200 мг/кг	10	1,8 ± 0,3	79,8 ± 21,6*

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А. Роль транквилизаторов в лечении пограничных психических расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия — 2007. — № 3. — С. 94—96.
2. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Международный неврологический журнал. — 2007. — № 2, Вып. 12. — С. 45—49.
3. Воробьева О.В., Акарачкова Е.С. Применение комбинированных растительных препаратов при тревожных расстройствах // Фарматека. — 2007. — № 7. — С. 47—50.
4. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М., 2005. — С. 253—263.
5. Дробижев М.Ю., Овчинников А.А. Патогенитическая психофармакотерапия тревожных расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 112—116.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М., 2006. — 256 с.
7. Chouinard G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs // J. Psychiat. Neurosci. — 2006. — Vol. 31, N 3. — P. 168—176.
8. Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): conceptual review and treatment implications / E. Behar, I.D. Di Marco, E.B. Hekler [et al.] // J. Anxiety Disord. — 2009. — Vol. 23, N 8. — P. 1011—1023.

Сведения об авторах

Разуваева Янина Геннадьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: tatur75@mail.ru)

Николаев Сергей Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Базарова Надежда Цыреновна — аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Николаева Ирина Геннадьевна — кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории медико-биологических исследований веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Цыренжапова Октябрина Даши-Дондобовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры «Социальные технологии» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, 40а; тел.: 8 (3012) 43-14-15)

И.С. Хамагаева, А.М. Хребтовский

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИФИДОГЕННЫХ СВОЙСТВ ЖИРОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

В работе исследовано влияние жиров, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, на рост бифидобактерий.

Ключевые слова: бифидобактерии, рыбий жир, нерпичий жир, полиненасыщенные жирные кислоты

COMPARATIVE ASSESSMENT OF ANIMAL FATS BIFIDOGENIC PROPERTIES

I.S. Khamagaeva, A.M. Khrebtovskiy

East-Siberian State University of Technology and Management, Ulan-Ude

In this article the influence of fats containing polyunsaturated fatty acids on bifidobacteria growth was studied.

Key words: bifidobacteria, fish oil, seal fat, polyunsaturated fatty acids

Пробиотики — живые полезные микроорганизмы, которые наиболее чутко реагируют на неблагоприятные воздействия. Поступая с пищей в необходимых количествах, эти микроорганизмы благотворно влияют на здоровье человека путем нормализации состава и функций микрофлоры. Чаще всего это бифидо- и лактобактерии, способные проявлять антагонизм в отношении патогенных и условно-патогенных микробов, при соблюдении определенных условий пробиотики прекрасно уживаются с молочнокислыми культурами заквасок, поэтому их можно включать в различные виды кисломолочных продуктов. Являясь носителями полезных культур, они вкусны, имеют прекрасные органолептические характеристики, нежную консистенцию, хорошо сочетаются с различными вкусовыми и ароматическими добавками и, что самое важное, восполняют потребности человека в необходимых для нормальной жизнедеятельности незаменимых пищевых веществах и энергии [3].

Одним из эссенциальных факторов питания являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). На протяжении последних 20 лет отмечается большой интерес к изучению профилактического действия пищи, богатой ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами, поступающими с жирами морских млекопитающих. С тех пор, как была установлена низкая заболеваемость ишемической болезнью сердца в популяции эскимосов, которые потребляют пищу с большим содержанием рыбьего жира, повысился интерес исследователей к биологическому эффекту ω -3 ПНЖК. Было установлено наличие у этих веществ антиатерогенных, антитромболитических и антиаритмических свойств. Несмотря на отсутствие общего согласия по поводу основного механизма, лежащего в основе этих благоприятных эффектов, основное внимание исследователей привлекла способность высоких доз ω -3 ПНЖК снижать уровень холестерина, триацилглицеролов, а также изменять упорядоченность

и состав клеточных мембран. Одним из источников ω -3 ПНЖК являются рыбий и нерпичий жиры.

В настоящее время необходимо обратить внимание на рациональное использование жиров морских млекопитающих. Так, на территории Бурятии на протяжении длительного времени ведутся заготовки байкальской нерпы. Нерпа — важнейший объект зверобойного промысла, добывается единственно с целью получения меха животного, а жир и другие виды тканей в лучшем случае направляются на зверофермы для откорма либо на техническую переработку. Однако местные жители побережья Байкала используют жир нерпы как лечебное средство при язвенных болезнях внутренних органов (в первую очередь желудка), легочных заболеваниях.

Жир нерпы отмечен большим разнообразием входящих в его состав жирных кислот, из них на долю насыщенных кислот приходится 17–19 %, мононенасыщенных — 59–60 %, полиненасыщенных — 22–23 %. В жире нерпы присутствуют высоконенасыщенные жирные кислоты: эйкозапентаеновая — 2,65 % и докозагексаеновая — 6,28 % [1]. Их высокая биологическая активность доказана исследованиями последних лет. Вместе с тем вопросы, связанные с влиянием рыбьего и нерпичьего жира на биохимическую активность бифидобактерий, практически не изучены.

Целью данной работы явилось изучение влияния жиров животного происхождения на рост бифидобактерий.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве животных жиров использовали нерпичий и рыбий жиры.

Количество вносимого жира составляло 0,5 %, 1 % и 1,5 % от объема питательной среды.

Объектами исследований служили штаммы бифидобактерий *Bifidobacterium longum* DK-100, *Bifidobacterium bifidum* 8₃, *Bifidobacterium longum*

В379М, полученные из ВНИИ генетики (ФГУП ГосНИИгенетика) и активизированные биотехнологическим методом, разработанным в ВСГУТУ [2]. Культивирование бифидобактерий осуществляли на сыровоточной среде при температуре 37 °С. В качестве инокулята использовали суточные культуры бифидобактерий, выращенные на обезжиренном молоке. Инокулят вносили в количестве 5 %.

Влияние различных доз жира на рост и развитие бифидобактерий оценивали по значениям средней удельной скорости роста бактерий, количеству жизнеспособных клеток и наращиванию биомассы с использованием стандартных методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунках 1 и 2 представлены результаты влияния различных доз нерпичьего жира на рост биомассы *B. bifidum* 8₃ и количество жизнеспособных клеток. Оптимальной дозой, стимулирующей рост биомассы микроорганизмов, являлась доза, равная 1,5 %. При этом количество жизнеспособных клеток в конце культивирования составило 2×10^{12} .

На рисунках 3 и 4 представлены результаты влияния различных доз рыбьего жира на рост биомассы и количество жизнеспособных клеток *B. bifidum* 8₃. Из рисунков следует, что доза 1,5 %

рыбьего жира вызывает наибольший рост биомассы, и количество жизнеспособных клеток в конце культивирования составляет 3×10^{12} .

Аналогичные результаты были получены при культивировании *Bifidobacterium longum* DK-100 и *Bifidobacterium longum* В379М.

Оптимальной дозой, стимулирующей рост биомассы *B. longum* DK-100 как нерпичьего, так и рыбьего жира, вносимого в питательную среду, явилась доза 1,5 %. А количество жизнеспособных клеток в конце культивирования составило 2×10^{12} при внесении рыбьего жира и 3×10^{11} — при внесении нерпичьего жира.

Культивирование клеток *B. longum* В379М показало, что рост и развитие биомассы наибольшее при введении 1,5 % как нерпичьего, так и рыбьего жира. Количество жизнеспособных клеток через 24 часа составило 1×10^{12} при введении рыбьего жира и 2×10^{11} — при внесении нерпичьего жира.

Таким образом, анализ показал, что оптимальная доза внесения как рыбьего, так и нерпичьего жира составляла 1,5 % от массы питательной среды. Дальнейшее увеличение массы вносимого жира, на наш взгляд, нецелесообразно с точки зрения изменений органолептических показателей.

Сравнительный анализ показал, что бифидогенный эффект рыбьего жира в отношении

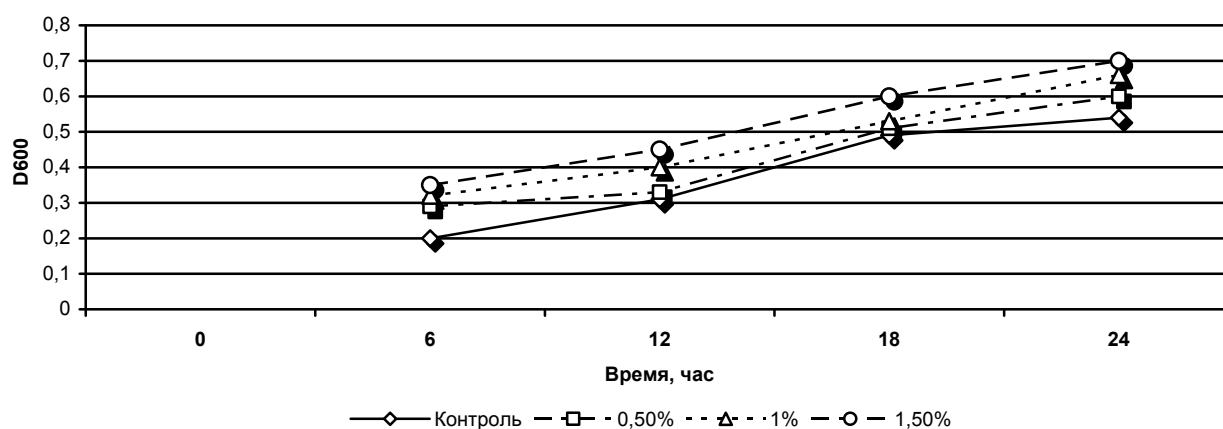


Рис. 1. Влияние различных доз нерпичьего жира на рост биомассы *Bifidobacterium bifidum* 8₃.

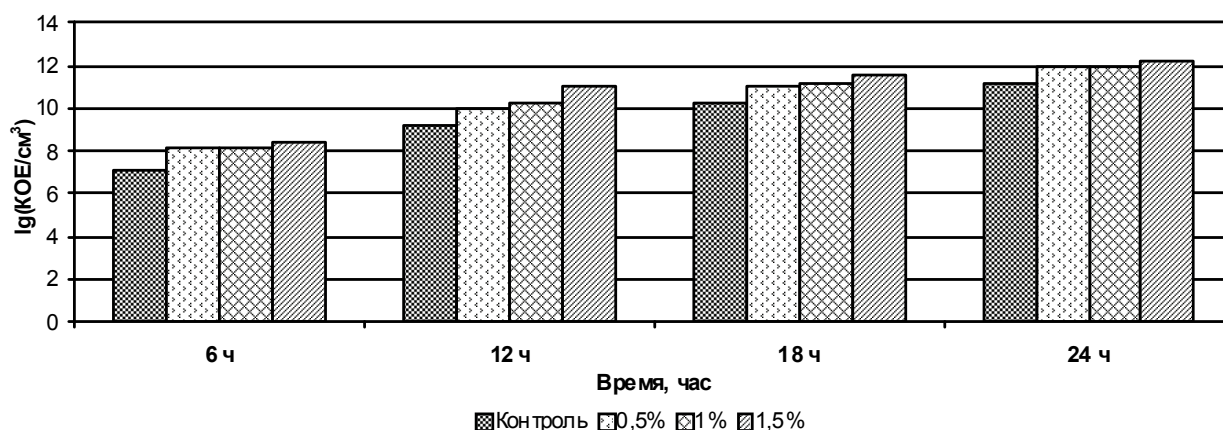


Рис. 2. Влияние дозы нерпичьего жира на количество жизнеспособных клеток *Bifidobacterium bifidum* 8₃.

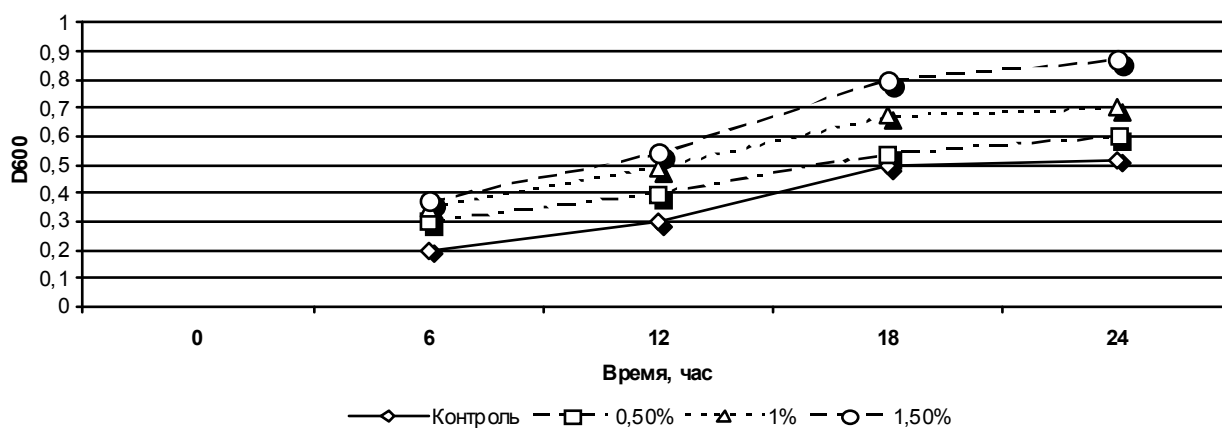


Рис. 3. Влияние различных доз рыбьего жира на рост биомассы *Bifidobacterium bifidum* 8₃.

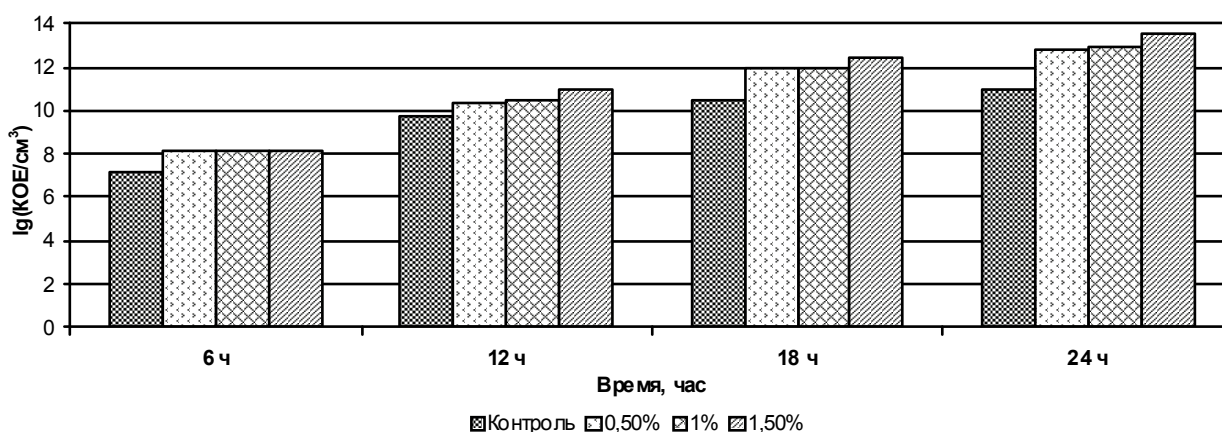


Рис. 4. Влияние дозы рыбьего жира на количество жизнеспособных клеток *Bifidobacterium bifidum* 8₃.

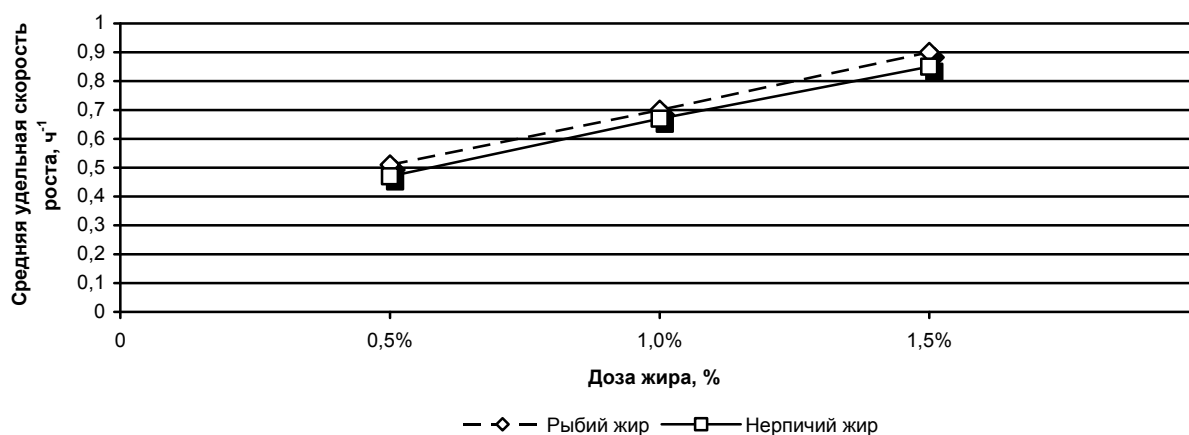


Рис. 5. Влияние различных доз животных жиров на удельную скорость роста *B. bifidum* 8₃.

всех изучаемых штаммов был несколько выше. Количество жизнеспособных клеток достигало $1,5 \times 10^{12}$ – $3,0 \times 10^{12}$. А при введении той же дозы нерпичьего жира количество жизнеспособных клеток варьировало от 2×10^{11} до 2×10^{12} . Наибольший бифидогенный эффект оказывало внесение нерпичьего жира в питательную среду *B. Bifidum* 8₃. Количество жизнеспособных клеток достигало 2×10^{12} .

Определение средней удельной скорости роста микроорганизмов указывает на то, что с увеличени-

ем дозы вносимого жира увеличивается и удельная скорость роста, наибольшее значение которой отмечалось при дозе 1,5 %.

Следует отметить, что интенсивный рост биомассы и большое количество жизнеспособных клеток отмечалось в культуре *B. bifidum* 8₃ при добавлении как рыбьего (3×10^{12}), так и нерпичьего (2×10^{12}) жира. Об этом свидетельствуют и максимальные значения удельной скорости роста *B. bifidum* 8₃ при внесении в среду жиров животного происхождения (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что нерпичий и рыбий жир обладают бифидогенными свойствами и значительно стимулируют рост бифидобактерий.

Максимальное значение удельной скорости роста было отмечено у *B. bifidum* 8₃ при внесении рыбьего жира в дозе 1,5 %.

Использование нерпичьего и рыбьего жира для обогащения пробиотиков эссенциальными факторами питания, такими, как ПНЖК, является актуальным и представляет определенный интерес для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исследование химического состава жира байкальской нерпы / Л.Д. Раднаева, О.В. Пестерева, Т.Ф. Чиркина [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. — 1999. — № 7. — С. 713–717.
2. Хамагаева И.С. Научные основы биотехнологии кисломолочных продуктов для детского и диетического питания: Монография. — Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2005 — 279 с.
3. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. — М.: Изд-во «ГРАНТЬ», 2001. — Т. 3. — 288 с.

Сведения об авторах

Хамагаева Ирина Сергеевна – доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой «Технология молочных продуктов, товароведение и экспертиза товаров» Института пищевой инженерии и биотехнологии ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (670013, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40В, стр. 1; тел.: 8 (3012) 43-72-06; e-mail: office@esstu.ru)

Хребтовский Александр Михайлович – аспирант ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления»

Г.Г. Юшков, В.В. Бенеманский, Ю.Ю. Шаура, А.А. Гущина

К ОЦЕНКЕ ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПОЛИВИТАМИННОГО КОМПЛЕКСА В УСЛОВИЯХ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ КРЫСАМ

НИИ Биофизики ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Представлены результаты экспериментального исследования биологической модели однократного воздействия поливитаминным комплексом в различных дозах, свидетельствующие о формировании ответной реакции организма в виде изменения ряда показателей состояния животных.

Ключевые слова: поливитаминный комплекс, оценка токсичности

TO THE ASSESSMENT OF EFFECT OF MULTIVITAMIN COMPLEX AT THE SINGLE INTRAGASTRIC INTRODUCTION TO RATS

G.G. Yushkov, V.V. Benemanskiy, Yu.Yu. Shaura, A.A. Gushchina

Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The article presents the results of experimental study of the biological model of single intragastric introduction of multivitamin set in different doses, which signify the response of the organism in the form of changes in a number of indices of animals condition.

Key words: multivitamin set, assessment of toxicity

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на сравнительную давность выделения первого витамина и появления аналогичного термина, лишь в последние два десятилетия довольно остро встал вопрос о необходимости обоснования условий оптимального, сбалансированного воздействия витаминов на процессы жизнедеятельности как в норме, так и при патологии [3]. Появился большой перечень поливитаминных препаратов, назначаемых для профилактики и лечения множества патологических состояний, сопровождающихся авитаминозом [1]. Однако с этим возник и целый ряд проблем, порождённых сведениями о побочных эффектах, отнесённых к витаминам, применявшимся в высоких дозах и в течение неопределённого времени, что привело к укрепляющейся точке зрения, не позволяющей считать витамины однозначно полезными организму в любых количествах [5]. Отсюда становятся крайне актуальными попытки установления феноменологии и механизмов формирования ответной реакции организма на введение витаминов в высоких дозах, в том числе и в условиях эксперимента. Последнее и выделено в качестве цели данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использованы нелинейные крысы, находившиеся на стационарном содержании в условиях специализированного вивария (ветудостоверение 238 № 0018669). Все эксперименты выполнялись в строгом соответствии с требованиями официальных руководств [4] и Приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 г. о «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Критериями включения животных в эксперименты являлось ветеринарное заключение местной

службы Госветнадзора, отсутствие видимых признаков заболеваний, однородность по массе тела, а в ряде случаев — по общему анализу крови и характеру поведенческих реакций.

В качестве показателей состояния организма животных были выбраны те, что соответствовали данным источников информации о биологическом действии витаминов. В качестве объекта исследования взят зарегистрированный на территории РФ препарат Ундевит в драже производства ОАО «Марбиофарм» (рег. № ЛС-000909, серия 1621011) известного состава [2].

Препарат исследован в условиях однократного (в высоких дозах дискретного) внутрижелудочного введения животным, дозы — 3,68 мг/кг (рекомендованная профилактическая), 30 мг/кг и 300 мг/кг. Для оценки летальности — в диапазоне 5000 — 15000 мг/кг. Дозирование проводилось по массе активных веществ, содержащихся в драже. Растворитель — дистиллированная вода. Обследование животных на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения препарата. Контрольные животные получали аналогичные по объёму количества растворителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расчёт среднесмертельной дозы провести не удалось в связи с недостижением факта дозозависимой гибели животных. Предельно возможной для введения по техническим причинам оказалась доза 14000 мг/кг, при которой погибла 1 крыса из 6 в группе на 1-е сутки от остановки дыхания. На вскрытии — гемодинамические расстройства внутренних органов с явлениями отёка лёгких. Клиническая картина интоксикации проявилась лишь при введении препарата в дозе 10000 мг/кг и выше в виде временной заторможенности, сниже-

нии двигательной активности, которые постепенно исчезали уже в течение первых суток.

При введении препарата в дозе 300 мг/кг статистически достоверных отличий от контроля в приросте массы тела животных не отмечено, но в группе самок всё же наметилось некоторое снижение с 14-х суток (170,5 ± 0,8; контроль — 173,2 ± 0,5 г; $n = 10$). Потребление воды как у самцов, так и у самок выросло на 1-е сутки (21,5 ± 0,1; контроль — 19,4 ± 0,1; $p < 0,05$), причём и при введении препарата в дозе 30 мг/кг (20,9 ± 0,1; контроль — 19,4 ± 0,1).

Введение препарата в дозе 300 мг/кг вызвало статистически достоверное повышение величины суммационно-подпорогового показателя на 1-е сутки (10,1 ± 0,4; контроль — 7,3 ± 0,5; $p < 0,05$) с последующим снижением до контрольных значений. Обратило на себя внимание незначительное снижение температуры тела у крыс на 7-е сутки, получавших препарат в дозе 300 мг/кг (36,0 ± 0,04; контроль — 36,3 ± 0,04), чего не повторилось при введении препарата в меньших дозах. В то же время статистически достоверно повысилась величина спонтанной двигательной активности и у тех же животных (142,1 ± 2,0; контроль — 130,2 ± 3,8; $p < 0,05$). К 7-м суткам у животных, получавших препарат в дозе 300 мг/кг, несколько сократилась продолжительность гексеналового сна, а к 21-м суткам повысилась частота сердечных сокращений (509,5 ± 2,2; контроль — 496,6 ± 3,1).

Исследовательский рефлекс изменялся волнообразно, будучи несколько подавленным на 1-е сутки (6,8 ± 0,5; контроль — 9,0 ± 0,4; $p < 0,05$), он оказался более оживлённым на 3-и и 7-и сутки (3-и сутки — 10,7 ± 0,2; контроль — 8,4 ± 0,3; $p < 0,05$).

Из гематологических показателей следует отметить некоторое повышение количества эритроцитов (7,5 ± 0,1; контроль — 7,1 ± 0,1) и гемоглобина (143,5 ± 3,4; контроль — 140,1 ± 2,3) в крови на 3-и сутки после введения препарата крысам в дозе 300 мг/кг, на седьмые сутки возросло количество лейкоцитов и ретикулоцитов (лейкоциты: 12,7 ± 1,1, контроль — 8,1 ± 0,6, $p < 0,05$; ретикулоциты: 23,4 ± 0,6, контроль — 18,8 ± 0,7, $p < 0,05$).

Динамика биохимических показателей оказалась менее выразительной: к 14-м суткам в

сыворотке крови установлено некоторое снижение содержания мочевины (6,9 ± 0,04; контроль — 8,1 ± 0,04; $p < 0,05$) и общего белка (73,2 ± 1,1; контроль — 80,3 ± 2,0; $p < 0,05$). Содержание глюкозы, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы существенно от контроля не отличались.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования поливитаминного комплекса Ундевит позволяют отнести препарат по Hodge и Sterner к практически нетоксичным, а по классификации опасности — к малоопасным.

2. Ответная реакция организма животных в условиях данного эксперимента сформировалась в виде изменений показателей их состояния преимущественно при введении в высокой (в 100 раз превышающей профилактическую) дозе.

3. Полученные данные стимулируют к проведению экспериментов по выявлению динамики показателей состояния животных при многократном введении в различных дозах

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача. — СПб.: Издательский Дом «Нева», 2006. — 3-е изд., перераб. и доп. — 896 с.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Изд-во «Новая волна», 2006. — 15-е изд., перераб. и доп. — 694 с.
3. Приём витаминов: реальная необходимость или опасное излишество? / Р.М. Торшхоева, Л.С. Намазова, И.А. Громов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 4, № 2. — С. 58.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. — М.: ОАО «Медицина», 2005. — 2-е изд., перераб. и доп. — 832 с.
5. Life-threatening complications of vitamin D intoxications due to over-the-counter supplements / S. Kaptein, A. Pisselada, E. Boerma [et al.] // Clin. Toxicol. — 2010. — Vol. 48, N 5. — P. 460—462.

Сведения об авторах

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: 8 (3955) 95-70-68)

Бенеманский Виктор Викторович — доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Шаура Юлия Юрьевна — инженер по безопасности технологических процессов ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна — заведующая лабораторией ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

А.Г. Юшков ¹, Н.А. Шульгина ², А.А. Гущина ², Г.Г. Юшков ², М.М. Расулов ³, В.В. Бенеманский ²,
М.М. Бун ¹

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА КАЛИЯ-МАГНИЯ АСПАРАГИНАТА 500 МЛ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² НИИ Биофизики ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

³ ГБОУ ВПО «Московский городской педагогический университет» Минздравсоцразвития РФ (Москва)

Проведено экспериментальное исследование инфузионного раствора калия-магния аспарагината при однократном и многократном введении животным (кролики). Установлен факт проявления токсических свойств препарата при однократном введении в ударной дозе (243,5 мг/кг): повышение активности печеночных ферментов и некоторых других биохимических показателей, а также урежение ритма сердечных сокращений и появление множественных экстрасистол.

Ключевые слова: калия-магния аспарагинат, инфузионный раствор, токсичность в условиях эксперимента на животных

EVALUATION OF TOXICITY OF INFUSION SOLUTION OF POTASSIUM AND MAGNESIUM ASPARAGINATE 500 ML IN EXPERIMENT

A.G. Yushkov ¹, N.A. Shulgina ², A.A. Gushchina ², G.G. Yushkov ², M.M. Rasulov ³,
V.V. Benemanskiy ², M.M. Boon ²

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Scientific Institute of Biophysics of Angarsk State Technical Academy, Angarsk

³ Moscow City Pedagogical University, Moscow

We carried out an experimental research of infusion solution of potassium and magnesium asparaginate at the single and repeated introduction to the animals (rabbits). We determined the fact of the demonstration of toxic features of the preparation at single introduction in shock dose (243,5 mg/kg): increase of hepatic enzymes activity and of some other biochemical indices, decrease of cardiac beat rhythm and appearance of plural extrasystoles.

Key words: potassium and magnesium asparaginate, infusion solution, toxicity in animal experiment

ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения аритмий до сих пор остается актуальной даже при наличии арсенала достаточно эффективных лекарственных средств. Проблема усугубляется и тем, что лечение современными препаратами сопровождается вероятностью развития аритмогенного эффекта (до 10 %), т.е. в каждом десятом случае препараты сами вызывают нарушение сердечного ритма. С меньшими побочными эффектами связано применение калия и магния аспарагината, а данный препарат производства «Берлин-Хеми» отнесен к наиболее успешным. Появление подобного препарата отечественного производства на российском рынке можно только приветствовать, особенно в расчете на такое же высокое качество, в данном случае с токсикологических позиций. В данной работе в качестве цели выделена токсикологическая оценка раствора с использованием препарата производства «Берлин-Хеми» [1].

Калия и магния аспарагинат как лекарственное средство для инфузий на сегодняшний день представляет собой рацемическую смесь L- и D-стереоизомеров аспарагиновой кислоты и солей магния и калия. Относится к растворам электролитов специального назначения. Его создание было стимулировано работами Анри Мари Лабори.

Именно он впервые обосновал идею совместного применения аспартата калия и магния, учитывая то, что аспарагиновая кислота принимает активное участие в аминокислотном обмене, являясь исходным материалом для синтеза заменимых аминокислот в организме. Аспарагинат повышает проницаемость клеточных мембран для калия и магния, усиливая синтетические процессы в клетке и облегчая функцию мышечного сокращения. В экспериментах было показано, что смесь калиевой и натриевой солей аспарагиновой кислоты повышает общую выносимость и активизирует анаболические процессы в мышцах [6].

По сравнению, например, с раствором Дарроу, калия и магния аспарагинат содержит в 1,5 раза больше калия — 58,4 ммоль/л. Но главное — содержание магния в концентрации 27,7 ммоль/л. В таком количестве ион магния не содержится ни в одном из известных магнийсодержащих растворов электролитов. В то же время развитие гипомagneмии сегодня является спутником множества метаболических состояний, требующих соответствующей, в т.ч. и инфузионной, терапии. Выделено шесть основных факторов, следствием которых является развитие гипомagneмии: снижение поступления магния в организм; снижение абсорбции магния; избыточная потеря магния

через желудочно-кишечный тракт; избыточная потеря магния через почки; при эндокринных заболеваниях, при применении некоторых лекарственных средств, например, антибиотиков. В этой связи включение калия и магния аспарагината в схему инфузионно-трансфузионной терапии является не только оправданным, но и обязательным [5].

Препарат одновременно является действенным при калиемии, приводя к снижению мембранного потенциала покоя, уменьшению наклона кривой в фазе 4 трансмембранного потенциала сердечных клеток, вызывая уменьшение скорости проведения импульса в миокардах. Именно такое удачное сочетание полярных свойств препарата способствовало его интенсивному внедрению в кардиологическую практику, особенно при нарушениях сердечного ритма. Роль калия и магния аспарагината изучалась в клинических условиях при остром инфаркте миокарда, передозировке дигиталиса и при гипокалиемии. Особо значимые доказательства высокой эффективности препарата были получены при нарушениях ритма сердца. Стойкость миокарда к гипоксии при введении препарата увеличивалась в 2,5 раза, а в условиях аноксии длительность работы сердца была в 3–4 раза больше. При многочисленных клинических наблюдениях обнаружено снижение внутрибольничной смертности у пациентов с инфарктом миокарда [4].

В то же время препарат можно отнести к умеренно токсичным, учитывая величину среднесмертельной дозы при внутривенном введении крысам — 399 мг/кг, при этом среднеэффективная противояритмическая доза составила 94 мг/кг (акинитовая аритмия).

При применении препарата в практике интруктивно-трансфузионной терапии у больных возможна тошнота, покраснение лица, жажда, снижение артериального давления, головокружение, в редких случаях — парадоксальная реакция в виде экстрасистол. Одним из ранних признаков интоксикации калием являются парестезии. Препарат противопоказан при острой и хронической почечной недостаточности. Появились сведения и о том, что в организме могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы только L-изомеры аминокислот, а судьба D-стереоизомеров, в т.ч. и аспарагиновой кислоты, до сих пор не совсем ясна. Появилось предположение, что комплексы калия и магния с L-стереоизомерами могут обладать более высокой биодоступностью. Выступающие в качестве кислотообразующего остатка L-аминокислоты, являясь эндогенными соединениями, будут обладать большей скоростью перераспределения и утилизации в организме. Использование в качестве хелатирующего агента L-аспарагиновой кислоты, а не ее рецемата, будут способствовать лучшему проникновению ионов калия и магния во внутриклеточное пространство и, как следствие, устранять внутриклеточный дефицит этих кати-

онов и связанные с ним нарушения сердечного ритма [6].

Данные источников информации позволяют при планировании эксперимента использовать показатели состояния животных, способные выявить признаки формирования ответной реакции организма на внутривенное введение обоих образцов калия и магния аспарагината.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Целесообразно в условиях однократного введения использовать дозу, близкую к максимальной суточной — 48,7 мг/кг и предположительно ударную — 243,5 мг/кг.

В качестве модели принято решение использовать кроликов, т.к. другие виды животных крайне неудобны для внутривенного введения, требуют фиксации или применения наркоза. В условиях подострого введения решено испытать только максимальную суточную дозу ежедневно в течение двух недель, что в сравнительном аспекте должно обеспечить получение материала, достаточного для анализа [7].

В экспериментах использованы кролики породы шиншилла собственного разведения в условиях специализированного вивария (ветудостоверение 238 № 0018669). Самцы и самки. Все животные содержались в отдельных клетках по одному в помещениях с проектными характеристиками температуры окружающей среды (18–21 °С), влажности (60–70 %) и воздухообмена (12–15 объемов помещения/час), концентрации CO₂ (0,12 объемных %) и аммиака (не более 1 мг/м³). Световой режим: 12 часов — свет, 12 часов — темнота. Рацион — полноценный с витаминными добавками.

Критериями включения животных в эксперимент являлось ветеринарное заключение местной службы госветнадзора, отсутствие видимых проявлений заболеваний. Работы с животными проводились в соответствии с требованиями приложения к приказу МЗ СССР № 705 от 12.08.1977 г., а также с учетом международных документов о гуманном отношении к животным.

Объективизацию количественных показателей осуществляли с помощью программного комплекса Statistica [2].

В качестве показателей состояния организма животных были выбраны те, которые соответствовали данным источников информации о характере действия калия и магния аспарагината при его клиническом применении в лечебных дозах:

- масса тела;
- потребление воды и корма;
- электрокардиография во II стандартном отведении;
- гематологические показатели (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, анизоцитоз) — автоанализатор Hemolux (Китай);
- биохимические показатели (мочевина, холестерин, гликоген, общий белок, креатинин,

активность трансфераз в сыворотке крови) — автоанализатор BS300 Mindray (Китай);

- гистохимия печени.

В качестве объекта исследования взят калия и магния аспарагинат (КМА) в пластиковых флаконах 500 мл производства «Берлин-Хеми». Программа исследования включала однократное введение препарата внутривенно в краевую вену уха кроликам при щадящей фиксации (в пеленке, руками), медленно (5 мл/мин). Одна группа контроля получала физраствор в том же объеме, другая была интактной.

Дозы: предполагаемая токсическая — 243,5 мг/кг; вторая доза разовая, суточная — 48,7 мг/кг.

Обследование: на следующие после введения препарата сутки и через 7 суток после введения. Образцы крови отбирались у животных из краевой вены уха. Запись ЭКГ производилась на электрокардиографе.

Токсикометрия препарата именно в этой лекарственной форме не проводилась из-за невозможности достижения летального эффекта при однократном (даже дискретном) введении.

Режим введения препарата сравнения тот же. Количество животных — по 6 в каждой группе, самцы и самки отдельно.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

После однократного введения в инструктивной дозе каких — либо признаков, отличающих подопытных животных от контрольных, не обнаружено. Однако при введении в ударной дозе через 10 — 15 минут у животных возникало возбуждение, сопровождавшееся одышкой, жаждой, отказом от пищи. Эти явления продолжались в течение 4 — 6 часов, после чего постепенно исчезали. На величине массы тела этот эпизод существенно не сказался.

Динамика массы тела кроликов как в опыте, так и в контроле существенно не различалась. Не было установлено различий и между сравниваемыми препаратами, равно как между самцами и самками.

При введении КМА в дозе 243,5 мг/кг существенно повысилось на первые сутки содержание в крови гемоглобина, причем и в группе животных, получавших терапевтическую дозу (48,7 мг/кг). Содержание эритроцитов тоже повышалось, достигая статистически значимых величин, но только у животных, получавших КМА в дозе 243,5 мг/кг. Следует отметить, что количество ретикулоцитов у тех же животных обрело лишь тенденцию к повышению.

Таблица 1

Динамика гематологических показателей после однократного введения КМА

№	Показатель	Доза, мг/кг	Срок обследования (сутки)			
			1-е		7-е	
			Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Содержание гемоглобина, г/л	243,5	139,1 ± 4,0*	137,3 ± 5,4*	115,0 ± 3,4	114,9 ± 4,0
		48,7	128 ± 3,4*	126 ± 3,1*	115,2 ± 3,4	114,8 ± 2,0
		Контроль позитивный	110,3 ± 2,1	111,1 ± 1,2	110,9 ± 2,0	111,4 ± 2,1
		Контроль интактный	114,1 ± 1,8	112,3 ± 2,1	113,4 ± 1,2	113,1 ± 1,4
2	Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	243,5	6,5 ± 0,3*	6,4 ± 0,3*	4,8 ± 0,1	4,7 ± 0,2
		48,7	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,2	4,7 ± 0,2
		Контроль позитивный	4,7 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,7 ± 0,1	4,6 ± 0,2
		Контроль интактный	4,9 ± 0,2	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,1	4,8 ± 0,2
3	Количество ретикулоцитов, ‰	243,5	26,5 ± 3,1	26,6 ± 2,2	24,5 ± 2,0	25,0 ± 3,1
		48,7	25,0 ± 3,1	25,3 ± 3,4	24,7 ± 2,0	25,4 ± 3,0
		Контроль позитивный	24,3 ± 2,0	25,0 ± 2,4	24,6 ± 3,0	24,7 ± 3,1
		Контроль интактный	24,7 ± 3,0	25,1 ± 2,8	24,5 ± 2,0	24,8 ± 2,4
4	Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	243,5	9,3 ± 0,7*	10,0 ± 1,0*	7,1 ± 0,4	7,2 ± 0,3
		48,7	6,6 ± 0,4	7,1 ± 0,8	7,1 ± 0,3	7,3 ± 0,3
		Контроль позитивный	7,1 ± 0,3	7,2 ± 0,4	7,1 ± 0,2	8,4 ± 0,6
		Контроль интактный	6,8 ± 0,4	7,3 ± 0,3	7,0 ± 0,2	7,6 ± 0,4
5	Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	243,5	265 ± 13,1*	263 ± 11,1*	254 ± 13,1	249 ± 10,0
		48,7	235 ± 10,0	230 ± 11,1	241 ± 9,9	240 ± 11,0
		Контроль позитивный	230 ± 11,1	226 ± 11,5	244 ± 10,1	240 ± 9,9
		Контроль интактный	234 ± 11,3	230 ± 10,1	245 ± 11,2	241 ± 10,1

Примечание: * — отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$. Первая строка — КМА.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей после однократного введения КМА

№	Показатель	Доза, мг/кг	Срок обследования (сутки)			
			1-е		7-е	
			Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Общий белок в сыворотке крови, г/л	243,5	68,1 ± 4,2	72,4 ± 4,1	68,0 ± 3,1	68,5 ± 3,1
		48,7	70,1 ± 3,4	71,2 ± 4,0	67,3 ± 2,8	69,1 ± 3,1
		Контроль позитивный	65,1 ± 3,0	67,3 ± 3,0	67,0 ± 3,1	68,1 ± 2,6
		Контроль интактный	67,2 ± 2,4	68,1 ± 3,1	67,8 ± 2,6	69,3 ± 2,0
2	Глюкоза в сыворотке крови (ммоль/л)	243,5	7,8 ± 0,3*	7,6 ± 0,2*	6,4 ± 0,2	6,4 ± 0,3
		48,7	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,4	6,3 ± 0,2	6,5 ± 0,2
		Контроль позитивный	7,2 ± 0,5	7,6 ± 0,5	6,4 ± 0,2	6,5 ± 0,3
		Контроль интактный	6,6 ± 0,3	6,5 ± 0,3	6,4 ± 0,2	6,4 ± 0,2
3	Активность аланинаминотрансферазы в сыворотке крови (ед/л)	243,5	180,1 ± 8,4*	173,3 ± 9,1*	50,0 ± 7,1*	46,7 ± 8,0*
		48,7	30,0 ± 3,2	29,3 ± 2,0	30,0 ± 2,1	29,7 ± 2,1
		Контроль позитивный	29,3 ± 3,1	29,6 ± 2,2	31,0 ± 2,1	30,0 ± 2,2
		Контроль интактный	29,7 ± 2,2	30,0 ± 1,3	31,7 ± 2,0	29,9 ± 2,1
4	Активность спартаминотрансферазы в сыворотке крови (ед/л)	243,5	62,4 ± 5,0*	61,9 ± 5,1*	13,8 ± 2,1	12,0 ± 4,1
		48,7	12,3 ± 2,0	12,1 ± 2,0	12,3 ± 2,0	12,0 ± 2,1
		Контроль позитивный	12,6 ± 2,0	12,0 ± 2,0	12,1 ± 1,8	11,8 ± 1,7
		Контроль интактный	11,3 ± 1,6	11,1 ± 1,8	12,3 ± 2,0	11,7 ± 2,1

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$. Первая строка – КМА.

Количество лейкоцитов на первые сутки несколько повысилось в группе, получавшей КМА в дозе 243,5 мг/кг, но не достигло значения лейкоцитоза.

В условиях данного эксперимента показалось значимым повышение количества тромбоцитов – также у животных, получавших КМА в дозе 243,5 мг/кг (табл. 1).

Из биохимических показателей обратило на себя внимание значительное повышение активности печеночных трансфераз в сыворотке крови на первые сутки у животных, получивших КМА в дозе 243,5 мг/кг (табл. 2). Примечательным оказалось и быстрое восстановление измененных показателей.

На ЭКГ у животных, получивших ударную дозу, через 1 – 2 часа после введения КМА в дозе

243,5 мг/кг установлено урежение ритма и появление множественных экстрасистол. Частота сердечных сокращений представлена в таблице 3.

Экспериментальные исследования калия и магния аспарагината показали, что повышение однократной дозы КМА при введении внутривенно всего в пять раз вызывает существенные изменения некоторых гематологических, биохимических и электрофизиологических показателей, ранее в литературе не встречавшиеся.

Это, прежде всего, повышение содержания гемоглобина и эритроцитов в крови, чему пока трудно найти объяснение, как и резкому, уже на первые сутки, повышению активности печеночных трансфераз с таким же быстрым восстановлением количественной величины показателей. Поскольку оба образца препарата вызвали

Таблица 3

Динамика частоты сердечных сокращений у кроликов после однократного введения КМА

Показатель	Доза, мг/кг	Срок обследования (сутки)			
		1-е		7-е	
		Самцы	Самки	Самцы	Самки
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	243,5	197 ± 12*	212 ± 11*	268 ± 11	278 ± 12
	48,7	267 ± 12	270 ± 11	262 ± 10	266 ± 9
	Контроль позитивный	271 ± 12	274 ± 10	260 ± 9	268 ± 10
	Контроль интактный	268 ± 10	274 ± 9	262 ± 10	269 ± 8

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$. Первая строка – КМА.

однотипную реакцию организма подопытных животных, то ее можно отнести к характерной для КМА. Введение КМА в терапевтической дозе однократно не вызвало патологических проявлений у животных.

Учитывая результаты однократного внутривенного введения калия и магния аспарагината, данные литературы, рекомендации и требования нормативных документов, была составлена программа исследований препарата при многократном введении. Животные — кролики, как наиболее удобный вид для изучения инфузионных растворов. Путь введения — внутривенно, в краевую вену уха. Обследование — фоновые показатели и еженедельно от начала введения. Срок введения — 14 дней, ежедневно, одним приемом. Доза — 48,7 мг/кг — максимальная суточная. Другие дозы принято решение не вводить, поскольку увеличение дозы однократного введения всего в пять раз уже вызвало отклонение от контроля многих достаточно информативных показателей. Это уместно еще и в связи с тем, что целью работы является сравнение двух препаратов по отсутствию токсического эффекта именно в терапевтической дозе. Контроль — позитивный, введение физраствора в том же объемном количестве. Контроль интактный — без введения растворов. Порядок введения инструктивный: 10 мл КМА (того и другого образца) вводили медленно в 50 мл 0,9% NaCl. Группы животных для введения КМА: самцы — 6, самки — 6. Контроль позитивный: самцы — 6, самки — 6. Контроль интактный: самцы — 6, самки — 6.

Масса тела подопытных животных несколько повышалась к концу срока наблюдения, но не достигла статистически значимых отличий от контроля. Та же тенденция была и с количеством потребляемой животными воды. Общая тенденция в динамике температуры тела у животных была к снижению, хотя и не имевшая статистически значимых отличий от контроля. При многократном введении КМА существенного урежения ритма сердечных сокращений у животных не отмечено, но у одного кролика через две недели ежедневного введения КМА все же обнаружены групповые экстрасистолы. Как и в условиях однократного воздействия, проявился феномен повышения содержания гемоглобина в крови, безусловно, не в той же степени. Примечателен факт такого повышения через неделю ежедневного введения препарата и возвращение показателя к уровню контроля через две недели. Колебания других гематологических показателей оставались в пределах динамического контроля. Следует отметить отсутствие всплесков величин биохимических показателей на оба срока обследования, но все же характерные особенности динамики были обнаружены: незначительное (не достигающее статистически значимых величин) повышение содержания общего белка в сыворотке крови; повышение содержания мочевины, креатинина, глюкозы; повышение активности печеночных

трансфераз и столь же незначительное снижение содержания холестерина. Важно и то, что все это было отмечено только через неделю после начала введения препарата, через две недели количественные величины показателей обменных процессов приблизились к контролю.

При гистохимическом исследовании в срезах печени, приготовленных на криостате, определяли активность следующих ферментов: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), моноаминоксидазы (МАО), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), а также содержание общих липидов и гликогена.

Вскрытие животных производилось после окончания срока введения образцов препаратов. Препараты вызвал реакцию, выражавшуюся в повышении активности ферментов от едва заметного до умеренного. Отмечено также очаговое снижение содержания гликогена в гепатоцитах, без существенного изменения содержания липидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях однократного воздействия в пятикратной суточной дозе получены отчетливые признаки интоксикации, развивающиеся в течение первых часов после введения КМА. Прежде всего, это существенное повышение активности печеночных ферментов, изменение электрофизиологических показателей сердечной деятельности и гематологических показателей. Все они достигали статистической значимости и выходили за пределы физиологической нормы. Отмеченные биохимические изменения, по-видимому, в большей степени связаны с индукцией ферментов, а не с нарушением целостности гепатоцитов, поскольку повторившиеся тенденции при многократном введении препарата не сопровождались морфологическими повреждениями печени. Следует отметить и еще одну особенность препарата: при многократном введении в терапевтической дозе многие показатели сочетанно приобрели тенденцию к изменениям на первый срок обследования, не достигавшим клинического значения, но через две недели ежедневного введения возвратились к контрольному уровню, что можно отнести к явлениям адаптации. Более того, препарат положительно характеризует отсутствие кумуляции, поскольку суммарная доза КМА при ежедневном введении достигала 500 мг/кг, что превышает однократную среднесмертельную дозу, однако внешних и обменных признаков интоксикации не возникло.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. — СПб.: Изд-во «Нева», 2006. — 896 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика; пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
3. Лабораторные методы в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.

4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2006. — 15-е изд., пер. и доп. — Т. 1, 2. — 540 с.; 608 с.
5. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: пособие для врачей / М.А. Школьников, С.Н. Чупрова, Л.А. Калинин [и др.]. — М.: Медпрактика, 2002. — 28 с.
6. Парк Г., Роу П. Инфузионная терапия; пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2005. — 134 с.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. — М.: ОАА «Медицина», 2005. — 2-е изд., пер. и доп. — 832 с.

Сведения об авторах

Юшков Антон Геннадьевич — кандидат медицинских наук, врач-травматолог ортопедического отделения клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-44; e-mail: aush79@mail.ru)

Шульгина Наталья Александровна — заведующая лабораторией метаболизма ксенобиотиков ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна — заведующая лабораторией ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Расулов Максуд Мухамеджанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ГБОУ ВПО «Московский городской педагогический университет»

Бенеманский Виктор Викторович — доктор медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Бун Марк Михайлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 612.111.6-071:616.1

Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, Л.Б. Корякина, И.В. Бабушкина

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

В статье при сердечно-сосудистой патологии дана оценка структурно-функциональным перестройкам в эритроцитарной мембране, сопровождающиеся изменением активности различных ферментов, определяющих нормальное функционирование эритроцитов, изменением проницаемости мембраны, нарушением функции мембранных гликопротеидов. Изменение липид-белковых и белок-белковых взаимодействий вызывает перераспределение зарядов на поверхности эритроцитов и снижение общего заряда клетки, приводя к увеличению агрегации эритроцитов и изменению реологических свойств крови, что в конечном итоге отражается на эффективности транспорта кислорода, транкапиллярной диффузии и перфузии крови в микроциркуляторном русле.

Ключевые слова: эритроцит, мембрана, гликопротеиды, гликокаликс

SOME ASPECTS OF THE ESTIMATION OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES IN MEMBRANE OF ERYTHROCYTES AT THE CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

E.E. Kuznetsova, V.G. Gorokhova, L.B. Koryakina, I.V. Babushkina

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents the estimation of structural-functional changes in erythrocytic membranes accompanied with the change of activity of different enzymes that determine normal functioning of erythrocytes. Change of lipid-protein and protein-protein interactions causes the reapportionment of charges on the surface of erythrocytes and the decrease of total charge of cell and leads to the increase of aggregation of erythrocytes and the change of rheological properties of blood. In the end it reflects on the effectiveness of oxygen transportation, transcapillary diffusion and perfusion of blood in microcirculation channel.

Key words: erythrocyte, membrane, glycoproteids, glycocalyx

Известно, что кровь является единственной подвижной тканью организма, которая предопределяет ее значительное участие в обмене веществ через плазму и форменные элементы и во многом отражает системный характер патофизиологических изменений в организме. Поэтому общеклинический анализ крови не потерял актуальности и в наши дни. При этом количественные и качественные изменения, наблюдаемые в системе красной крови, нередко являются важными диагностическими и прогностическими показателями течения различных патологических процессов и заболеваний.

Однако данные, полученные с помощью общеклинических методов исследования красной крови, дают лишь косвенное представление о процессах, происходящих в цитоплазматической мембране эритроцитов могут свидетельствовать не только о степени повреждения самих эритроцитов, но и выраженности патологических сдвигов в органах и системах.

Важнейшими компонентами мембраны эритроцитов являются белки, которые осуществляют их специфические функции. На электрофореграммах белки, образующие цитоскелет эритроцита,

разделяются на несколько полипептидных полос, имеющих свою номенклатуру. Так полосу 9 составляет белок глобин, который является частью мембранносвязанного гемоглобина.

О содержании мембранносвязанного гемоглобина (МГ) в эритроцитах судят по снижению уровня гемоглобина до и после центрифугирования гемолизата эритроцитов [20].

Взаимодействие гемоглобина с мембраной эритроцита является обратимым процессом. Изменение содержания МГ связывают с изменением липидных компонентов мембраны эритроцита. В модельных опытах было установлено, что повышение содержания холестерина в крови и отрицательно заряженные фосфолипиды (фосфатидилсерин, фосфатидная кислота и др.) приводят к значительному увеличению связывания гемоглобина с мембраной [21]. В наших исследованиях было отмечено повышение мембранносвязанного гемоглобина у больных ИБС и ГБ [2]. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией Г.В. Максимов и соавторы [11, 12, 13], также наблюдали повышение уровня МГ, изменение в гемоглобине конформации порфирина и глобина и связывали это с увеличением вязкости плазматической мембраны эритроцита

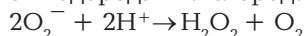
(следовательно, с уменьшением деформируемости) и действием оксида азота (NO), проникающим снаружи, преимущественно на примембранный гемоглобин.

Включению гемоглобина в мембраны способствует повышение в мембране содержания фосфолипидов, таких как фосфатидилсерина и сфингомиелина [16, 21]. И.А. Шперлинг [23] наблюдал увеличение содержания фракции фосфатидилсерина и сфингомиелина, сопровождающееся значительным возрастанием уровня МГ в эксперименте на крысах после однократного внутривенного введения нитрита натрия и солянокислого фенилгидразина. Автор констатировал, что это увеличение свидетельствовало о нарушении целостности мембраны. Привлекая данные литературы, и собственные исследования он пришел к заключению, что в условиях интенсификации свободно-радикального окисления гемоглобин, ковалентно связываясь с мембранным скелетом, разрушает белковую структуру и способствует окислению фосфолипидов через Ca^{2+} -зависимую липооксигеназную активность. Лимитирующей стадией для гемолиза может быть окисление гема SH-группы мембранных белков. При этом гемоглобин в денатурированном состоянии более легко реагирует с мембраной, вызывая агрегацию белка полосы 3 и разрушение эритроцита.

По данным А.Л. Петрова [14] у больных со стенокардией с наличием признаков хронической недостаточности кровообращения также было выявлено достоверное повышение осмотической устойчивости эритроцитов, в то время как у больных со стенокардией без сопутствующей недостаточности кровообращения этот показатель не изменялся. Вероятно, это могло быть связано, с активацией разных типов адренорецепторов, находящихся на мембране эритроцита. Так при активации β -адренорецептора осмотическая стойкость эритроцитов повышалась, а при активации α -адренорецепторов — снижалась [1].

Представление о состоянии биохимических процессов в эритроците дает исследование активности ферментов антиоксидантной защиты. Наиболее распространенными и доступными для определения в клинической практике из ферментов этой системы являются супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза.

СОД — фермент, катализирующий реакцию дисмутации супероксидного радикала с образованием перекиси водорода и кислорода:



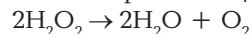
СОД является мощным ингибитором свободно радикального окисления, защищая биополимеры и мембраны от окислительной деструкции.

В норме активность СОД составляет $1,04 \pm 0,3/\text{мг Hb}$ [19]. Снижение активности СОД наблюдается при ишемической болезни сердца, атеросклерозе сосудов головного мозга, при отравлении окисью углерода, соединениями свинца, кадмия, при септикопиемии. Низкие показатели активности данного фермента следует рассматри-

вать как неблагоприятный прогностический признак, указывающий на снижение резистентности эритроцита.

Повышение активности СОД наблюдается при отравлении четыреххлористым углеродом, фосфорорганическими соединениями, инфаркте миокарда. Длительное назначение пациентам кортикостероидов, инсулина также приводит к повышению активности СОД, тогда как большие дозы пенициллина, напротив, провоцируют снижение.

Определение СОД целесообразно проводить с одновременным исследованием каталазы. Каталаза — является гемопротеидом и катализирует реакцию разложения перекиси водорода:



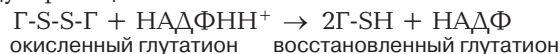
В норме активность каталазы составляет $15,31 \times 10^4 \pm 2,39 \times 10^4 \text{ ME/г Hb}$ [19]. Повышение активности этого фермента наблюдается при гемолитических состояниях, ревматоидном артрите, тиреотоксическом зобе. Снижение активности характерно для инфекционных заболеваний, хронических отравлений фосфором, мышьяком, свинцом, ртутью, длительной антибиотикотерапии.

Для оценки жизнеспособности эритроцита важно иметь представление о соотношении активности СОД и каталазы, поскольку продуктом супероксиддисмутазной реакции является субстрат каталазной реакции — H_2O_2 . Резкое повышение активности СОД без соответствующей активности каталазы является цитотоксичным.

Другой важной антиоксидантной системой защиты является система глутатиона (GSH) — внутриклеточного трипептида, выполняющего многообразные и важные функции. Глутатион защищает эритроцит от активных форм кислорода, восстанавливает и изомеризует дисульфидные связи, поддерживает функции мембран, участвует в транспорте аминокислот через мембраны.

Внутриклеточный пул глутатиона включает восстановленную (GSH) и окисленную (GSSG) формы. Глутатион (GSH), глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионредуктаза (ГР), глутатионтрансфераза (ГТ) и НАДФН составляют антиоксидантную систему, в которой ГР и НАДФН необходимы для восстановления окисленного глутатиона. Особенно эта система важна при окислительном стрессе, когда накапливаются активные формы кислорода и другие пероксиданты [9].

Глутатионредуктаза (ГР) катализирует следующую реакцию:



окисленный глутатион восстановленный глутатион

ГР является лимитирующим звеном в системе глутатионредуктаза-глутатионпероксидаза, поэтому при оценке эффективности работы глутатионовой системы чаще всего определяют активность ГР.

В эритроцитах ГР, помимо предотвращения окисления гемоглобина в метгемоглобин, окислительного повреждения мембран и других компонентов эритроцитов, играет важную роль в сохранении целостности эритроцита, обеспечивает возможность сохранения сульфгидрильных

групп ферментов в восстановленном состоянии. В норме активность ГР составляет $7,18 \pm 1,09$ мкмоль НАДФН/г Нб (реакция без добавления ФАД) [19].

Активность ГР возрастает при гепатитах, при остром инфаркте миокарда, при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, после введения никотиновой кислоты и после физической нагрузки. Снижение уровня ГР может быть обусловлено недостаточным поступлением в организм витамина В₂.

Глутатионпероксидаза (ГПО) катализирует реакцию окисления глутатиона перекисью водорода или гидроперекисями ROOH, образующимися в результате ПОЛ.

Вклад ГПО в качестве «ловушки» перекиси водорода, по сравнению с каталазой, более значителен, в силу большего сродства к H₂O₂, которую этот фермент разлагает даже в небольших концентрациях.

В норме ГПО составляет $30,8 \pm 4,73$ МЕ/г Нб (при использовании ЭДТА в качестве антикоагулянта) [19].

Повышение активности ГПО наблюдается при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, остром лимфоцитарном лейкозе, добавлении в пищу полиненасыщенных жирных кислот. Пониженная активность имеет место при железодефицитной анемии, отравлении свинцом, дефиците селена.

Известно, что пероксидация липидов мембраны клеток ведет к резкому снижению уровня полиненасыщенных жирнокислотных остатков, определяющих ригидность липидного бислоя. При этом происходит ограничение подвижности всей толщи мембраны, диффузия части фосфолипидов (фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, головки которых несут отрицательные заряды) из внутреннего слоя мембраны в наружный и их переориентация в сторону водной фазы, что находит свое отражение в изменении поверхности клеток и их формы [10]. Усиление процессов ПОЛ в эритроцитах индуцирует гидролиз фосфолипидов, образующиеся при этом высокополярные соединения (лизофосфолипиды, свободные жирные кислоты) вызывают трансформацию дискоцитов в эхиноциты и стоматоциты [17, 18]. Эти же процессы сопровождаются усилением образования микровезикул — фрагментов цитоплазматической мембраны [7].

Подобные нарушения также были отмечены у наблюдаемых нами больных ИБС. У них имела место интенсификация процессов ПОЛ с накоплением кетодиеновых и триеновых конъюгатов, увеличением содержания фосфатидилэтаноламина, снижением количества дискоцитов и увеличением числа эхиноцитов, появлением везикуляции [12, 13]. По нашему мнению, все это свидетельствовало о глубоких нарушениях метаболических процессов в эритроците.

Оценить состояние структуры клеточной поверхности эритроцитов позволяет метод количественной цитохимии. Он основан на способности компонентов гликокаликса (гликопротеины,

гликолипиды, кислые мукополисахариды) образовывать комплексы с катионным сорбционным красителем — альциановым синим. Повышение сорбции данного красителя поверхностью эритроцита свидетельствует о частичной деструкции мембраны.

По нашим предварительным это явление было отмечено у пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, причем наиболее выраженное повреждение гликокаликса было установлено при ИБС [2]. Изменение углеводного состава рецепторов мембраны эритроцитов у больных нестабильной стенокардией также отмечено в работе И.В. Воскобой [3].

При исследовании у больных ИБС супернатанта плазмы и суспензии эритроцитов были обнаружены аномальные гликопротеиды, в которых углеводная цепочка оканчивалась не остатком сиаловой кислоты, как в норме, а остатком галактозы. Известно, что в физиологических условиях, гликопротеиды с «сиаловыми хвостами» должны разрушаться в лизосомах специализированных клеток плазмалеммы печени, имеющих рецепторы для «узнавания и захвата» нормальных гликопротеидов. Вероятно, наличие аномальных гликопротеидов способствует повреждению гликокаликса эритроцита.

Сложный состав крови определяется не только наличием форменных элементов, но и содержанием в ней низко-, средне- и высокомолекулярных соединений различной химической природы. Снижение pH крови, повышенное содержание фибриногена, лизолецитина, свободных жирных кислот, катехоламинов, появление окисленных белков, усиление пероксидации оказывает большое влияние на эритроциты, вызывая изменение в белковой и липидной компонентах мембран и деформацию эритроцитов [3, 8]. В связи с чем определение суммарного метаболического пула (СМП) плазмы и эритроцитов, по нашему мнению, имеет важное диагностическое значение.

Метод определения СМП основан на осаждении высокомолекулярных соединений с последующим снятием обзорной спектрограммы супернатантов плазмы и эритроцитов в области длин волн 210 — 300 нм [10].

Обзорная спектрограмма супернатантов плазмы и эритроцитов обычно отражает общую картину метаболического пула и идентична для исследуемых биосубстратов. Она имеет вид двугорбой кривой с преобладающими пиками в области 210 — 230 и 260 — 290 нм. Вид кривой свидетельствует о том, что в исследуемых биосубстратах представлены разнообразные классы химических соединений и близки по качественным характеристикам. Однако обзорная спектрограмма не дает информации ни о групповой идентификации органических соединений, содержащихся в биосубстратах, ни о структуре соединений. Для интерпретации спектрограмм нами был использован экспресс-метод реакционной бумажной хроматографии, высокоэффективная ионообменная и сорбционная хро-

матогграфия [6, 15]. При этом молекулярную массу низкомолекулярных веществ определяли методом мембранной ультрафильтрации.

Использование вышеперечисленных физико-химических методов позволило подойти к групповой расшифровке спектрограмм супернатантов плазмы и эритроцитов. Так, было установлено, что в области длин волн 210 – 230 нм содержались пептиды молекулярной массы до 3 кД. Среди них были выделены: нейротензин, субстанция Р, глюкагон, гастрин, соматостатин, лейцин- и мет-энкефалины, брадикинин и другие.

В группах соединений, поглощающих в интервале 230 – 260 нм, были идентифицированы фосфолипиды, некоторые метаболиты арахидоновой кислоты, продукты ПОЛ. В области 260 – 290 нм обнаружены нуклеотиды, окислительно-восстановительные ферменты, представленные пиридинзависимыми дегидрогеназами, для которых кофактором служит НАД или НАДФ. При этом преобладали окисленные формы этих соединений, максимум поглощения которых при 260 – 265 нм, тогда как восстановленные формы поглощают ультрафиолетовые лучи при 340 нм. Превалирование окисленных соединений свидетельствует об изменении энергетических и пластических процессов в эритроцитах. В этой же области спектрограммы были идентифицированы соединения, относящиеся к группе пуриновых и пиримидиновых оснований, образующихся при распаде нуклеиновых кислот под действием нуклеаз.

Известно, что конечным продуктом распада пуринов является мочевая кислота, увеличение уровня которой отмечалось в обследованных группах больных ИБС и ГБ. Идентификация повышенного содержания ксантина и особенно гипоксантина, образующихся при распаде пуринов, в ксантиноксидазной реакции при ишемии, указывает на избыточное продуцирование супероксидных анион-радикалов и других активных форм кислорода. Последнее является одним из факторов, провоцирующих развитие сердечно-сосудистой патологии.

В связи с вышеизложенным, увеличение СМП и его компонентов супернатантов эритроцитов в наших исследованиях у больных ИБС и ГБ, вероятно, можно связать с повышенной сорбцией эритроцитами избыточных продуктов метаболизма, за счет снижения поверхностного заряда эритроцитов.

Таким образом, описанные выше структурно-функциональные перестройки в эритроцитарной мембране сопровождаются изменением активности различных ферментов, определяющих нормальное функционирование эритроцитов, изменением проницаемости мембраны, снижением скорости переноса кислорода, нарушением функции мембранных гликопротеидов. Изменение липид-белковых и белок-белковых взаимодействий вызывает перераспределение зарядов на поверхности эритроцитов и снижение общего заряда клетки, приводя к увеличению агрегации эритроцитов и изменению реологических свойств крови, что в ко-

нечном итоге отражается на эффективности транспорта кислорода, транскапиллярной диффузии и перфузии крови в микроциркуляторном русле.

Идентичные спектрограммы супернатантов плазмы и эритроцитов мы наблюдали и у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [22]. Их расшифровка также выявила наличие разнообразных классов химических соединений, близких по структуре к соединениям в спектрограммах больных ИБС и ГБ, но отличающихся по количественному содержанию. Очевидно, что присутствие близких компонентов органических соединений не является специфическим признаком конкретного заболевания, а отражает тяжесть патологического процесса, в том числе и уровень свободнорадикального окисления при патологиях разного генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белева С.В., Вершинина Е.Ю., Корчемкина Е.В. и др. Влияние адреналина и лизофосфатидилохолина (ЛФХ) на осмотическую резистентность эритроцитов // Успехи совр. естеств. — 2006. — № 8. — С. 69 – 70.
2. Боровская М.К., Кузнецова Э.Э., Горохова В.Г., Корякина Л.Б. и др. Структурно-функциональная характеристика мембран эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза // Бюл. НЦРВХ СО РАМН. — Иркутск, 2010. — № 3 (73). — С. 334 – 354.
3. Бышевский А.Ш., Умутбаева М.К., Алборов Р.Г. Антиоксиданты в коррекции гемокоагуляционных сдвигов. — М.: Мед.книга, 2004. — С. 74 – 76.
4. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Горохов А.Г. и др. Изучение свободнорадикальных процессов у больных ИБС // Дальневост. мед. науч.-практич. ж. «Здоровье. Медицинская экология. Наука». — 2005а. — № 1 (21). — С. 56 – 57.
5. Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э., Горохов А.Г. и др. Состояние метаболических процессов в эритроцитах больных ИБС // Клиническая медицина. — Великий Новгород — Алматы, 2005. — Т. 11. — С. 86 – 89.
6. Горохова В.Г. Жидкостная хроматография растительных фенольных соединений: автореф. дисс. ... канд. хим. наук. — Иркутск, 1983. — 23 с.
7. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.А., Андрушко И.А. Клеточные микровезикулы в динамике экспериментальной эндотоксемии // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2006. — № 11. — С. 517 – 520.
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита, 2010. — 827 с.
9. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи совр. биол. — 1990. — Т. 110, Вып. 1 (4). — С. 20 – 33.
10. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфф. терапия. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 61 – 64.
11. Максимов Г.В., Максимова Н.В., Чурин А.А. и др. Исследование изменений конформации

порфирина гемоглобина при первичной гипертензии // Биохимия. — 2001. — Т. 66, Вып. 3. — С. 365–370.

12. Максимов Г.В., Орлов С.Н. Влияние объема эритроцита на структуру протопорфирина гемоглобина // Биофизика. — 1993. — Т. 3, Вып. 5. — С. 804–808.

13. Максимов Г.В., Родников О.Г., Лунева О.Г. и др. Изучение роли плазматической мембраны эритроцитов в формировании гипоксии у больных с хронической сердечной недостаточностью // Тер. архив. — 2005. — № 9. — С. 70–73.

14. Петров А.А. Клиническая оценка изменений проницаемости эритроцитарных мембран у больных с различными формами ИБС // Новые методы в клинической кардиологии: сб. науч. трудов под ред. проф. А.Ф. Подлевского. — Л., 1985. — С. 46–49.

15. Плотников М.Б., Тюкавкина Н.А., Плотникова Т.М. Лекарственные препараты на основе диквертина. — Томск: изд-во Томского ун-та, 2005. — 228 с.

16. Рогов О.А. Механизмы повреждения эритроцитов при остром отравлении монооксидом углерода: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Иркутск, 2006. — С. 25.

17. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Типовые нарушения молекулярной организации эритроцита

при соматической и психической патологии // Успехи физиол. наук. — 2004. — № 1. — С. 53–65.

18. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степоява Е.А. и др. Эритроцит при патологии: размышления у электронного микроскопа // Архив патологии. — 2004. — № 3. — С. 53–61.

19. Справочник по лабораторным методам исследования / под ред. Л.А. Даниловой. — СПб.: Питер, 2003. — С. 74–76.

20. Токтамысова З.С., Биржанова Н.Х. О мембраносвязанном гемоглобине // Биофизика. — 1990. — Т. 35, Вып. 6. — С. 1119–1120.

21. Ушакова И.А., Васильева С.А., Серебряникова Р.П. и др. Изучение взаимодействия метгемоглобина с фосфолипидными бислоями мембранами методом флюоресценции // Биоорг. химия. — 1981. — Т. 7, № 4. — С. 613–619.

22. Чашкова Е.Ю., Коротаева Н.С., Горохова В.Г., Кузнецова Э.Э. и др. Повреждение клеточных мембран у пациентов с язвенным колитом // Колопроктология. — 2010. — № 2 (32). — С. 30–35.

23. Шперлинг И.А. Патоморфоз и патофизиология эритроцита при воздействии гемотропных ксенобиотиков: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2006. — 46 с.

24. Smith J.E. Erythrocyte membrane structure, function and pathophysiology // Vet. Pathol. — 1987. — N 6. — P. 471–476.

Сведения об авторах

Кузнецова Эмма Эфраимовна — к.м.н., с.н.с. лаборатории биохимии ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН (664074, г. Иркутск, ул. Добролюбова, 3-12; тел.: 38-29-11)

Горохова Виктория Григорьевна — к.х.н., с.н.с. лаборатории биохимии ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН (664047, г. Иркутск, ул. А. Невского, 61-40; тел.: 54-83-32)

Корякина Лариса Борисовна — к.м.н., с.н.с. лаборатории микробиологии и гемостаза ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН (664050, г. Иркутск, пр. Жукова, 102-55; тел.: 8-9148780169; e-mail: koryakina-asld@rambler.ru)

Бабушкина Инна Викторовна — к.б.н., н.с. отдела коронарного атеросклероза ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН, г. Иркутск

И.В. Шуликовская

ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)

Варикозное расширение вен таза — заболевание, частота которого еще неясна современной медицине, но существование которого неоспоримо. Многие проблемы у женщин связаны именно с этой патологией, но в силу отсутствия полноценной диагностики и необходимых врачебных знаний, имеется неудовлетворенность в достижении лечебного результата данной категории женщин.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен малого таза, диагностика, лечение

TREATMENT OF SMALL PELVIS VARICOSIS IN WOMEN (LITERATURE REVIEW)

I.V. Shulikovskaya

Scientific Centre of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Small pelvis varicosis is a disorder the frequency of which is not yet clear to modern medicine, but its existence is unquestionable. Many problems in women's lives are connected with this pathology, but lack of developed diagnostics and necessary information about the disease make the women of this category dissatisfied with the achieved results of treatment.

Key words: small pelvis varicosis, diagnostics, treatment

Женщина с хронической болью в нижней части живота — частый, сложный и, как правило, конфликтный пациент, с которым сталкиваются врачи многих специальностей. Причины так называемых хронических тазовых болей многочисленны, и одно из ведущих мест среди них занимает варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ). Заболевание встречается во все основные возрастно-биологические периоды жизни женщины и отличается прогрессивным течением. Особенно важно отметить, что ВБВМТ не ограничивается только акушерством и гинекологией, это междисциплинарная проблема, так как такие пациенты часто ходят по кругу между гинекологом, урологом, хирургом, гастроэнтерологом и невропатологом. Таким образом, знание клиники, оптимального алгоритма диагностики и методов лечения заболевания необходимо широкому кругу практических врачей [9, 11, 12, 26, 27, 30].

В настоящей публикации хотелось бы остановиться подробнее на вопросах лечения ВБВМТ. Однако без некоторых аспектов клиники и диагностики это достаточно сложно.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Варикозная болезнь вен малого таза не имеет четких клинических проявлений. Но наиболее частыми жалобами служат:

- чувство тяжести и боли в малом тазе (пеллалгии), возникающие при длительных статических нагрузках, перегревании или тяжелой физической работе;
- боль во время полового акта (диспареуния), приводящая к вагинизму и боязни полового сношения;
- выраженный предменструальный синдром;
- дисменорея;

- боль и повышенная чувствительность в области промежности и вульвы.

Примерно у половины пациентов обнаруживают варикозное расширение вен промежности, ягодичной области и задненаружной поверхности бедра. В ряде случаев отмечают дизурические расстройства, связанные с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря. Однако хотелось бы отметить, что бывает и бессимптомное течение заболевания. Невозможность вести привычный образ жизни, конфликты в семье, обусловленные нарушением сексуальных отношений, приводят к серьезному ухудшению психосоматического состояния больных женщин. С другой стороны, отсутствие четкой патогномичной симптоматики ставит врача в тупик, особенно если при традиционных методах обследования какую-либо патологию органов малого таза выявить не удается. В таких ситуациях многообразие жалоб списывают за счет психоневрологических нарушений, а пациенток направляют на лечение к психиатру или сексопатологу [1, 4, 7, 8, 11, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 22, 27].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Ультрасонография является оптимальным методом амбулаторного обследования больных с подозрением на варикозную болезнь вен малого таза. Обычно сочетают чрезнабдоминальное и трансвагинальное исследование. Варикозно-расширенные вены малого таза визуализируют в виде многочисленных конгломератов и лакун со слабым разнонаправленным кровотоком. В режиме цветового кодирования получаемое изображение представляет собой разноцветные пятна неправильной формы. Это так называемый симптом озер. Лапароскопическое исследование проводят для дифференциальной диагностики и выявления

вероятной интеркуррентной патологии. Варикозные вены малого таза обнаруживают в области яичников, по ходу круглой и широкой связок матки в виде обширных синюшных конгломератов с истонченной и напряженной стенкой. Селективная овариография служит наиболее объективным методом диагностики. Ее выполняют путем ретроградного контрастирования гонадных вен после их селективной катетеризации через контралатеральную бедренную или подключичную вену. Компьютерную томографию (КТ) используют в случаях, требующих уточненной диагностики и, прежде всего, для исключения другой патологии органов малого таза. КТ позволяет обнаружить конгломераты варикозных вен в широкой связке и вокруг матки, а также в яичниках. При усилении сигнала удается отчетливо визуализировать извитые, неравномерно расширенные гонадные вены [3, 5, 14, 15, 19, 29].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ВБВМТ полностью зависит от формы и характера течения заболевания. Только суммируя клинические данные и результаты инструментального обследования каждой пациентки принимается решение об использовании того или иного лечебного способа.

Асимптомный вариант течения ВБВМТ предполагает систематический прием флеботропных препаратов, коррекцию режима труда и отдыха, соблюдение диеты, выполнение специальных гимнастических упражнений. Наблюдение у флеболога и гинеколога, ультразвуковой и лабораторный мониторинг необходимы для своевременного адекватного лечения в случае развития клинических проявлений заболевания или нарушений репродуктивной функции женщины.

Варикозная трансформация вен наружных половых органов и других нетипичных локализаций без симптомов заболевания, особенно при сопутствующей варикозной болезни нижних конечностей служит показанием к выполнению хирургического вмешательства, в ходе которого производят удаление подкожных варикозных вен традиционным способом или с использованием техники микрофлебэктомии.

Оправданным будет применение склерооблитерации этих вен при отсутствии явных сообщений таковых с венами малого таза по результатам инструментального обследования. Особенностью оперативного вмешательства на венах промежности является необходимость тщательного гемостаза в этой зоне. Несоблюдение этого требования ведет к развитию обширных гематом, значительно ухудшающих качество жизни больных, возрастанию риска гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [1, 3, 8, 9, 28, 29].

В случае же дилатации яичниковых вен и тазовых сплетений, не сопровождающихся синдромом тазового венозного полнокровия, необходимо проведение консервативных мероприятий, как и у женщин с асимптомной формой заболевания.

Клиническая практика показывает, что применение курсового флеботропного лечения у больных с локальной варикозной трансформацией вен матки и параметрия приводит к стойкому купированию болевого синдрома, диспареунии, нормализации менструального цикла. В этой связи целесообразно таким пациенткам проводить консервативное лечение с использованием медикаментозных средств и компрессионной терапии, физиотерапевтических процедур. Среди венотонических средств хорошо зарекомендовали себя препараты, содержащие диосмин, в частности детралекс. Исследования показали, что систематическое употребление данного препарата приводит к полному купированию или значительному уменьшению хронических тазовых болей у пациенток с изолированным поражением вен матки и параметрия благодаря уменьшению явлений тазового венозного застоя [1, 2, 14, 21, 22].

Применение медицинского лечебного трикотажа с компрессией нижних конечностей и нижней части передней брюшной стенки способствует ускорению венозного оттока из ног и малого таза, уменьшению явлений застоя крови в тазовых органах. Положительные результаты отмечены при использовании электрофореза с коалялизмом, применении вакуумного массажа передней брюшной стенки. Пациенткам необходимо разъяснить суть заболевания, рекомендовать правильно организовывать режим труда и отдыха. Благоприятное влияние на венозный отток оказывают водные процедуры, специальные гимнастические упражнения. В рацион питания необходимо включать больше пищи, содержащей клетчатку, биофлавоноиды. Следует контролировать массу тела, избегать приема гормональных контрацептивов.

Хирургическое лечение показано пациенткам с клиническими признаками тазового венозного полнокровия, с расширением гонадных вен и венозных сплетений и выраженным рефлюксом крови по последним по данным инструментальных методов исследования.

В настоящее время доказана эффективность хирургических вмешательств на гонадных венах при ВБВМТ, осложненной синдромом тазового венозного полнокровия. Первоначально использовали лигирование гонадных вен (открытым или лапароскопическим способом), однако в связи с частыми (до 80 %) рецидивами заболевания, хронических тазовых болей отказались от этого метода. Резекция гонадных вен при ВБВМТ из модифицированного пироговского доступа оказалась наиболее эффективна. Купирование болевого синдрома и других проявлений тазового венозного полнокровия наблюдали в 90 – 100 % случаев. В дальнейшем разработана методика лапароскопической резекции яичниковых вен, выгодно отличающаяся от классической операции косметичностью и менее выраженным болевым синдромом в послеоперационном периоде. Суть операции как при открытом, так и при эндоскопическом способе заключается в выделении на протяжении 10 – 15 см гонадной вены с лигированием всех имеющихся притоков и

резекции мобилизованного участка сосуда. Таким образом устраняют вертикальный рефлюкс крови по яичниковым венам, что приводит к уменьшению тазового венозного полнокровия. Кроме того, рефлкторный спазм висцеральных тазовых вен, сопровождающий эти операции, также способствует уменьшению их диаметра и ликвидации застоя крови в этих венах. Установлено, что у ряда больных после резекции гонадных вен в течение 6–12 мес. после операции диаметр вен тазовых сплетений значительно уменьшается, рефлюкс крови по ним полностью исчезает или выражен незначительно [1, 8, 9, 10, 21, 22, 23, 26].

Развитие эндоваскулярных технологий привело к разработке нового минимально инвазивного способа лечения БВБМТ — эндоваскулярной эмболизации яичниковых вен. В качестве внутрисосудистых окклюдаторов используют спирали Gianturco. Как указывалось выше, данное вмешательство возможно проводить уже на этапе обследования больных, после выполнения селективной овариографии и тазовой флебографии. Трансфеморальным или трансюгулярным (последний предпочтительней для канюляции правой яичниковой вены) доступом по катетеру в гонадную вену доставляют окклюдирующие спирали, которые располагают в средней и нижней трети вены. Расправляясь, спирали растягивают просвет вены, редуцируя тем самым кровоток по ней.

Данный лечебный способ достаточно косметичен, с его помощью надежно облитерируется просвет сосуда. Эффективность метода в купировании клинических проявлений тазового венозного полнокровия колеблется от 70 до 100 % [1, 16].

В лечении больных, страдающих БВБМТ, предпочтение следует отдавать новым, малотравматичным методикам — транскутанной (под контролем ультразвукового ангиосканирования), лапароскопической и эндоваскулярной склерооблитерации гонадных вен. В настоящее время уже имеются сообщения о сочетании эндоваскулярной эмболизации проксимальных отделов гонадных вен после внутрисосудистого введения различных склерозирующих агентов, использования техники foam-form. Другим аспектом изучения данной проблемы служит разработка сочетанных лапароскопических операций, в ходе которых осуществляют вмешательства на органах и венах малого таза у пациенток с патологией матки, яичников и тазовых вен [1, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов С.Г., Бутенко О.И., Черкашин М.А. Варикозная болезнь вен малого таза (современное состояние проблемы) // *Анналы хирургии*. — 2003. — № 1. — С. 7–12.
2. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. — Харьков: Мегаполис, 2002. — 784 с.
3. Згонник Ю.М. Диагностика и лечение рецидивов варикоцеле // *Урология и нефрология*. — 1985. — № 4. — С. 22–25.

4. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.

5. Кириенко А.И., Каралкин А.В., Гаврилов С.Г., Москаленко Е.П. и др. Возможности эмиссионной компьютерной томографии в диагностике варикозной болезни вен малого таза // *Анналы хирургии*. — 2004. — № 1. — С. 50–53.

6. Майоров М.В. Синдром хронических тазовых болей в гинекологической практике // *Провизор*. — 2003. — № 23. — С. 17–19.

7. Мозес В.Г. Болевой синдром при варикозе тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий. Клиника, диагностика, лечение, профилактика: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Омск, 2001. — 24 с.

8. Мозес В.Г., Ушакова Г.А., Розенберг Б.А. Клиника, диагностика, лечение и профилактика болевого синдрома при варикозе тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий: метод. рек. — Кемерово, 2000. — 6 с.

9. Мозес В.Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин // *Новости медицины и фармации*. — 2005. — № 18 (178). — С. 17.

10. Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Обоснование консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин и оценка его эффективности // www.painstudy.ru/matls/pabdo/mozes.htm (02.07.11).

11. Науменко Н.Н., Рымашевский Н.В. Профилактика и лечение варикозной болезни у родильниц // *Матер. 4-го Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2001. — С. 128–129.

12. Орджоникидзе Н.В., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И. Профилактика осложнений варикозной болезни у беременных и родильниц с вирусной и/или бактериальной инфекцией // *Матер. 3-го Российского форума «Мать и дитя»*. — М., 2001. — С. 141–142.

13. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е., Казарян М.С. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. — Ростов-на Дону, 2000. — 163 с.

14. Рымашевский Н.В., Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Казарян М.С. Эхография в диагностике и контроле за консервативной терапией варикоэза малого таза // *Эхография в перинат., гинек., педиатр.: сб. научн. трудов Украинск. Асоц. врачей УЗД в перинат. и гинек.* — Днепропетровск, 1995. — С. 202–203.

15. Сафина М.Р., Тимошенко Т.И., Точиловская Л.В. Ультразвуковая диагностика варикозного расширения вен малого таза // *Ультразвуковая диагностика*. — 1997. — № 4. — С. 1–32.

16. Таразов П.Г., Рыжков В.К., Прозоровский К.В. и др. Чрезкатетерная эмболизация при хроническом болевом синдроме, вызванном варикозным расширением овариальных вен // *Акушерство и гинекология*. — 1995. — № 4. — С. 48–50.

17. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Василевич В.В. Ортостазозависимая флебопатия ниж-

ней половины туловища как сосудистый эффект дисплазии соединительной ткани // Матер. 1-й Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». — Омск, 2005. — С. 40—43.

18. Ющенко А.Н. Варикозная болезнь малого таза: казуистика или распространенная болезнь? // Новости медицины и фармации. — 2005. — № 9 (169). — С. 14—16.

19. Becker D., Gunter E., Strauss R. et al. Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis // J. Ultrasound Med. — 1997. — Vol. 16, №1. — P. 31—37.

20. Beard R.W., Reginald P.V., Pearce S. Pelvic pain in women // Brit. Med. J. — 1986. — Vol. 293, N 6555. — P. 1160—1162.

21. Bergan J.J. Advances in evaluation and treatment of chronic venous insufficiency // Angiology and Vascular Surgery. — 1995. — N 3. — P. 59—80.

22. Bell D., Kane P.B., Liang S., Conway C. et al. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2007. — Vol. 26, N 1. — P. 99—101.

23. Chilla B.K., Knusel P.R., Zollikofer Ch.L. et al. Pelvic congestion syndrome // Schweiz Rundsch Med Prax. — 2006. — Vol. 95, N 41. — P. 1583—1588.

24. Cheong Y., William Stones R. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy // Best Pract Res

Clin Obstet Gynaecol. — 2006. — Vol. 20, N 5. — P. 695—711.

25. Cordis P.R., Eclavea A., Buckley P.J., De-Maioribus C.A. et al. Pelvic congestion syndrome: Early clinical results after transcatheter ovarian vein embolisation // J. Vasc. Surg. — 1998. — Vol. 28, N5. — P. 862—868.

26. Gelbaya T.A., El-Halwagy H.E. Focus on primary care: chronic pelvic pain in women // Obstetrical and Gynecological Survey. — 2001. — Vol. 56, N 12. — P. 757—764.

27. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы / пер. с франц. // Rhlebobologie, Annales Vasculaires, Avril-Juin. — 2005. — N 2. — P. 155—159.

28. Liddle A.D., Davies A.H. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices // Phlebology. — 2007. — Vol. 22 (3). — P. 100—104.

29. Mathias S.D., Kuppermann M., Liberman R.F., Lippschutz R.C. et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 87. — P. 321—327.

30. Zondervan K.T., Barlow D.H. Epidemiology of chronic pelvic pain // Ballieres Clin. Obstet. Gynaecol. — 2000. — N 14. — P. 403—414.

Сведения об авторах

Шуликовская Ирина Валентиновна — к.м.н., с.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН (664079, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, 100; тел.: 40-78-09)

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакционной коллегии «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН», в дальнейшем именуемой «Редколлегия», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемый «Автор». Правила утверждены решением Президиума ВСНЦ СО РАМН № 6 от 29 ноября 2011 г.

Редколлегия «Бюллетеня ВСНЦ СО РАМН» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

«Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» публикует статьи по проблемам медико-биологической науки и практического здравоохранения, а также по смежным проблемам.

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

Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатана на одной стороне стандартного листа (шрифт Times New Roman 12 пт, межстрочный интервал «полуторный»). Размеры полей: левое — 30 мм, правое — 10 мм, верхнее и нижнее — каждое не менее 20 мм. В электронном виде статья представляется на CD или направляется прикрепленным файлом по электронной почте на адрес: scrrs.irk@gmail.ru в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm; http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn.

Таблиц должно быть не более 3–4-х. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Буквы греческого алфавита в печатном варианте статьи должны быть подчеркнуты красным.

Иллюстрации выполняют в графических редакторах в виде чёрно-белых чётких файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее 300 × 300 dpi. Если необходима печать в цветном формате, это указывается в ходатайстве.

Рисунки следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см). Рисунки необходимо представлять в отдельных файлах.

Графики и диаграммы следует представлять отдельными файлами в программах, в которых они были построены (Excel, Statistica, StatGraph и т.д.).

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть подпись руководителя учреждения, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов. К статье прилагаются сведения об авторе, ответственном за контакты с редакцией (фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты). При необходимости прилагается почтовый конверт с маркой.

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно кратко отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме не более 12 строк. Резюме завершают «ключевые слова» (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Далее следует перевод на английский язык предыдущей информации.

Обычно объем оригинальных статей — 8 страниц, научного обзора литературы — 12–15 страниц, кратких сообщений — 1,5 страницы.

Структура оригинальной статьи включает: введение — в нем формулируются цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации; материалы и методы — приводятся количественные и качественные характеристики исследованных (объектов исследования), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. Результаты следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В обсуждении выделяются новые и важные аспекты результатов исследования, могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Все аббревиатуры расшифровываются при первом упоминании в тексте.

Библиография. Список литературы составляется в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных), печатается на отдельном листе. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках, в соответствии с нумерацией в списке литературы. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы

(фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции). Рекомендуется в оригинальных статьях цитировать не более 15, а в обзорах — 50 источников. Пример составления списка литературы приводится ниже.

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, к рассмотрению не принимаются и возвращаются авторам на доработку. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Правила рецензирования рукописей. Все поступившие работы рецензируются специалистами в области, соответствующей профилю поступившей статьи. При необходимости осуществляется научное рецензирование с участием нескольких специалистов. По результатам рецензирования авторам направляются отзывы рецензентов и просьба внести в работы исправления. После исправления работы рецензируются повторно, при несогласии автора с мнением рецензента — направляются на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы. Рецензии в обязательном порядке предоставляются авторам рукописей и по запросам экспертных советов в ВАК.

Авторские права и ответственность. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала со статьей Автора в целях распространения, на переработку, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий. За Автором сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором она публикуется. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации. Публикация статьи платная и составляет в 2012 году 1300 рублей (до 8 страниц включительно), свыше — производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи.

В обязательном порядке при направлении статьи в редакцию журнала просим Вас подписывать у каждого автора договор на передачу исключительных прав на произведение в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ. Без подписания этого документа статьи не рассматриваются и к публикации не принимаются.

Договор автора с издательством (заполняется и подписывается всеми авторами и отправляется письмом, даты в договоре и акте указываются с интервалом в 10 дней).