

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

БЮЛЛЕТЕНЬ
ВОСТОЧНО-СИБИРСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА



№ 5 (93)

2013

ИРКУТСК

Главный редактор

С.И. Колесников

Зам. главного редактора

В.С. Рукавишников

Ответственный секретарь

Т.Г. Карпова

Редакционная коллегия

С.В. Балахонов

И.В. Бычков

Е.Г. Григорьев

В.В. Долгих

Л.И. Колесникова

И.В. Малов

В.А. Сорокинов

В.В. Шпрах

А.Г. Щуко

Редакционный совет

И.П. Артюхов (Красноярск), Б.Б. Атшабар (Казахстан, Алматы), Г.И. Бишарова (Чита), А.В. Говорин (Чита), Дж. Анн Гроссман (США, Нью-Йорк), Г.А. Данчинова (Иркутск), В.И. Дубровина (Иркутск), В.В. Захаренков (Новокузнецк), Р. Инагихара (США, Гавайи), В.К. Козлов (Хабаровск), В.В. Кожевников (Улан-Удэ), Ю.М. Константинов (Иркутск), О.Л. Лахман (Ангарск), М.Т. Луценко (Благовещенск), Т. Мазуцава (Япония, Чита), Л.М. Макаров (Москва), В.В. Малышев (Калининград), В.Т. Манчук (Красноярск), П. Нямдаваа (Монголия, Улан-Батор), А.З. Плюснин (Финляндия, Хельсинки), Н.В. Протопопова (Иркутск), М.Ф. Савченков (Иркутск), Р.К. Салеев (Иркутск), О. Сэргэлэн (Монголия, Улан-Батор), К. Такакура (Япония, Токио), Е.В. Уварова (Москва), Е.А. Шмелева (Москва)

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.

Ключевое название: *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo naucnogo centra*

Сокращенное название: *Bull. Vost. -Sib. nauch. cent.*

RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SIBERIAN BRANCH

BULLETIN
OF EASTERN-SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER



N 5 (93)

2013

IRKUTSK

Chief Editor

S.I. Kolesnikov

Deputy Chief Editor

V.S. Rukavishnikov

Executive secretary

T.G. Karpova

Editorial board

S.V. Balakhonov

I.V. Bychkov

E.G. Grigoriev

V.V. Dolgikh

L.I. Kolesnikova

I.V. Malov

V.A. Sorokovikov

V.V. Shprakh

A.G. Shchuko

Editorial Council

I.P. Artyukhov (*Krasnoyarsk*), B.B. Atshabar (*Kazakhstan, Almaty*), G.I. Bisharova (*Chita*), A.V. Govorin (*Chita*), J. Ann Grossman (*USA, New-York*), G.A. Danchinova (*Irkutsk*), V.I. Dubrovina (*Irkutsk*), V.V. Zakharenkov (*Novokuznetsk*), R. Inagikhara (*USA, Hawaii*), V.K. Kozlov (*Khabarovsk*), V.V. Kozhevnikov (*Ulan-Ude*), Yu.M. Konstantinov (*Irkutsk*), O.L. Lakhman (*Angarsk*), M.T. Lutsenko (*Blagoveshchensk*), T. Mazutsava (*Japan, Chiba*), L.M. Makarov (*Moscow*), V.V. Malyshev (*Kaliningrad*), 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*)

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.

Key title: Bulletin' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra

Abbreviated key title: Bull. Vost.-Sib. nauchn. cent.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Клиническая медицина

- Базарин К.П., Титова Н.М., Кузнецов С.А. Динамика показателей антиоксидантного статуса у спортсменов, членов команды по спортивному ориентированию 9
- Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н. Генетический полиморфизм, ассоциированный с риском развития нарушений обмена гомоцистеина, у здоровых коренных жителей Забайкальского края: этнические и репродуктивные аспекты 13
- Дамбаев Г.Ц., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Гюнтер В.Э., Фомина Т.И. Реконструктивно-восстановительные вмешательства в торакальной хирургии с использованием имплантатов из никелида титана 17
- Дыгай А.М., Котловский М.Ю., Кириченко Д.А., Якимович И.Ю., Терешина Д.С., Котловский Ю.В., Титов В.Н. Влияние симвастатина на состав жирных кислот мембран эритроцитов у женщин с хронической формой ишемической болезни сердца 22
- Клименко И.Г. Диспластический рецидивирующий вывих надколенника (синдром нарушения равновесия) 29
- Конотопцева А.Н. Опыт ультразвукового исследования лимфатической системы у детей 33
- Кувина В.Н., Васильева Е.А. Инновационная технология иппотерапии в комплексном лечении проявлений диспластически-дистрофического синдрома у детей 39
- Кулинич С.И., Реуцкая М.А., Покинчереда Т.В., Ежова И.В. Клинико-морфологические принципы лечения хронических вульвитов 42
- Лебедь М.Л., Боcharов С.Н. Определение типа стратегии адаптации как способ оценки эффективности интенсивной терапии 49
- Лелявин К.Б., Дворниченко В.В. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря: клинические и морфологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости 53
- Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г., Буравцов П.П., Бирюкова М.Ю., Чегуров О.К. Биохимические изменения в синовиальной жидкости больных с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии 60
- Мещерягина И.А., Рябых С.О., Россик О.С. Применение прямой элестростимуляции и механотерапии на программном комплексе «Локомат» у больных с неврологическим дефицитом 64

Clinical medicine

- Bazarin K.P., Titova N.M., Kuznetsov S.A. Dynamics of anti-oxidant status indices in orienteering team members
- Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaya N.N. Gene polymorphism associated with risk of development of homocysteine exchange disorders among young healthy women in Transbaikial kray: ethnic and reproductive aspects
- Dambaev G.Ts., Topolnitskiy E.B., Shefer N.A., Gunther V.E., Fomina T.I. Reconstructive interventions in thoracic surgery using titanium nickeline implants
- Dygai A.M., Kotlovskiy M.Yu., Kirichenko D.A., Yakimovitch I.Yu., Tereshina D.S., Kotlovskiy Yu.V., Titov V.N. Effect of simvastatin on fatty acids composition of erythrocyte membranes in women with chronic form of coronary heart disease
- Klimenko I.G. Dysplastic consecutive patella dislocation (syndrome of patella disequilibrium)
- Konotoptseva A.N. Experience of ultrasound diagnostics of lymphatic system in children
- Kuvina V.N., Vasilyeva E.A. Innovative technology of hippotherapy in complex treatment of manifestations of dysplastic and dystrophic syndrome in children
- Kulinich S.I., Reutskaya M.A., Pokinchereda T.V., Yezhova I.V. Clinical-morphologic principles of treatment chronic vulvitis
- Lebed M.L., Bocharov S.N. Determination of a type of adaptation strategy as a method of estimation of effectiveness of intensive therapy
- Lelyavin K.B., Dvornichenko V.V. Muscle non-invasive bladder cancer: clinical and morphological features, treatment outcomes, survival analysis
- Matveyeva Y.L., Spirkina E.S., Gasanova A.G., Buravtsov P.P., Biryukova M.Yu., Chegurov O.K. Biochemical changes of synovial fluid in patients with osteoporosis of knee joint of various etiology
- Meshcheriagina I.A., Riabykh S.O., Rossik O.S. Use of direct electrical stimulation and mechanotherapy on "Lokomat" complex in patients with neurologic deficit

- Онопко В.Ф., Чемезов А.П., Аргунов А.В. Влияние неспецифических воспалительных процессов уrogenитального тракта у мужчин на их фертильность 69
- Осипов А.В., Колбаско А.В., Чеченин А.Г., Онищенко А.Л. Частота токсической, компрессионно-ишемической, диабетической и атеросклеротической полиневропатии у телеутов – коренных сельских жителей Кемеровской области 72
- Простомолотов М.Н. Методы профилактики эпидурального фиброза 76
- Прохоренко В.М., Слободской А.Б., Чорний С.И., Бадак И.С., Воронин И.В., Дунаев А.Г., Лежнев А.Г. Первичное эндопротезирование плечевого сустава при тяжелых травматических повреждениях проксимального отдела плечевой кости и их последствиях 80
- Саблина Г.И., Ковтонюк П.А., Соболева Н.Н. Клинические и рентгенологические аспекты в диагностике и лечении патологии височно-нижнечелюстных суставов 87
- Сорокиков В.А., Кошкарева З.В., Ларионов С.Н., Горбунов А.В., Склярченко О.В., Потанов В.Э., Негреева М.Б., Копылов В.С. Опыт лечения больных с грыжами межпозвонковых дисков на поясничном уровне 91
- Трубникова Т.И., Гуцол Л.О., Колесниченко Л.С., Гаврилов С.С. Диагностическая ценность капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи у пациентов с множественной миеломой 96
- Усанова И.Ю., Козлова Н.М., Лях Г.П. Показатели трехчасовой рН-метрии и качество жизни у пациентов молодого возраста с ГЭРБ и избыточной массой тела 100
- Хороших О.А. Атипичные варианты инфаркта миокарда. Клинический случай редкой формы острого коронарного синдрома с периферическим эквивалентом стенокардии 104
- Цыбикова Е.Н., Убеева И.П. Влияние фитосбора на показатели иммунного статуса часто болеющих детей 108
- Черненко В.Ф., Лубянский В.Г., Момот А.П., Жариков А.Н., Алиев А.Р., Звездкина Н.Н., Устинов Д.Н. Влияние криопреципитата плазмы крови на рост микрофлоры в свете новых возможностей его применения 111
- Onopko V.F., Chemezov A.P., Argunov A.V. The impact of nonspecific inflammatory processes of the urogenital tract on men's fertility
- Osipov A.V., Kolbasko A.V., Chechenin A.G., Onishchenko A.L. Prevalence of toxic, compression-ischemic, diabetic and atherosclerotic polyneuropathy in primary population of the Kemerovo region – teleuts
- Prostomolotov M.N. Methods of prevention of epidural fibrosis
- Prokhorenko V.M., Slobodskoy A.B., Chorniy S.I., Badak I.S., Voronin I.V., Dunaev A.G., Lezhnev A.G. Primary endoprosthesis of shoulder joint at heavy traumatic damages of proximal segment of a shoulder bone and their consequences
- Sablina G.I., Kovtonyuk P.A., Soboleva N.N. Clinical and roentgenological aspects of diagnosis and treatment of temporomandibular joint pathology
- Sorokovikov V.A., Koshkareva Z.V., Larionov S.N., Gorbunov A.V., Sklyarenko O.V., Potapov V.E., Negreeva M.B., Kopylov V.S. Experience of treatment of patients with intervertebral hernias on lumbar level
- Trubnikova T.I., Gutsol L.O., Kolesnichenko L.S., Gavrilov S.S. Diagnostic value of capillary electrophoresis of blood serum proteins and urine in patients with multiple myeloma
- Usanova I.Yu., Kozlova N.M., Lyakh G.P. Indices of 3-hour pH-metry in young overweighted patients with GERD
- Khoroshikh O.A. Atypical variants of myocardial infarction. Case report of a rare form of acute coronary syndrom with peripheral equivalent of angina
- Tsybikova E.N., Ubeeva I.P. The impact of biologically active additives on the indices of immune status of sickly children
- Chernenko V.F., Lubyansky V.G., Momot A.P., Zharikov A.N., Aliiev A.R., Zvezdkina N.N., Ustinov D.N. Effect of blood plasma cryoprecipitate on microflora growth taking into consideration possibilities for its use

Профилактическая медицина

- Носков А.К., Вишняков В.А., Чеснокова М.В. Актуальные вопросы организации противозидемической готовности субъекта Российской Федерации к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, в современных условиях. Сообщение 2. приоритетные направления противозидемической готовности 116

Preventive medicine

- Noskov A.K., Vishnyakov V.A., Chesnokova M.V. Current issues of anti-epidemic readiness of a Russian Federation region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans. Report 2. Priority directions of anti-epidemic readiness

Цыремпилов С.В. Самоубийства среди молодежи Бурятии?

120

Tsyrempilov S.V. Youth suicide in Buryatia?

Организация здравоохранения

Давыдов Е.Л., Яскевич Р.А., Барон И.И., Кусаев В.В., Нор О.В., Филимонова Л.А. Конфликтологические аспекты взаимоотношений между пациентами старших возрастных групп с артериальной гипертензией и медицинскими работниками

123

Калинина С.А., Склярченко О.В., Сороковиков В.А., Ларионов С.Н. История развития нейрохирургии в ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН – слияние науки и практики

127

Кожевников В.В., Лудупова Е.Ю., Цыбикдоржиев Б.Д., Дагбаев М.Б. История и современность хирургического торакального отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко

131

Organization of public health care

Davydov E.L., Yaskevitch R.A., Baron I.I., Kusaev V.V., Nor O.V., Filimonova L.A. Conflict study aspects of the relationship between patients of the senior age groups with arterial hypertension and medical workers

Kalinina S.A., Sklyarenko O.V., Sorokovikov V.A., Lari-onov S.N. History of development of neurosurgery in Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS – combination of science and practice

Kozhevnikov V.V., Ludupova E.Yu., Tsybikdorzhiev B.D., Dagbaev M.B. History and the present of surgical thoracic department of Republic Clinical Hospital named after N.A. Semashko

Экспериментальные исследования в биологии и медицине

Бочаров С.Н., Лебедь М.Л., Родионова Л.В., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В. Энергетический обмен при экспериментальной политравме: изменения при назначении адреналина и дексаметазона

134

Егорова С.Е. Влияние производного 1-алкенилимидазола под шифром аллим-1, 2,4-динитрофенола и их сочетаний на некоторые показатели окислительного обмена мышей

138

Карпова Е.А., Шукина О.Г., Бенеманский В.В., Ильина О.П. Патоморфологическая оценка биологического действия препарата нано-селена при токсическом поражении печени

141

Машанов А.В., Юшков Г.Г., Бенеманский В.В., Филиппова Т.М., Федорин А.Ю. Коррекция нарушений гомеостаза организма крыс в условиях острого отравления этанолом путем введения хелатного соединения цинка. Морфофункциональная характеристика протективного действия 2,8,9-тригидроцинкатрана

146

Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И., Гольдберг О.А., Новикова М.А., Никифоров С.Б., Пушкарёв Б.Г., Клименков И.В., Лепехова С.А., Апарцин К.А., Ежикеева С.Д., Тен М.Н., Константинов Ю.М. Острая ишемия миокарда: закономерности изменений уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при перевязке верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии

150

Топольницкий Е.Б., Капитанов В.А., Пономарев Ю.Н., Шефер Н.А., Кривова Н.А. Оценка аэрогерметичности в торакальной хирургии методом лазерной оптико-акустической спектроскопии

154

Experimental researches in biology and medicine

Bocharov S.N., Lebed M.L., Rodionova L.V., Kirpichenko M.G., Gumanenko V.V. Energy metabolism at experimental polytrauma: changes at the prescription of adrenaline and dexamethasone

Egorova S.E. The impact of derivative 1-alkenylimidazole under code name Allim-1, 2, 4-dinitrophenol and their combinations on some indices of oxidative metabolism of mice

Karpova E.A., Shchukina O.G., Benemanskiy V.V., Iljina O.P. Pathomorphological estimation of biological influence of nano-selenium under the toxic affection of liver

Mashanov A.V., Yushkov G.G., Benemanskiy V.V., Filip-pova T.M., Fedorin A.Yu. Correction of dyscrasia of the organism of rats in the conditions of acute ethanol poisoning by the introduction of chelate zinc compound. Morphofunctional characteristics of protective action of the 2,8,9-trihydrozincatrane

Sudakov N.P., Popkova T.P., Katyshev A.I., Goldberg O.A., Novikova M.A., Nikiforov S.B., Pushkarev B.G., Klimenkov I.V., Lepekhova S.A., Apartsin K.A., Ezhikeyeva S.D., Ten M.N., Konstantinov Yu.M. Acute myocardial ischemia: changes of free circulating mtDNA level in blood after occlusion of the upper one-third left descending branch of the coronary artery

Topolnitskiy E.B., Kapitanov V.A., Ponomarev Yu.N., Shefer N.A., Krivova N.A. Air-tightness evaluation in thoracic surgery with use of laser optical-acoustic spectroscopy

- | | |
|--|---|
| <p>Усов К.И., Юшков Г.Г. Фармакологические эффекты комбинированного противотуберкулезного препарата «Протуб-3®» при однократном введении в условиях эксперимента 158</p> <p>Федоров А.В., Николаев С.М., Самбуева З.Г., Разуваева Я.Г., Торопова А.А., Ферубко Е.В. Фармакотерапевтическая эффективность экстракта <i>Lomatogonium Carinthiacum</i> при экспериментальном гепатите 162</p> <p>Юшков А.Г., Расулов М.М., Стороженко П.А., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А., Гущина А.А. Патофизиологические изменения при однократном и многократном введении раствора Ципрофлоксацина в условиях эксперимента 167</p> | <p><i>Usov K.I., Yushkov G.G.</i> Pharmacological effects of combined antitubercular preparation "Protub-3®" at single introduction in experimental conditions</p> <p><i>Fedorov A.V., Nikolaev S.M., Sambuyeva Z.G., Razuvaeva Ya.G., Toropova A.A., Ferubko E.V.</i> Pharmacotherapeutic activity <i>Lomatogonium Carinthiacum</i> extract at experimental hepatitis</p> <p><i>Yushkov A.G., Rasulov M.M., Storozhenko P.A., Yushkov G.G., Shulgina N.A., Gushchina A.A.</i> Pathophysiological changes at single and multiple introduction of Ciprofloxacin solution under experimental conditions</p> |
|--|---|

Научные обзоры

Scientific review

- | | |
|--|--|
| <p>Валериус Л.А., Апарцин К.А. Изобретательская деятельность Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (сообщение 1) 172</p> <p>Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Значение фармакогенетических исследований для персонализированного подхода фармакотерапии статинами 176</p> <p>Ларионов С.Н., Сороковиков В.А., Потанов В.Э. Мальформация Киари I – современные аспекты диагностики и лечения 181</p> <p>Негреева М.Б., Ларионов С.Н., Сороковиков В.А., Шендеров В.А. Биомеханические аспекты исследований дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов (обзор литературы) 187</p> <p>Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Ангиогенез как адаптивный механизм при ишемии 192</p> <p>Правила оформления статей в «Бюллетень ВСНЦ СО РАМН» 196</p> | <p><i>Valerius L.A., Apartsin K.A.</i> Inventive activity of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS (report 1)</p> <p><i>Kokh N.V., Lifshits G.I.</i> The value of pharmacogenetic markers for personalized approach to the statins treatment</p> <p><i>Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Potapov V.E.</i> Chiari malformation – modern aspects of diagnostics and treatment</p> <p><i>Negreeva M.B., Larionov S.N., Sorokovikov V.A., Shenderov V.A.</i> Biomechanical aspects of researches of degenerative-dystrophic diseases of lumbar segment of spine and hip joints (the review of literature)</p> <p><i>Shurygin M.G., Shurygina I.A., Dremina N.N., Kanya O.V.</i> Angiogenesis as an adaptive mechanism in ischemia</p> <p><i>Rules of publication of articles in «Bulletin ESSC SB RAMS»</i></p> |
|--|--|

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.155.1

К.П. Базарин, Н.М. Титова, С.А. Кузнецов

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У СПОРТСМЕНОВ, ЧЛЕНОВ КОМАНДЫ ПО СПОРТИВНОМУ ОРИЕНТИРОВАНИЮ

ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет (Красноярск)

Изучалась динамика показателей антиоксидантного статуса у спортсменов-ориентировщиков в состоянии максимальной усталости (после окончания соревновательного периода) и после отдыха. Приводятся результаты исследования содержания малонового диальдегида (МДА), каталазы (Kat), супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-S-трансферазы (GST) в эритроцитах венозной крови. Выявлены достоверные отличия активности ферментов системы антиоксидантной защиты и содержания МДА в зависимости от предшествующего уровня физических нагрузок. Определено, что процессы восстановления организма после периода интенсивных физических нагрузок характеризуются снижением содержания МДА и увеличением активности ферментов системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: спорт, физическая нагрузка, система антиоксидантной защиты

DYNAMICS OF ANTIOXIDANT STATUS INDICES IN ORIENTEERING TEAM MEMBERS

K.P. Bazarin, N.M. Titova, S.A. Kuznetsov

Siberian Federal University, Krasnoyarsk

The present research is devoted to the study of the dynamics of antioxidant status indices in sportsmen going in for orienteering in the state of their maximum tiredness (right after competition) and after rest. The article presents the results of the research of malondialdehyde (MDA), catalase (C), superoxide dismutase (SOD) and glutathione-S-transferase (GST) content in venous blood erythrocytes. We revealed significant differences in the activity of enzymes of antioxidant defense system and malondialdehyde content depending on the previous level of physical activity. It was determined that restoration processes of an organism after the period of intensive physical activity were characterized by the decrease of MDA content and increase of the activity of enzymes of antioxidant defense system.

Key words: sport, physical activity, antioxidant defense system

ВВЕДЕНИЕ

Активные формы кислорода (АФК) в последние годы привлекают значительное внимание исследователей [9, 10, 11, 12, 17, 21, 23, 26, 28, 29]. Считается, что АФК составляют отдельную систему в организме, участвующую как в ряде физиологических функций, так и во многих патологических процессах. Знание механизмов работы данной системы важно как для понимания закономерностей физиологического функционирования тканей организма в норме, так и для понимания особенностей течения многих патологических процессов и выбора способов активного влияния на них; оно способно дать возможность разработки технологий лечения многих заболеваний, продления жизни, роста физических возможностей организма человека.

Высокий уровень физических нагрузок, характерный для спорта высших достижений, оказывает существенное влияние на систему АФК, вызывая комплекс изменений в ферментных системах. Эти изменения могут как носить положительный, компенсаторный, характер, так и, в ряде случаев, приводить к декомпенсации, угнетению активности антиоксидантных механизмов, накоплению в тканях АФК с развитием

повреждений. Несмотря на значительное количество исследований в данной области, пока указанные механизмы изучены не до конца.

Основные механизмы генерации АФК связаны с нарушениями функционирования электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом, особенно при низкой концентрации АДФ, недостатке кислорода, а также при изменении свойств дегидрогеназ [2]. Учитывая, что деятельность в условиях гипоксии – характерная особенность многих, в особенности циклических, видов спорта, есть все основания считать, что у спортсменов возможны существенные изменения в работе указанной системы [6, 8, 14, 25].

Все АФК являются окислителями клеточных компонентов и в больших количествах необратимо повреждают клетки. Защита организма от АФК осуществляется антиоксидантной системой (АОС). АОС включает низкомолекулярные антиоксиданты (АО) и систему ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные превращения глутатиона и аскорбата, дисмутирующих активные формы кислорода и элиминирующих пероксиды [1]. Выделяют следующие ферменты, реализующие функции защиты от АФК: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ),

глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансфераза (GST), глутатионредуктаза.

Степень выраженности адаптационной реакции АОС зависит от многих физиологических и внешних факторов, таких, как пол, возраст, рацион питания, получаемые медикаменты. Некоторые гены системы антиоксидантной защиты могут быть активированы достаточно быстро в ответ на патологический процесс, связанный с увеличением уровня АФК, например, при острой инфекции, интоксикации, острой гипоксии, ишемии. Другие же гены активируются гораздо медленнее и отвечают за адаптацию организма к длительно действующим факторам – таким, например, как изменившиеся условия окружающей среды, изменившиеся энергетические затраты [16]. Следовательно, можно считать, что изменения, возникающие в системе АФК – АОС в организме спортсмена, носят сочетанный характер и не являются лишь локальным ответом на предшествующую нагрузку, при этом долговременные изменения в данной системе изучены недостаточно. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение изменений уровня концентрации малонового диальдегида как показателя интенсивности окислительных процессов и активности ряда ферментов системы антиоксидантной защиты у спортсменов в различных фазах годового тренировочного макроцикла, характеризующихся существенно отличающимся уровнем физических нагрузок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 19 спортсменов, членов сборной команды Сибирского федерального университета по спортивному ориентированию, имеющих общий тренировочный и соревновательный режим. Квалификация: мастеров спорта – 9, кандидатов в мастера спорта – 7, имеющих 1-й разряд – 3; женщин – 11, мужчин – 8. Средний возраст составил 22,21 лет, стандартное отклонение – 3,58. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом, обследуемые спортсмены давали добровольное информированное согласие на участие в эксперименте.

Образцы венозной крови забирались из локтевой вены локтевого сгиба, в состоянии покоя, как минимум через 12 часов после окончания физической нагрузки. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Проба А была взята в течение 3 дней после окончания соревновательного периода (максимальная усталость); проба В – в конце переходного периода (длительность – 4 недели), характеризующегося значительным снижением нагрузок.

Материалом исследования служили упакованные эритроциты, выделенные из венозной крови. Для упакованных эритроцитов определяли гемоглобин унифицированным гемоглобинцианидным методом с использованием набора реактивов фирмы «Агат-Мед». Мерой окислительных процессов в исследовании служил МДА, один из продуктов перекисного окисления липидов. О содержании МДА судили по его реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде [18].

Активность СОД определяли по степени ингибирования реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде в присутствии фермента [5]. Об интенсивности аутоокисления адреналина судили по динамическому нарастанию поглощения при длине волны 347 нм, обусловленному накоплением продукта окисления, опережающим по времени образование адренохрома с максимумом поглощения при 480 нм.

Определение активности каталазы основано на образовании окрашенного в желтый цвет комплекса неразрушенного в процессе катализируемой ферментом реакции пероксида водорода с молибдатом аммония, интенсивность окрашивания которого регистрировали на фотоэлектрическом колориметре при длине волны 400 нм [4].

Мерой активности глутатион-S-трансферазы служила скорость образования глутатион-S-конъюгатов между восстановленным глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом в ходе катализируемой ферментом реакции. Увеличение концентрации глутатион-S-конъюгатов регистрировали на спектрофотометре «Спекол» при длине волны 340 нм [7].

Достоверность различий между показателями зависящих выборок оценивали по непараметрическому U-критерию Вилкоксона. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обнаружено существенное увеличение уровня МДА в пробе А (состояние максимальной усталости по окончании соревновательного периода), по сравнению с пробой В (окончание переходного периода, отдых). Это согласуется с рядом исследований, подтверждающих, что интенсивная мышечная активность ведет к значимому увеличению образования АФК [6, 8, 14, 25]. Достоверные отличия уровней активности ферментов системы антиоксидантной защиты обнаружены только для GST. Отличия уровней активности КАТ и СОД между пробами А и В не достоверны.

В ряде исследований показано, что активность СОД в тканях скелетных мышц увеличивается при регулярной физической нагрузке пропорционально ее интенсивности [13, 19, 24]. Имеются также данные об увеличении активности СОД в тканях миокарда и диафрагмы крыс при интенсивной нагрузке (плавание) [24]. В отношении каталазы имеются данные о снижении активности данного фермента под влиянием физической нагрузки [10]. Учитывая, что в нашем исследовании пробы крови забирались в состоянии покоя как минимум через 12 часов после окончания физической нагрузки, можно предположить, что СОД и КАТ в большей степени отвечают за срочные адаптационные реакции системы антиоксидантной защиты в организме спортсмена и не подвержены длительным кумулятивным изменениям. Этот тезис подтверждается данными [2, 22], где СОД рассматривается как стресс-белок, синтезируемый в короткое время в ответ на окислительный стресс.

На рисунке 1 представлена диаграмма, демонстрирующая направленность изменений уровней

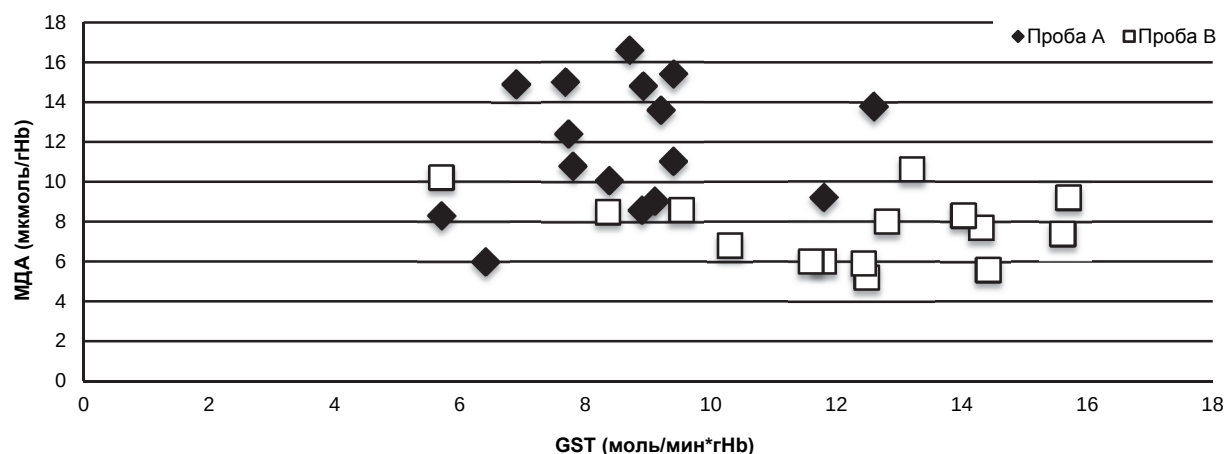


Рис. 1. Показатели уровней МДА и GST в пробе А (максимальная усталость) и в пробе В (после отдыха).

МДА и GST. Мы видим, что процесс восстановления после высоких физических нагрузок сопровождается снижением количества малонового диальдегида и повышением активности глутатион-S-трансферазы.

Учитывая, что GST является ферментом, который за счет восстановленного глутатиона осуществляет прямую регенерацию липоперекисей в мембранах без предварительного фосфолипазного гидролиза, снижая последствия окислительного стресса и эндогенной интоксикации, а также способствует выведению из организма токсичных продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков [27], рост активности данного фермента в период восстановления организма спортсмена после периода максимальных физических нагрузок выглядит вполне закономерным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение влияния физических нагрузок на прооксидантную систему и систему антиоксидантной защиты является актуальной задачей по причине их значительного влияния на состояние здоровья и функциональные возможности организма. В ходе проведенного исследования выявлены долговременные достоверные изменения активности глутатион-S-трансферазы и концентрации малонового диальдегида в зависимости от предшествующего уровня физических нагрузок. Установлено, что процессы восстановления организма после периода интенсивных физических нагрузок характеризуются снижением содержания МДА и увеличением активности GST, что свидетельствует о преобладании процессов репарации поврежденных структур.

Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ 12-04-31445.

ЛИТЕРАТУРА

1. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении // Труды ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50–69.

2. Зайцев В.Г., Закревский В.И. Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Вестник Волгоградской медицинской академии. – Волгоград, 1998. – Т. 54. – С. 49–53.

3. Колесниченко Л.С., Кулинский В.И. Глутатионтрансферазы // Успехи современной биологии. – 2000. – № 107. – С. 179–194.

4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1990. – № 1. – С. 16–17.

5. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. химии. – 1999. – № 3. – С. 36–42.

6. Bejma J., Ji L.L. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle // J. Appl. Physiol. – 1999. – N 87. – P. 465–470.

7. Beutler E. Red cell metabolism // A Manual of Biochem. Methods. – N.Y. – London – Tokyo, 1990. – P. 131–134.

8. Davies K.J.A., Quantanilla A.T., Brooks G.A., Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1982. – N 107. – P. 1198–1205.

9. Deminice R., Trindade C.S., Degiovanni G.C., Garlip M.R. et al. Oxidative stress biomarkers response to high intensity interval training and relation to performance in competitive swimmers // J. Sports. Med. Phys. Fitness. – 2010. – N 50 (3). – P. 356–362.

10. Djordjevic D., Cubrilo D., Macura M., Barudic N. et al. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players // Mol. Cell. Biochem. – 2011. – N 351 (1–2). – P. 251–259.

11. Filaire E., Massart A., Portier H., Rouveix M. et al. Effect of 6 weeks of n-3 fatty-acid supplementation on oxidative stress in Judo athletes // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. – 2010. – N 20 (6). – P. 496–506.

12. Gomes E.C., Stone V., Florida-James G. Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run // Eur. J. Appl. Physiol. – 2011. – N 111 (9). – P. 2089–2097.

13. Higuchi M., Cartier L-J., Chen M., Holluszy J.O. Superoxidedismutase and catalase in skeletal muscle: Adaptive response to exercise. // J. Gerontol. – 1985. – N 40. – P. 281–286.
14. Jackson M.L., Edwards R.H.T., Symons M.C.R. Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle // Biochim. Biophys. – 1985. – Acta 847. – P. 185–190.
15. Ji L.L. Exercise at old age: Does it increase or alleviate oxidative stress? // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 2001. – N 923. – P. 236–247.
16. Ji L.L. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise // Free Radical Biol. & Med. – 2008. – N 44. – P. 142–152.
17. Knez W.L., Peake J.M. The prevalence of vitamin supplementation in ultraendurance triathletes // Int. J. Sport. Nutr. Exerc. Metab. – 2010. – N 20 (6). – P. 507–514.
18. Ko K.M., Godin D.V. Ferric ion-induced lipid peroxidation in erythrocytes membranes effects of phytic acid and butylated hydroxytoluene // Mol. Cell Biochem. – 1990. – N 10. – P. 125–131.
19. Leewenburgh C., Fiebig R., Chandwaney R., Ji L.L. Aging and exercise training in skeletal muscle: Responses of glutathione and antioxidant enzyme systems // Am. J. Physiol. – 1994. – N 267. – P. 439–445.
20. Martinović J., Dopsaj V., Kotur-Stevuljević J., Dopsaj M. Oxidative stress biomarker monitoring in elite women volleyball athletes during a 6-week training period // J. Strength. Cond. Res. – 2011. – N 25 (5). – P. 1360–1367.
21. Martinović J., Kotur-Stevuljević J., Dopsaj V., Dopsaj M. et al. Paraoxonase activity in athletes with depleted iron stores and iron-deficient erythropoiesis // Clin. Biochem. – 2010. – N 43 (15). – P. 1225–1229.
22. McCord J.M. Stress proteins in inflammation. – L.: Richelien Press. – 1990. – P. 186.
23. Neubauer O., Reichhold S., Nics L., Hoelzl C. et al. Antioxidant responses to an acute ultra-endurance exercise: impact on DNA stability and indications for an increased need for nutritive antioxidants in the early recovery phase // Br. J. Nutr. – 2010. – N 104 (8). – P. 1129–1138.
24. Powers S.K. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle // Am. J. Physiol. – 1994. – N 266. – P. 375–380.
25. Reid M.B., Haack K.E., Franchek K.M., Valberg P.A. et al. Reactive oxygen in skeletal muscle. Intracellular oxidant kinetics and fatigue in vitro // J. Appl. Physiol. – 1992. – N 73. – P. 1797–1804.
26. Serrano E., Venegas C., Escames G., Sánchez-Muñoz C. et al. Antioxidant defense and inflammatory response in professional road cyclists during a 4-day competition // J. Sports Sci. – 2010 – N 28 (20). – P. 1047–1056.
27. Tateishi N., Wang W. Glutathione: metabolism and physiological functions // Pharmacol. Reviews. – 2001 – N 50 (3). – P. 335–355.
28. Tian Y., Nie J., Tong T.K., Baker J.S. et al. Serum oxidant and antioxidant status during early and late recovery periods following an all-out 21-km run in trained adolescent runners. // Eur. J. Appl. Physiol. – 2010. – N 110 (5). – P. 971–976.
29. Tiidus P.M., Houston M.E. Vitamin E. status does not affect the response to exercise training and acute exercise in female rats // J. Nutr. – 1993. – N 123. – P. 834–840.

Сведения об авторах

Базарин Кирилл Петрович – кандидат медицинских наук, директор Интеграционного научно-технологического центра физической культуры и спорта Сибирского федерального университета (660079, г. Красноярск, пр. Свободный, 79; тел.: 8 (391) 271-31-22; e-mail: kpbazarin@gmail.com)

Титова Надежда Митрофановна – кандидат биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета (660079, г. Красноярск, пр. Свободный, 79; e-mail: tinami@mail.ru)

Станислав Александрович Кузнецов – начальник отдел российских грантов и программ Сибирского федерального университета (660079, г. Красноярск, пр. Свободный, 79; skuznetsov@sfu-kras.ru)

Т.Е. Белокриницкая, Н.И. Фролова, Н.Н. Страмбовская

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ГОМОЦИСТЕИНА, У ЗДОРОВЫХ КОРЕННЫХ ЖИТЕЛЬНИЦ ЗАБАЙКАЛЬСКОГО КРАЯ: ЭТНИЧЕСКИЕ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

Изучены частотные характеристики генетического полиморфизма MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C), MTRR (A66G), детерминирующих нарушения фолатного обмена и ассоциированных с перинатальными и акушерскими осложнениями, у здоровых молодых женщин русской ($n = 50$) и бурятской ($n = 50$) этногрупп. Частота мутантного генотипа MTHFR677TT в изучаемой субпопуляции составила 6 %, причем среди представительниц европеоидной расы – 10 % случаев и лишь 2 % среди женщин-буряток. Генотип MTHFR1298CC зарегистрирован в 9 % случаев без четкой разницы в этническом аспекте, MTRR66GG выявлен у 31 % исследуемых. Мультигенные наследования MTHFR677TT и MTHFR 1298CC, MTHFR677CT и MTRR66AG,кратно повышающие риски невынашивания и развития дефектов нервной трубки плода, обнаружены только в когорте русских женщин с частотой 2 %.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, редуктаза метионинсинтазы, этнические группы

GENE POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH RISK OF DEVELOPMENT OF HOMOCYSTEINE EXCHANGE DISORDERS AMONG YOUNG HEALTHY WOMEN IN TRANSBAIKAL KRAY: ETHNIC AND REPRODUCTIVE ASPECTS

T.E. Belokrinskaya, N.I. Frolova, N.N. Strambovskaya

Chita State Medical Academy, Chita

The frequency characteristics of gene polymorphisms of MTHFR677T, MTHFR1298C, MTRRA66G that determinate folate metabolism and are associated with perinatal or pregnancy complications were studied in 50 Russian and 50 Buryat young healthy women of 19–27 years. The frequency of MTHFR677TT mutant genotype was 6 % (10 % among Russian, 2 % among Buryat women). MTHFR1298CC and MTRR66GG mutant genotypes were detected in 9 % and 31 % respectively without any differences between ethnic groups. Multigenic inheritance of MTHFR677TT and MTHFR 1298CC, MTHFR677CT and MTRR66AG that multiply increase risks of miscarriage and development of defects of nervous tube of fetus were found only in the group of Russian women (2 %).

Key words: genic polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase reductase, ethnic groups

Фолатный цикл является сложным каскадным процессом, в котором задействовано большое количество различных ферментов. Основными генами, продукты которых контролируют превращение фолиевой кислоты в метаболически активные формы и регулируют обмен гомоцистеина, являются MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза), MTRR (метионинсинтазаредуктаза), MTR (метионинредуктаза) и TR (транскобаламинсинтетаза) [1, 16, 18]. Снижение активности этих ферментов – один из основных путей накопления гомоцистеина в организме. С позиций репродуктивной медицины, фолиевая кислота необходима для нормального процесса эмбриогенеза и физиологического течения беременности [7, 11, 17]. Многочисленными исследованиями доказано, что полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR677T и MTHFR1298C) и метионинсинтазаредуктазы (MTRRA66G) ассоциирован с различными осложнениями беременности: дефектом развития нервной трубки, аномалиями развития сердечно-сосудистой системы, невынашиванием, плацентарной недостаточностью, задержкой развития и/или антенатальной гибелью плода, преэклампсией, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и некоторыми другими акушерскими и перинатальными проблемами [6, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить распространенность полиморфизма основных генов, контролирующих обмен фолиевой кислоты (MTHFR677T, MTHFR1298C, MTRR A66G), у соматически здоровых женщин русской и бурятской этнических групп.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено генетическое картирование у 100 здоровых женщин, коренных жительниц Забайкальского края, в возрасте от 19 до 27 лет (средний возраст – $23,6 \pm 2,8$ года). Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. По этнической принадлежности все обследованные были разделены на 2 группы: 1 – считающие себя русскими, европеоидной расы (50 человек); 2 – бурятки (50 человек).

Генотипирование для выявления интересующего нас полиморфизма ((MTHFR(C677T), MTHFR(A1298C) MTRR(A66G)) проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96»,

ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Качественные данные представлены в виде числа n и % (число больных с данным признаком, процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (P). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди – Вайнберга (P_{x-v}) и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в выборках использовали критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Значения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Statistica 6.0 (StatSoft Inc.) и MS Excel 2007.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии, с частотным подчинением закону Харди – Вайнберга.

При изучении полиморфизма MTHFR(C677T), выявлено, что дикий аллель (С) найден у 90 % (45 из 50) женщин в русской субпопуляции и у 98 % (49 из 50; $\chi^2 = 2,84$, $p = 0,0921$) в бурятской этнической группе, мутантный аллель (Т) обнаружен у 56 % представительниц 1-й группы наблюдения и у 40 % – второй. В когорте русских респонденток преобладали носительницы гетерозиготного генотипа MTHFR677CT – 44 % (23 из 50), удельный вес нормальных гомозигот MTHFR677CC составил 46 % (22 из 50). Среди женщин бурятской субпопуляции, напротив, доминировали нормальные гомозиготы MTHFR677CC – 60 % (30 из 50; $\chi^2 = 2,56$, $p = 0,1093$), а носительниц гетерозиготного генотипа MTHFR677CT было 38 % (19 из 50; $\chi^2 = 0,66$, $p = 0,4177$). Гомозиготный генотип по мутантному аллелю MTHFR677TT регистрировался в

5 раз чаще среди представителей русской этнической группы, чем у женщин-буряток: 10 % (5 из 50) и 2 % (1 из 50) соответственно ($\chi^2 = 2,84$, $p = 0,0921$) (табл. 1).

По данным литературы, у носителей дикого аллеля Т во время беременности развивается и очень быстро прогрессирует дефицит фолиевой кислоты, являясь триггером развития перинатальных и гестационных осложнений [1, 10, 13]. Полученные нами результаты свидетельствуют о меньшей распространенности мутантного аллеля Т генетического полиморфизма MTHFR(C677T) среди молодых здоровых женщин бурятской субпопуляции Забайкальского края (в 1,6 раза реже, чем среди русских: 0,21 и 0,33 соответственно ($\chi^2 = 3,07$; $p = 0,0798$)). Исследованиями Н.Н. Страмбовской (2007), проведенными среди относительно здоровых жителей г. Улан-Удэ республики Бурятия, показано, что у женщин и мужчин бурятской этнической группы аномалия в гене МТГФР (С677Т) встречалась реже (10,5 %), чем у европейцев (12,9 %) [4]. Частота встречаемости мутантного генотипа полиморфизма MTHFR(C677T) среди русских женщин, проживающих в Забайкалье, не отличалась от общепопуляционных показателей – от 5 до 12 % [1, 3].

Распределение аллеля С полиморфизма MTHFR(A1298C) в сравниваемых когортах женщин было практически одинаковым: 0,28 у представительниц славянского фенотипа и 0,29 – у женщин бурятской национальности, что в среднем в 2,5 раза меньше, чем частота аллеля А: 0,72 и 0,71 соответственно ($p < 0,05$) (табл. 2). Аллель А полиморфизма MTHFR(C1298A) имели равное количество женщин в русской и бурятской этнических группах, соответственно, 92 % (46 из 50) и 90 % (45 из 50; $\chi^2 = 0,12$, $p = 0,7268$). Частота нормального генотипа MTHFR(A1298AA) в обеих субпопуляциях составила по 52 %, в гетерозиготном (MTHFR(A1298AC) – 40 % (20 из 50) у русских и 38 % (19 из 50) – у буряток ($\chi^2 = 0,04$, $p = 0,8376$). Гомозиготных носительниц по мутантному аллелю MTHFR(A1298CC) среди исследуемых русской и бурятской субпопуля-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей MTHFR(C677T) полиморфизма среди сравниваемых этнических групп

Этнические группы	Генотип			Частота аллелей (P)	
	СС	СТ	ТТ	С	Т
Русские (n = 50)	22 (44 %)	23 (46 %)	5 (10 %)	0,67	0,33
Бурятки (n = 50)	30 (60 %)	19 (38 %)	1 (2 %)	0,79	0,21
В субпопуляции (n = 100)	52 (52 %)	42 (42 %)	6 (6 %)	0,73	0,27

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей MTHFR(A1298C) полиморфизма среди сравниваемых этнических групп

Этнические группы	Генотип			Частота аллелей (P)	
	АА	АС	СС	А	С
Русские (n = 50)	26 (52 %)	20 (40 %)	4 (8 %)	0,72	0,28
Бурятки (n = 50)	26 (52 %)	19 (38 %)	5 (10 %)	0,71	0,29
В субпопуляции (n = 100)	52 (52 %)	39 (39 %)	9 (9 %)	0,72	0,58

Распределение частот генотипов и аллелей MTHFR(A66G) полиморфизма среди сравниваемых этнических групп

Этнические группы	Генотип			Частота аллелей (P)	
	AA	AG	GG	A	G
Русские (n = 50)	14 (28 %)	21 (42 %)	15 (30 %)	0,49	0,51
Буряты (n = 50)	14 (28 %)	20 (40 %)	16 (32 %)	0,48	0,52
В субпопуляции (n = 100)	28 (28 %)	41 (41 %)	31 (31 %)	0,49	0,51

ций выявлено, соответственно, 8 % (4 из 50) и 10 % (5 из 50; $\chi^2 = 0,12$, $p = 0,7268$). Таким образом, распространенность мутантного генотипа MTHFR1298CC среди здоровых коренных жителей Забайкальского края не имела этнических отличий и соответствовала общепопуляционной частоте, которая варьирует от 3 до 13 % [1, 3].

При исследовании распространенности генотипов полиморфизма MTHFR(A66G) у здоровых коренных жителей Забайкалья выявлено преобладание гетерозиготного (MTHFR66AG) и мутантного (MTHFR66GG) носительства над нормальным гомозиготным генотипом (MTHFR66AA) (табл. 3). Так, удельный вес носительниц гетерозиготного генотипа MTHFR66AG среди представительниц русской субпопуляции был 42 % (21 из 50), среди бурятской – 38 % (19 из 50; $\chi^2 = 0,17$, $p = 0,6831$). Численность женщин, имеющих гомозиготный генотип MTHFR66AA в обеих группах, была равной (по 14 из 50) – 28 %. Генотип MTHFRGG зарегистрирован в 30 % случаев (15 из 50) среди представителей русской этнической группы, и в 32 % случаев – среди женщин-буряток (16 из 50; $\chi^2 = 0,05$, $p = 0,8288$). Частота мутантного генотипа MTHFR66GG в исследуемой субпопуляции респондентов Забайкалья составила 31 %, что в 1,2–2,1 раза превышает общепопуляционные показатели (15–25 %), при этом преобладающим генотипом является MTHFR66AG (у жительниц Забайкалья – 41 %, в популяции – 40–50 %) [3].

Сопоставляя полученные нами результаты с данными современной популяционной генетики, следует заключить, что в целом частота встречаемости мутантных аллелей MTHFR677T и MTHFR1298C у здоровых молодых коренных жителей Забайкальского края (6 % и 9 % соответственно) не имеет значимых отличий от мировых общепопуляционных показателей [1, 3].

Важным аспектом прогнозирования вероятности развития перинтальных и акушерских осложнений, ассоциированных с нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла, является сочетание диких аллелей разных генов [1, 2]. По данным Н. Zetterberg с соавт. [19] и J. Вае с соавт. [5], наличие совместного наследования гомозиготных генотипов MTHFR 677TT и MTHFR1298CC у матери и у эмбриона повышает риск невынашивания почти в 14 раз. Нами не обнаружено данного мультигенного наследования среди буряток, в то время как его частота в русской этнической группе составила 2 % (1 из 50). Имеются сведения о том, что сочетание гомозиготных генотипов MTHFR677TT и MTHFR66GG у матери

связано с 3- и 4-кратным риском развития дефектов нервной трубки плода [9]. Согласно полученным нами результатам, наличие сочетания гомозиготных генотипов MTHFR677TT и MTHFR66GG имело место только среди русской субпопуляции с частотой 2 % (1 из 50).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали достаточно высокую, но соответствующую общепопуляционным данным распространенность мутантного генотипа изучаемого полиморфизма генов MTHFR в Забайкальском крае у молодых здоровых женщин: 6 % для MTHFR677TT и 9 % для MTHFR1298CC. Среди коренных жителей Забайкалья преобладают носительницы нормального генотипа MTHFR677CC (52 %), в то время как доминирующим в популяции является MTHFR677CT (56 %), а частота мутантного варианта генотипа MTHFR A66GG в 1,2–2,1 раза превышает популяционные показатели (31 % и 15–25 % соответственно).

Выявлена генетическая неоднородность основных этнических групп коренного населения Забайкалья. Во-первых, мутантный генотип MTHFR 677TT зарегистрирован в 5 раз чаще среди представительниц русской субпопуляции, чем у женщин-буряток (10 % и 2 % соответственно). Во-вторых, сочетание наследования мутантных генотипов MTHFR677TT и MTHFR1298CC, MTHFR677TT и MTHFR66GG,кратно повышающее риски невынашивания и развития дефектов нервной трубки плода, обнаружено только в когорте русских женщин с частотой 2 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во: Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Гречанина Е.Я. и др. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2010. – № 29. – С. 27–59.
3. Постгеномные и нанотехнологические инновации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.pyunny.ru>.
4. Страмбовская Н.Н. Первичные тромбофилии среди жителей г. Улан-Удэ, больных ишемическим нарушением мозгового кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита: ГОУ ВПО Читинская

государственная медицинская академия Росздрава, 2007. – 22 с.

5. Bae J. et al. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87, N 2. – P. 351–355.

6. Balderrábano-Saucedo N.A. et al. Polymorphism 677C → T MTHFR gene in Mexican mothers of children with complex congenital heart disease // *Pediatr. Cardiol.* – 2013. – Vol. 34, N 1. – P. 46–51.

7. Blom H.J. Folic acid, methylation and neural tube closure in humans // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 85, N 4. – P. 295–302.

8. Bogolub C. Elevated homocysteine? Consider testing for folate metabolism gene variants // *Minn. Med.* – 2012. – Vol. 95, N 12. – P. 39–42.

9. Brouns R. et al. Polymorphisms in genes related to folate and cobalamin metabolism and the associations with complex birth defects // *Prenat. Diagn.* – 2008. – Vol. 28, N 6. – P. 485–493.

10. Govindaiah V. et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss // *Clin. Biochem.* – 2009. – Vol. 42 (4–5). – P. 380–386.

11. Harris M.J. Insights into prevention of human neural tube defects by folic acid arising from consideration of mouse mutants // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2009. – Vol. 85, N 4. – P. 331–339.

12. Laanpere M. et al. Folate-mediated one-carbon metabolism and its effect on female fertility and pregnancy viability // *Nutr. Rev.* – 2010. – N 68 (2). – P. 99–113.

13. Nadir Y., Hoffman R., Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B12, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss // *Ann. Hematol.* – 2007. – Vol. 86, N 1. – P. 35–40.

14. Parén L. et al. Pregnancy and a rare MTHFR haplotype // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, N 5. – P. 635–636.

15. Parveen F., Tuteja M., Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women [Электронный ресурс] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23685927> (дата обращения 8.07.2013).

16. Seremak-Mrozikiewicz A. The significance of folate metabolism in complications of pregnant women // *Ginek. Pol.* – 2013. – Vol. 84, N 5. – P. 377–384.

17. Van Beynum I.M. et al. The MTHFR 677C → T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis // *Q.J.M.* – 2007. – Vol. 100, N 12. – P. 743–753.

18. West A.A., Caudill M.A. Genetic variation: impact on folate (and choline) bioefficacy // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2010. – Vol. 80 (4–5). – P. 319–329.

19. Zetterberg H. et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 10, N 2. – P. 113–118.

20. Zhang T. et al. Genetic variants in the folate pathway and the risk of neural tube defects: a meta-analysis of the published literature // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 4. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3617174/> (дата обращения 17.07.2013).

Сведения об авторах

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита) (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: tanbell24@mail.ru)

Фролова Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита) (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: taasyaa@mail.ru)

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Балябина, 1; e-mail: strambovskaia@yandex.ru)

Г.Ц. Дамбаев ¹, Е.Б. Топольницкий ², Н.А. Шефер ², В.Э. Гюнтер ³, Т.И. Фомина ⁴

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)² ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)³ НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (Томск)⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (Томск)

Разработаны и апробированы оригинальные хирургические технологии обработки культи бронха, моделирования и разобщения трахеопищеводных свищей неопухолевого генеза, замещения пострезекционных дефектов тканей трахеи, перикарда, диафрагмы, грудной стенки имплантатами на основе никелида титана. Показано, что эти методы упрощают и стандартизируют оперативные вмешательства в торакальной хирургии, являются высокоэффективными и обеспечивают анатомо-физиологическое восстановление оперированной области.

Ключевые слова: культя бронха, трахея, трахеопищеводный свищ, замещение дефекта, никелид титана

RECONSTRUCTIVE INTERVENTIONS IN THORACIC SURGERY USING TITANIUM NICKELIDE IMPLANTS

G.Ts. Dambaev ¹, E.B. Topolnitskiy ², N.A. Shefer ², V.E. Gunther ³, T.I. Fomina ⁴¹ Siberian State Medical University, Tomsk² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk³ Scientific Research Institute of Shape Memory Materials and Implants, Tomsk⁴ Scientific Research Institute of Pharmacology, Tomsk

The original techniques of bronchus stump closure, modeling and disjunction of non-neoplastic tracheoesophageal fistula, replacement of postresectional defects of the trachea, pericardium, diaphragm and the thoracic wall using titanium nickelide implants have been developed and tested. It was ascertained that these methods were highly effective and simplified and standardized surgical procedures, provided anatomic and physiologic reconstruction of the injured area.

Key words: bronchus stump, trachea, tracheoesophageal fistula, defect closure, titanium nickelide

Совершенствование хирургической техники, анестезиологии, реаниматологии, появление современного медицинского оборудования способствовали широкому внедрению сложных комбинированных вмешательств на органах грудной клетки. Результатом таких операций закономерно является резекция или удаление не только пораженного органа, но также соседних анатомических структур, вовлеченных в патологический процесс [7, 8].

Клиническая эффективность радикальных операций на легком во многом зависит от бронхоплевральных осложнений, которые существенно ухудшают конечный результат лечения. Наиболее тяжелым из них является несостоятельность культи бронха с развитием эмпиемы плевры, частота которой достигает 20 % из числа оперированных больных [2, 9, 10, 11]. В настоящее время это осложнение чаще возникает после пневмонэктомии, особенно в её расширенном и комбинированном варианте. Существенное значение в профилактике несостоятельности придают способу обработки культи бронха [3, 8, 15].

Прогрессивное развитие реанимационных технологий закономерно способствовало возникновению постинтубационных трахеальных осложнений. Длительная искусственная вентиляция

легких через дыхательную трубку вызывает патологические изменения в трахее, характер которых варьирует от нарушения целостности бронхиального эпителия в виде эрозий и язв до трансмурального некроза с формированием патологических соустьев между трахеей и пищеводом. Радикальным способом хирургического лечения трахеопищеводных свищей (ТПС) является разобщение патологического соустья с последующим восстановлением целостности трахеи и пищевода [5, 12, 13, 14].

В клинической медицине все больший приоритет получает разработка хирургических технологий, позволяющих стандартизировать и упростить оперативные вмешательства, в частности этап соединения тканей, от которого во многом зависит исход и эффективность операции. Показано, что за счет более высокого уровня физической и биологической герметичности созданного соустья компрессионный шов обеспечивает оптимальные условия для заживления тканей, в сравнении с ручным и механическим швами [4, 6].

Во время или после различного вида хирургических вмешательств на органах грудной клетки нередко для функциональной, социальной и трудовой реабилитации больного требуется реконструкция пострезекционных дефектов трахеи, перикарда, диафрагмы, грудной стенки. Вопрос

выбора пластического материала и оптимальной методики замещения обширных дефектов остается дискуссионным [1, 5, 7, 9, 13].

Появление биоадаптированных материалов на основе никелида титана (TiNi) и их успешное применение в различных областях медицины открыли новые возможности в реконструктивной хирургии органов и анатомических структур грудной клетки. Для повышения эффективности хирургических вмешательств и их стандартизации нами разработаны, апробированы в эксперименте и клинике оригинальные способы закрытия культы бронха, разобщения ТПС неопухолевого генеза, реконструкции дефектов трахеи, перикарда, диафрагмы, грудной стенки имплантатами на основе TiNi.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты на животных проводились, согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей». Все манипуляции и выведение животных из опытов проводили под общей анестезией. Исследования одобрены этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Технологии обработки культы долевого и главного бронхов имплантатами на основе TiNi с памятью формы отработаны на 70 трахеобронхиальных комплексах и в серии экспериментов на 56 беспородных собаках обоего пола. В условиях управляемого дыхания под общей анестезией выполняли лоб- или пневмонэктомию с раздельной обработкой элементов корня легкого и герметизацией культы бронха разработанной технологией (патент РФ № 2229854). Особенности эластичного деформирования культы бронха при внешнем воздействии на неё компрессионной конструкции изучены также на трехмерной модели эластичного деформирования бронха с помощью компьютерной программы «ANSYS».

Технология разобщения ТПС с помощью компрессионной конструкции из TiNi апробирована на 6 животных, у которых предварительно его моделировали. Для создания модели соустья между трахеей и пищеводом также использовали конструкцию из сверхэластичного TiNi с памятью формы.

Технологию замещения пострезекционных дефектов анатомических структур грудной клетки апробировали на 36 животных, которым моделировали пострезекционные дефекты трахеи, перикарда, диафрагмы или грудной стенки и пластически замещали их тканевым имплантатом на основе TiNi нити. При пластике дефектов трахеи и грудной стенки использовали аутолоскуты, армированные имплантатом из TiNi.

В ходе эксперимента проводили клиническое наблюдение, лучевой и эндоскопический контроль. Животных выводили из эксперимента в различные сроки с последующим забором тканей для морфологического исследования. Тканевой

имплантат с окружающим регенератом исследовали сканирующим электронным микроскопом «QUANTA 200-3D» (США).

Метод обработки культы бронха апробирован на 124 больных с различными заболеваниями легких и плевры. Пластику пострезекционных дефектов анатомических структур грудной клетки выполнили у 14 больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Во всех случаях проведены комбинированно-расширенные операции с резекцией от 1 до 4 соседних органов и структур в связи с врастанием в них опухоли. У 10 больных с постреанимационным рубцовым стенозом трахеи после проведения полного курса лечения по восстановлению просвета дыхательных путей потребовалась пластика дефекта передней стенки шейного отдела трахеи кожно-фасциальными лоскутами на питающей ножке в сочетании с армирующими арочными конструкциями из пористого TiNi.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Форма компрессионной конструкции и методика ее установки изменялись по мере разработки и совершенствования способа закрытия культы долевого и главного бронхов, апробации способа в клинической практике (рис. 1). Компьютерным моделированием герметизации культы бронха определены оптимальные сжимающие усилия бранш конструкции. Признано целесообразным формирование культы главного бронха полулунной формы сдавливанием извне конструкций из TiNi с памятью формы путем перемещения мембранозной части к хрящевой (рис. 2). В то же время установлено, что при сдавливании долевого бронхов в любой плоскости необходимо приложить одинаковое усилие для надежной герметизации культы. Форма конструкции и сверхэластичность TiNi обеспечивают максимально равномерную компрессию по всей длине бранш и возможность релаксации мембранозной части под воздействием внешнего давления с течением времени.

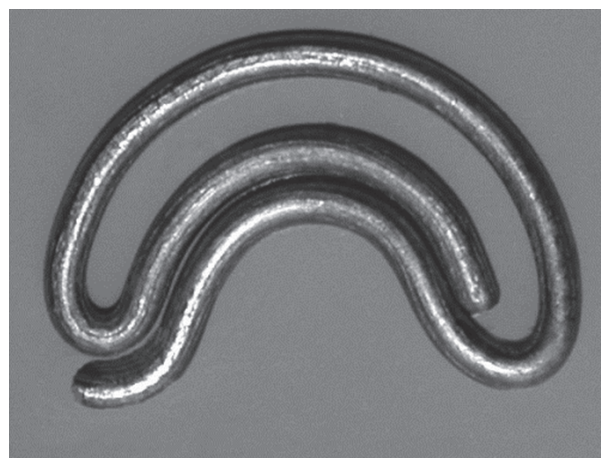


Рис. 1. Компрессионная конструкция для герметизации культы бронха.

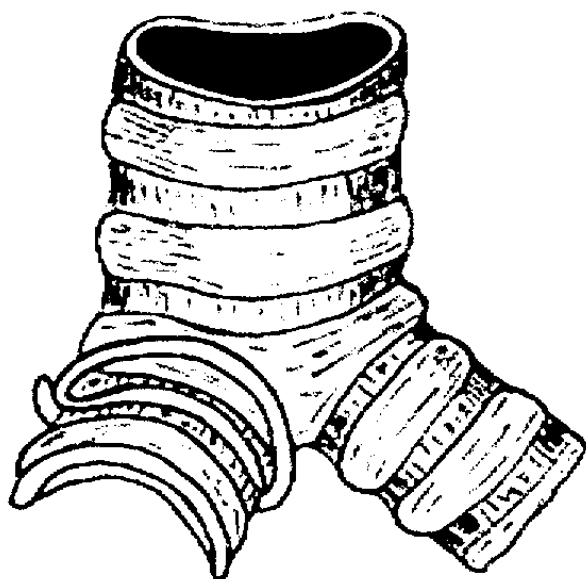


Рис. 2. Культи бронха после наложения конструкции.

Макро- и микроскопические исследования свидетельствовали о заживлении культи бронха в условиях компрессионного шва первичным натяжением с восстановлением в области дна типичного строения слизистой оболочки, характерной для воздухоносных путей (рис. 3а). Регенерация культи происходила за счет перибронхиальных тканей и подслизистого слоя. Дно культи было образовано плотной волокнистой соединительной тканью, располагающейся между браншами конструкции и образующей вокруг них соединительнотканную капсулу (рис. 3б). Отдел культи бронха дистальнее конструкции замещался соединительной тканью. Эпителизация дна культи бронха завершалась к 21–30-м суткам.

В Госпитальной хирургической клинике СибГМУ с 1999 года используется метод обработки культи долевого и главного бронхов сдавливанием извне имплантатами из TiNi. К настоящему времени выполнено 73 лоб- и билобэктомий, из них по поводу хронических неспецифических заболеваний легких – 27, по поводу рака легкого – 46, и 46 пневмонэктомий, из них 11 и 35 – по поводу хронических неспецифических заболеваний легких и рака легкого соответственно. Большинство операций выполнено в комбинированном и расширенном варианте. Ведение пред- и послеоперационного периода осуществляли, согласно современным положениям в торакальной хирургии. Техника операции отличалась от общепринятых методик этапом обработки культи бронха. В отличие от методики, применяемой на животных, для лучшей адаптации слизистой оболочки дистальной части культи главного бронха накладывали 3–4 амортизирующих узловых шва, и укрытие культи в большинстве случаев осуществлялось перикардальным жировым лоскутом. В раннем и отдаленном послеоперационном периоде ни у одного пациента не наблюдалось культевых осложнений. Кроме этого, у трех больных, страдающих хронической эмпиемой плевры, с бронхиальным свищом после пневмонэктомии осуществили трансстернальную трансдиафрагмальную окклюзию главного бронха доступом Перельмана – Абруццини. Свищ локализовался в 2 случаях справа и в 1 случае слева. После окклюзии главного бронха у всех пациентов удалось ликвидировать бронхоплевральное сообщение, выполнить санацию эмпиемы остаточной плевральной полости без торакопластики.

Для оценки эффективности разработанного способа хирургического лечения трахеопищеводных свищей неопухолевого генеза моделировали ТПС на

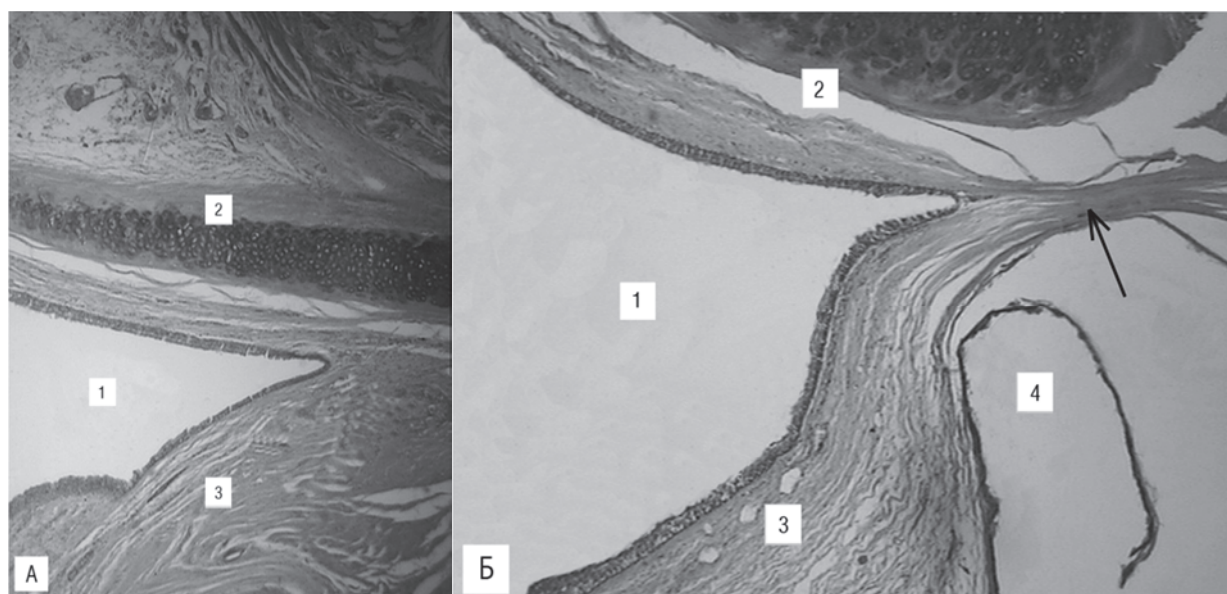


Рис. 3. Гистотопограммы культи главного бронха, обработанной компрессионной конструкцией, на 30 суток (А) и через 2 года (Б) после операции. Полное восстановление бронхиального эпителия в дне культи. Сращение мембранозной и хрящевой частей бронха (указано стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 80$: 1 – просвет культи бронха; 2 – хрящевая часть; 3 – мембранозная часть; 4 – локализация бранш конструкции.

уровне шейного отдела трахеи у экспериментальных животных (патент РФ № 2421161). Форма выбранной конструкции в виде «канцелярской скрепки» для моделирования ТПС позволяла формировать свищ заданного размера, а отсутствие зияющего отверстия созданного соустья придавала ему арефлюксные свойства, что предотвращало массивное поступление слюны и желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево и тем самым увеличивало выживаемость животных до этапа разобщения свища. Нами установлено, что наиболее оптимально для клипирования ТПС использовать компрессионное устройство со сближенными до взаимного касания линейными браншами в сочетании с предварительным укрытием U-образным жировым лоскутом на питающей ножке (рис. 4).

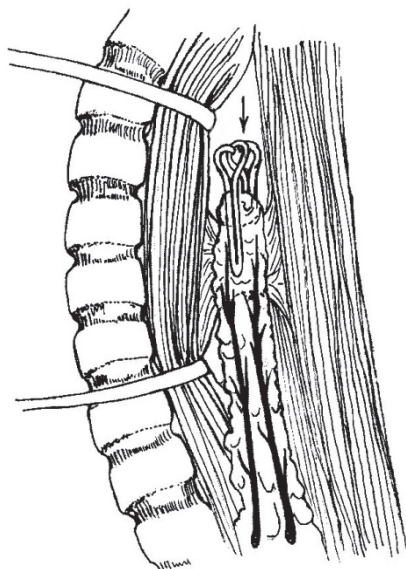


Рис. 4. Схема установки компрессионной клипсы (указана стрелкой) на уровне ТПС.

Морфологические исследования в различные сроки после операции показали, что в области разобщенного соустья наблюдалась невыраженная воспалительная реакция с преобладанием явлений

пролиферации над альтерацией и экссудацией, без признаков нагноения раны и тенденции к стенозированию пищевода в отдаленные сроки после операции. Типичная эпителиальная выстилка воздухоносных путей и пищевода восстанавливалась к 14-м суткам после операции. Жировой лоскут замещался соединительной тканью без образования грубого рубца.

Макро- и микроскопические исследования области оперативного вмешательства у животных после замещения различных анатомических структур грудной клетки свидетельствовали о формировании на замещенном участке схожего по структуре тканевого регенерата (рис. 5а). В прилежащих органах каких-либо существенных изменений, которые могли бы привести к нарушению работы органа, обнаружено не было. Фиксация имплантата к перикарду, мышечной части диафрагмы или мышцам грудной стенки происходила через плотный, но негрубый соединительнотканый регенерат с небольшим количеством клеточных элементов и характерной направленностью соединительнотканых пучков вдоль TiNi нитей, причем по свободному краю имплантата регенерат располагался в виде муфты (рис. 5б). По нашему мнению, это указывает на то, что интеграция тканевого имплантата на основе сверхэластичной TiNi нити в пострезекционных дефектах различных анатомических структур грудной клетки, таких, как перикард, диафрагма и грудная стенка, происходит во многом одинаково, по одним и тем же закономерностям. Кроме того, TiNi имплантат надежно армирует аутолоскуты, позволяет легко и просто моделировать любую необходимую форму в имплантационной области, устойчив к инфекции. Эластичные свойства сетчатого TiNi имплантата и дыхательной трубки сходны, поэтому при растяжении деформация образованного комплекса трахея-имплантат получается согласованной. Это снижает риск послеоперационных осложнений, повышает прочность соединения и обеспечивает анатомо-физиологическое восстановление данной области с минимальным ущербом для донорской

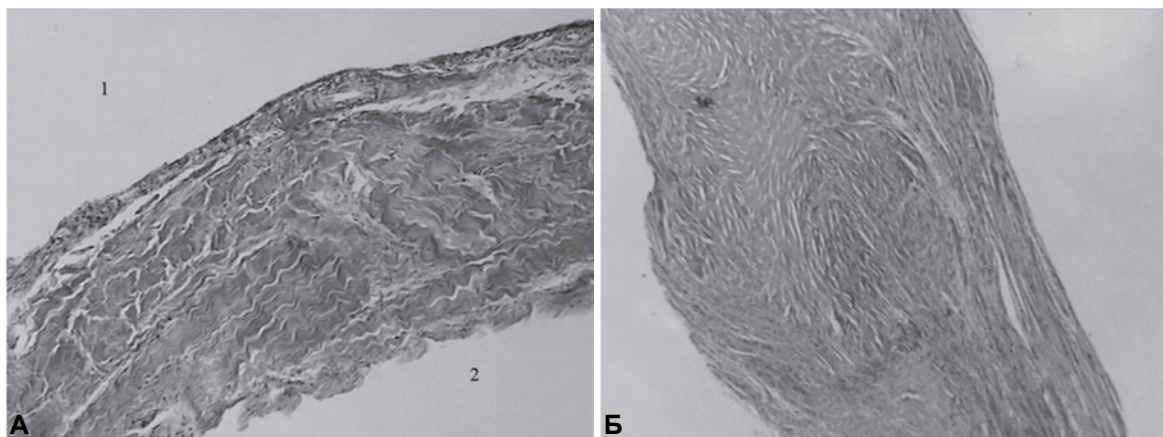


Рис. 5. Тканевой регенерат на поверхности имплантата через 3 месяца после операции: **А** – после пластики перикарда, слой коллагеновых волокон: **1** – полость перикарда, **2** – локализация имплантата; **Б** – после пластики диафрагмы. Окраска по Ван-Гизону, ув. $\times 80$.

зоны. Положительные результаты апробации на экспериментальных животных позволили нам применить способы замещения дефекта перикарда, диафрагмы, грудной стенки тканевым имплантатом на основе TiNi нити в клинике. У 14 больных с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого выполнили 13 пневмонэктомий и 1 нижнюю билобэктомию, из них дефект перикарда по оригинальной методике замещен у 11, диафрагмы – у 1, грудной стенки – у 2 больных. Послеоперационный период у всех пациентов протекал удовлетворительно. Интра- и послеоперационных осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, нами не выявлено.

После этапных реконструктивно-пластических операций у больных рубцовыми стенозами трахеи удалось устранить кожно-трахеальный свищ кожно-фасциальными аутолоскутами, армированными арокными имплантатами из TiNi и обеспечить достаточный просвет дыхательных путей.

Таким образом, анализ экспериментальной и клинической апробации оригинальных способов хирургических вмешательств в торакальной хирургии с использованием имплантатов на основе TiNi показывает, что они упрощают и стандартизируют основные этапы операций, являются высокоэффективными и обеспечивают анатомо-физиологическое восстановление оперированной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. и др. Хирургия грудной стенки: рук-во. – М.: Издательский дом Видар-М, 2005. – 312 с.
2. Гостищев В.К. Инфекции в торакальной хирургии. – М., 2004. – 584 с.
3. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого // Consilium Medicum. – 2003. – № 10. – С. 581–590.
4. Зиганшин Р.В., Гюнтер В.Э., Гиберт Б.К. и др. Новая технология создания компрессионного анастомоза в желудочно-кишечной хирургии

сверхэластичными имплантатами с памятью формы. – Томск, 2000. – 174 с.

5. Зенгер В.Г., Наседкин Н.А., Паршин В.Д. Хирургия повреждений гортани и трахеи. – М.: Издательство Медкнига. – 2007. – 364 с.

6. Топольницкий Е.Б., Дамбаев Г.Ц. Сравнительная оценка различных способов закрытия культи бронха после пневмонэктомии (экспериментальное исследование) // Хирургия. – 2009. – № 11. – С. 48–52.

7. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. – 600 с.

8. Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого / под ред. Л.Н. Бисенкова. СПб.: ДЕАН, 2006. – 432 с.

9. Algar F.J., Alvarez A., Aranda J.L. et al. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 1662–1667.

10. Cerfolio R.J. The incidence, ethiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula // Semin. Thorac. Cardiothorac. Surg. – 2001. – Vol. 13, N 1. – P. 3–7.

11. Deschamps C., Bernard A., Nichols III F.C. et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 72. – P. 243–248.

12. Fiala P., Cernohorsky S., Cermak J. et al. Tracheal stenosis complicated with combined tracheo-esophageal fistula // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2004. – Vol. 25. – P. 127–130.

13. Grillo H.C. Surgery of the trachea and bronchi. – London, 2004. – 872 p.

14. Macchiarini P., Verhoye J.-P., Chapelier A. et al. Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 119. – P. 268–276.

15. Ucveta A., Gursoy S., Sirzai S. et al. Bronchial closure methods and risks for bronchopleural fistula in pulmonary resections: how a surgeon may choose the optimum method? // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2011 – Vol. 12. – P. 558–562

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (3822) 41-75-70)

Топольницкий Евгений Богданович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96; тел.: 8 (3822) 64-61-93; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru)

Шефер Николай Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (e-mail: schefer@sibmail.com)

Гюнтер Виктор Эдуардович – доктор технических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы (634034, г. Томск, ул. 19-й Гвардейской дивизии, 17; тел.: 8 (3822) 41-34-42; e-mail: guntsme@elefot.tsu.ru)

Фомина Татьяна Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3)

А.М. Дыгай¹, М.Ю. Котловский², Д.А. Кириченко², И.Ю. Якимович³, Д.С. Терешина²,
Ю.В. Котловский², В.Н. Титов⁴

ВЛИЯНИЕ СИМВАСТАТИНА НА СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (Томск)

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (Красноярск)

³ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

⁴ ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва)

Обследовано 23 женщины, больных хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС), до и после двух месяцев приема симвастатина в дозах 40 и 80 мг/сутки. Независимо от дозировки отмечено снижение общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА), что указывало на усиление клетками апоВ-100 рецепторного эндоцитоза ХС-ЛПНП со всеми переносимыми ими жирными кислотами (ЖК), в различных формах эфиров. Методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии исследован спектр ЖК в фосфолипидах (ФЛ) мембран эритроцитов, где выявлено перераспределение ЖК после лечения разными дозировками: снижение индекса ненасыщенности (ИН) мембран эритроцитов, что свидетельствует о нарушении физико-химических и функциональных свойств мембраны клеток. Уменьшалось содержание ЖК-субстратов мембран и субстратов витамина Е, субстратов триглицеролов (ТГЛ), наблюдался рост ЖК-энергетических субстратов клетки. Вероятно, способность статинов активировать ферменты-десатуразы сказывалась на увеличении длинноцепочечных ω -9 ЖК. При этом уменьшение олеиновой ω -9 ЖК влияло на снижение ТГЛ. Лечение в дозировке 80 мг/сутки у женщин приводило к повышению соотношения ω -3/ ω -6 ЖК и к снижению дигомо- γ -линоленовой ЖК, что указывало на формирование более благоприятных условий нормализации функции клетки *in vivo*, по сравнению с дозировкой 40 мг/сутки. При данных условиях наблюдалось уменьшение пальмитиновой ЖК и, соответственно этому, снижение активности развития атероматоза.

Ключевые слова: статины, жирные кислоты, липидный спектр, ишемическая болезнь сердца

EFFECT OF SIMVASTATIN ON FATTY ACIDS COMPOSITION OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN WOMEN WITH CHRONIC FORM OF CORONARY HEART DISEASE

А.М. Dygai¹, М.Ю. Kotlovskiy², D.A. Kirichenko², I.Yu. Yakimovitch³, D.S. Tereshina²,
Yu.V. Kotlovskiy², V.N. Titov⁴

¹ Scientific Research Institute of Pharmacology, Tomsk

² Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk

³ Siberian State Medical University, Tomsk

⁴ The Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

23 women with a chronic form of coronary heart disease (CHD) were examined before and after two months of taking simvastatin at doses of 40 and 80 mg/day. Regardless of the dosage the reduction in total cholesterol (TC) level, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherogenic index (AI) was found that pointed at the strengthening of receptor-mediated endocytosis in LDL-C cells with all portable fatty acids (FA) in them by apoB-100 cells, in various forms of esters. The spectrum of FA in the erythrocyte membrane phospholipids (FL) was researched by gas-liquid chromatography-mass spectrometry. Redistribution of FA was revealed after treatment with different doses: reduction of the unsaturation index (UI) of the membranes erythrocytes indicated a violation of physical, chemical and functional properties of cell membranes. The content of the FA-membrane substrates and substrates of vitamin E, triglycerol substrates (TGL) decreased and FA-energy substrates cells increased. Probably, the ability of statins to activate the desaturase enzymes had an effect of the increasing of long-chain ω -9 FA content. In this case the reduction of oleic ω -9 FA influenced the reduction of TGL. Unlike doses of 40 mg/day treatment at a dosage of 80 mg/day in women resulted the increase of relation ω -3/ ω -6 LC and the decrease of dihomogamma-linolenic LCD. It indicated the formation of favorable conditions of the normalization of cell function *in vivo*. Under these conditions the level of palmitic FA and, correspondingly, the activity of atheromatosis decreased.

Key words: statins, fatty acids, lipid spectrum, coronary heart disease

Клиническое применение гиполипидемических препаратов снижает риск развития атероматоза и атеротромбоза коронарных артерий, частоту и выраженность острого коронарного синдрома. Общеизвестно, что препараты группы статинов являются ингибиторами ключевого фермента синтеза спирта холестерина (ХС) – β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА редуктазы [3]. При этом действие статинов дозозависимо [13]. Они достоверно понижают в плазме крови

содержание ОХ, ХС-ЛПНП, уровень ТГЛ – эфиров ЖК. Это может происходить только по причине усиления статином рецепторного поглощения клетками ХС-ЛПНП или ХС-ЛП очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Клетки поглощают их раздельно путем апоВ-100 эндоцитоза ХС-ЛПНП и апоЕ/В-100 рецепторного поглощения ХС-ЛПОНП. Как бы выраженность статинов ни понижали уровень спиртов (ХС и глицерина, ТГ), концентрацию ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП в сыворотке

крови, окончательно действие препаратов при атеросклерозе реализовано в клетках при синтезе биологически активных эйкозаноидов и реализации биологической функции адаптации. Для этого на аутокринном уровне каждая из клеток синтезирует ХС самостоятельно.

Достоверным способом оценки метаболизма ЖК *in vivo* является определение содержания их в ФЛ мембран эритроцитов. Эти клетки не синтезируют ЖК, и содержание их в мембране ФЛ в полной мере определено: а) поступлением с пищей; б) синтезом в печени эндогенных ЖК из углеводов при действии инсулина; в) катаболизмом в пероксисомах (окисление, сатурация и десатурация) гепатоцитов очень длинноцепочечных, принятых с пищей ненасыщенных ЖК (ННЖК) [10, 15]. Этот метод выполним и отражает алиментарное благополучие и биологическую доступность для клеток ННЖК и эссенциальных полиеновых ЖК (ЭС ПНЖК). В последнее время показано, что статины, кроме ингибирования синтеза ХС, способны влиять на образование арахидоновой (C20:4) ω -6 ЖК из очень длинноцепочечных ННЖК [12]. Это изменяет содержание в плазме крови, моноцитах и гепатоцитах ω -6 ЭС ПНЖК; они становятся физиологичным субстратом для синтеза филогенетически ранних, биологически активных гуморальных медиаторов – эйкозаноидов [1].

Цель работы: проследить изменения в спектре ЖК эритроцитов при лечении симвастатином (дозы – 40 и 80 мг/сутки) у женщин с хронической формой ишемической болезни сердца (ИБС).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании мы отталкивались от гендерных особенностей влияния холестеринпонижающей терапии, поскольку существуют работы, где показано, что у женщин профилактический эффект от применения статинов выражен в большей степени, чем у мужчин [16]. До и после приема симвастина обследовано 23 женщины с хронической формой ИБС, средний возраст – $56,2 \pm 6,3$ года. Критерии исключения: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, перенесенные менее чем за 6 месяцев до обследования, стенокардия напряжения III–IV функциональных классов, выраженные нарушения функции печени, почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения, злоупотребление алкоголем, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании. В зависимости от дозы препарата, пациенты разделены на группы. Первая группа (14 пациенток) получала «Симвагексал» (симвастатин) в дозе 40 мг/сутки. Вторую группу составили 9 женщин с ИБС, которые получали данный препарат в дозе 80 мг/сутки. Длительность лечения – 2 месяца.

Спектр липидов в сыворотке крови, включая определение концентрации спирта ОХ, ТГ, ХС-ЛП высокой плотности (ХС-ЛПВП) в плазме крови, определен спектрофотометрическим способом на биохимической анализаторе модели «Star Fax 1904+» (США). Содержание ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Для расчета коэффициента

атерогенности (КА) применили широко используемую формулу [2]. Состав ЖК мембран эритроцитов определили методом газожидкостной хромато-масс-спектрометрии. Метилирование ЖК проводили в гомогенатах эритроцитов без экстракции. Образованные эфиры ЖК очищали методом тонкослойной хроматографии на пластинах силикагеля толщиной 250 мкм, с диаметром гранул 25 мкм и размерами пор 60 Å (Fluka, США). Разделение ЖК проводили на капиллярной колонке «Omega wax 250» длиной 30 м, диаметром 0,25 мм (США). Идентификацию ЖК осуществили на хромато-масс-спектрометре (Agilent Technologies, США) на основании времен удерживания (Rf) стандартных образцов ЖК (внутреннего стандарта) и «библиотеки» масс-спектрометрических параметров. Содержание индивидуальных ЖК выражали в % от суммы ЖК в ФЛ эритроцитов.

Рассмотрение мононенасыщенных (МЖК), ненасыщенных (ННЖК) и эссенциальных полиненасыщенных (ЭС ПНЖК) проводили отдельно, в зависимости от семейства ЖК, к которым они отнесены: ω -7 C16:1 пальмитолеиновая МЖК; ω -9 C18:1 эндогенная олеиновая МЖК, ω -9 C20:1 эйкозеновая МЖК и ω -9 C22:1 эруковая МЖК. К незаменимым семействам ЖК относились: ω -6 C18:2 линолевая ЖК; ω -6 C20:3 дигомо- γ -линоленовая ЖК; ω -6 C20:4 арахидоновая (Арахидон) ПНЖК; ω -3 C20:5 эйкозапентаеновая (Эйкоза) ПНЖК; ω -3 C22:6 докозагексаеновая (Докоза) ПНЖК. В качестве интегрального показателя, указывающего на перераспределение ЖК в составе липидов, использовали индекс ненасыщенности (ИН) – отношение содержания ННЖК к содержанию насыщенных ЖК (НЖК), умноженное на 100. В качестве оценки биологической доступности и биологической ценности потребляемых пищевых жиров по составу ЖК использовали коэффициент эффективности метаболизма (КЭМ) ЭС ПНЖК как отношение ω -6 Арахидон к ω -3 Эйкоза + Докоза.

Содержание ЖК, этерифицированных со спиртом глицерином в составе ТГ, рассчитывали как сумму пальмитиновой (Пальм) (C16:0) НЖК, олеиновой (C18:1) ω -9 МЖК, линолевой (C18:2) ω -6 ННЖК и α -линоленовой (C18:3) ω -3 ННЖК. В качестве субстратов для построения мембран клеток (эритроцитов) использовали процентное содержание ННЖК с двумя и более двойными связями ($-C=C-$) (ДС) к общему содержанию ЖК; энергетическим субстратом для выработки клетками АТФ являлась сумма ННЖК и МЖК. Анализ данных провели при использовании пакета статистических прикладных программ SPSS 13.0 for Windows с проверкой распределения по критериям Колмогорова – Смирнова. Достоверность различий для парных выборок определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У женщин после приема препарата (в обеих дозах) в сыворотке крови происходило достоверное снижение содержания ОХ, ХС-ЛПНП и, соответственно этому, достоверное уменьшение интегрального показателя – КА (табл. 1). Данные изменения являются

Таблица 1

Липиды в крови женщин с ИБС до и после приема симvastатина ($M \pm m$)

Липиды сыворотки крови	Содержание липидов (мм/л)			
	в дозе 40 мг ($n = 14$)		в дозе 80 мг ($n = 9$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТГ	$2,18 \pm 0,37$	$1,72 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,20$	$1,61 \pm 0,18$
ХС	$6,21 \pm 0,37$	$4,21 \pm 0,20^{***}$	$5,76 \pm 0,54$	$4,20 \pm 0,34^{**}$
ХС-ЛПВП	$1,44 \pm 0,08$	$1,51 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,13$	$1,23 \pm 0,09$
ХС- ЛПНП	$3,78 \pm 0,35$	$1,92 \pm 0,15^{***}$	$3,53 \pm 0,48$	$2,23 \pm 0,28^{**}$
ХС-ЛПОНП	$0,99 \pm 0,17$	$0,78 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,09$	$0,73 \pm 0,08$
КА	$5,21 \pm 0,37$	$3,21 \pm 0,20^{***}$	$4,76 \pm 0,55$	$3,20 \pm 0,34^{**}$

Примечание (здесь и далее): М – среднее значение; m – ошибка среднего; уровень значимости различий между группами *** – $p \leq 0,001$; ** – $p \leq 0,01$; * – $p \leq 0,05$; n – количество наблюдений.

Таблица 2

Содержание ННЖК и ЭС ПНЖК в эритроцитах женщин с хронической формой ИБС при приеме simvastatina ($M \pm m$)

Название и формула ЖК		Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
		в дозе 40 мг ($n = 14$)		в дозе 80 мг ($n = 9$)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ω-3	Эйкоза C20:5 ПНЖК	$0,75 \pm 0,12$	$0,57 \pm 0,12^*$	$0,82 \pm 0,11$	$0,79 \pm 0,08$
	Доказа C22:6 ПНЖК	$6,29 \pm 0,35$	$6,16 \pm 0,39$	$6,46 \pm 0,27$	$7,76 \pm 0,53$
Сумма ω-3 ЖК		$7,05 \pm 0,44$	$6,75 \pm 0,42$	$7,29 \pm 0,34$	$8,59 \pm 0,51$
ω-6	Линолевая C18:2 ПНЖК	$9,84 \pm 0,34$	$7,97 \pm 0,33^{***}$	$10,01 \pm 0,57$	$7,34 \pm 0,34^{***}$
	Дигомо-γ-линолевая C20:2 ПНЖК	$0,31 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,02$	$0,48 \pm 0,16$
	Дигомо-γ-линоленовая C20:3 ПНЖК	$1,38 \pm 0,09$	$1,33 \pm 0,11$	$1,53 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,13^*$
	Арахис C20:4 ПНЖК	$16,35 \pm 0,58$	$14,35 \pm 0,59^*$	$15,51 \pm 0,37$	$13,57 \pm 0,36^{**}$
Сумма ω-6 ЖК		$27,96 \pm 0,50$	$24,08 \pm 0,74^{***}$	$27,31 \pm 0,74$	$22,72 \pm 0,55^{***}$
Отношение ω-3/ω-6		$25,27 \pm 1,58$	$28,69 \pm 2,52$	$27,01 \pm 1,72$	$37,95 \pm 2,37^{***}$
ω-6 Арахис / ω-3 Доказа		$2,68 \pm 0,14$	$2,47 \pm 0,18$	$2,44 \pm 0,16$	$1,81 \pm 0,13^{**}$
ω-6 C20:3 + ω-3 Эйкоза / ω-3 Доказа		$1,50 \pm 0,09$	$1,43 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,10$	$1,44 \pm 0,13^*$
ω-6 Арахис / ω-3 Эйкоза		$29,48 \pm 7,11$	$36,69 \pm 7,11$	$21,48 \pm 2,76$	$19,47 \pm 3,57$
КЭМ		$1,52 \pm 0,08$	$1,46 \pm 0,10$	$1,40 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,06^{**}$
ω-7	Пальмитолеиновая C16:1	$0,06 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01^{**}$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$
	Вакценовая C18:1	$1,00 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,08$	$0,99 \pm 0,11$	$1,02 \pm 0,13$
Сумма ω-7 ЖК		$1,09 \pm 0,09$	$1,12 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,12$	$1,11 \pm 0,15$
ω-9	Олеиновая C18:1	$10,95 \pm 0,33$	$9,96 \pm 0,25^{***}$	$11,87 \pm 0,36$	$10,07 \pm 0,51^{**}$
	Эйкозаеновая C20:1	$0,19 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,01^*$	$0,16 \pm 0,01$	$0,28 \pm 0,04^{**}$
	Эруковая C22:1	$0,008 \pm 0,007$	$0,13 \pm 0,02^{***}$	$0,02 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,03^{***}$
	Селаховая C24:1	$5,18 \pm 0,27$	$6,62 \pm 0,61^*$	$4,79 \pm 0,27$	$6,63 \pm 1,30$
Сумма ω-9 ЖК		$16,33 \pm 0,33$	$16,84 \pm 0,55$	$17,01 \pm 0,40$	$17,13 \pm 0,94$
Σ МЖК		$17,43 \pm 0,35$	$18,09 \pm 0,59$	$17,43 \pm 0,35$	$18,09 \pm 0,59$
Σ ННЖК		$55,80 \pm 0,94$	$51,05 \pm 1,00^{**}$	$55,95 \pm 0,65$	$52,28 \pm 0,91^{***}$

свидетельством эффективного гиполипидемического действия simvastatina.

Лечение simvastатином в дозировке 40 мг/сутки приводило к небольшому снижению концентрации ω-3 Эйкозы (C20:5) ПНЖК в эритроцитах, что не влияло на общий уровень ω-3 ЖК. При дозировке 80 мг/сутки как

содержание отдельных ω-3 ЖК в аминофосфолипидах эритроцитов, так и суммарный состав данного семейства у женщин не изменялись. Однако необходимо отметить, что содержание ω-3 Докозы (C22:6) ПНЖК в ФЛ мембран до и после лечения почти на порядок выше, чем ω-3 Эйкозы (C20:5) ПНЖК (табл. 2).

Снижение уровня ω -6 дигомо- γ -линоленовой (C20:3) ЖК при 80 мг/сутки и уменьшение уровня ω -6 линолевой (C18:2) ЖК и ω -6 Арахидной (C20:4) ЖК при обеих дозировках препарата отразилось на суммарном уровне ω -6 ЖК, степень понижения которого составила ≈ 10 –15 %.

Прием симвастатина в дозе 80 мг/сутки достоверно увеличил отношение суммы ω -3 ЖК к сумме ω -6 ЖК. Снижение отношения Арахидной/Докоза ПНЖК происходит, главным образом, за счет уменьшения в ФЛ мембран эритроцитов содержания Арахидной (C20:4) ЭС ПНЖК – предшественника эйкозаноидов с провоспалительным эффектом, без выраженного увеличения доли ω -3 Эйкозы (C20:5) и Докозы (C22:6) ЖК [11]. У данной группы исследуемых лиц отмечено уменьшение соотношения ω -6 C20:3 + ω -3 Эйкоза / ω -3 Докоза в результате снижения содержания ω -6 C20:3 ЖК – предшественника эйкозаноидов 1-й серии, которые, с позиций общей биологии, действуют афизиологично. Изменение содержания ω -6 ЭС ПНЖК при увеличении дозы препарата сказалось на снижении коэффициента эффективности метаболизма (КЭМ), по сравнению с данными до лечения, что свидетельствовало о неполном обеспечении синтеза ПНЖК – структурных компонентов клеточных мембран. В целом просматривается способность статинов несколько понижать в ФЛ мембраны эритроцитов содержание ω -6 ЖК при тенденции к увеличению ω -3 ЭС ПНЖК, которая более выражено проявляется при дозировке симвастатина 80 мг/сутки.

Трудно ожидать, что лечение симвастатином оказывает выраженное влияние на содержание МНЖК семейства ω -7, таких, как пальмитолеиновая (C16:1) ЖК и транс-вакценовая (C18:1) МЖК [20], которые синтезируют бактерии толстого кишечника и которые, также бактериального происхождения, содержатся в пище, в частности, в говядине. Данные ЖК не имеют биологической или диагностической цен-

ности, однако в определенной мере повышение ω -7 МЖК может отражать нежелательное преобладание говядины, в которой содержание пальмитолеиновой может достигать 7–8 %, среди пищи животного происхождения.

Достоверное повышение содержания ω -9 эйкозеновой (C20:1) МЖК, ω -9 эруковой (C22:1) МЖК при обеих дозах препарата и ω -9 селеновой (C24:1) МЖК при 40 мг/сутки в обеих группах сопровождалось сниженным уровнем эндогенной ω -9 олеиновой (C18:1) МЖК. В связи с этим суммарное содержание ω -9 ЖК в ФЛ не изменилось.

Таким образом, у женщин в дозировках симвастатина 40 и 80 мг/сутки наблюдалось понижение суммарных уровней ω -6 ЖК, отразившееся на уменьшении общего показателя НЖК.

У женщин при лечении симвастатином, независимо от дозировки, наблюдалось повышение арахидиновой (C20:0), бегеновой (C22:0) и лигноцериновой (C24:0) ЖК (табл. 3).

При дозировке 80 мг/сутки происходило увеличение маргариновой (C17:0), трикозановой (C23:0) и гексакозановой (C26:0) ЖК и снижение пальмитиновой (C16:0) ЖК. Независимо от дозы препарата увеличение значительного количества отдельных НасЖК приводило к росту суммарного уровня НасЖК. В связи с этим при пониженной сумме НЖК индекс ненасыщенности снижался.

Независимо от дозировки препарата у пациентов происходило снижение ЖК-субстратов витамина F и ЖК-субстратов мембран эритроцитов за счет уменьшения ω -6 ЖК (табл. 4).

В результате снижения олеиновой (C18:1) и линолевой (C18:2) ЖК при обеих дозировках симвастатина и пальмитиновой (C16:0) ЖК при 80 мг/сутки уменьшалось содержание ЖК в составе ТГЛ. Состав ЖК, обеспечивающий энергетические потребности клеток, увеличивался после лечения препаратом независимо от дозировки.

Таблица 3

Содержание НЖК в эритроцитах женщин с ИБС при приеме статинов (М $\pm$ m)

Систематическое название, формула	Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
	в дозе 40 мг (n = 14)		в дозе 80 мг (n = 9)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Миристиновая C14:0	0,04 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,01
Пентадекановая C15:0	0,03 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,01
Пальмитиновая C16:0	14,08 $\pm$ 0,76	12,43 $\pm$ 0,77	15,62 $\pm$ 0,29	11,77 $\pm$ 1,09*
Маргариновая C17:0	0,24 $\pm$ 0,03	0,27 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,03**
Стеариновая C18:0	20,74 $\pm$ 0,68	21,33 $\pm$ 0,75	21,00 $\pm$ 0,41	20,14 $\pm$ 0,97
Арахидиновая C20:0	0,31 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,05**	0,22 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,05**
Бегеновая C22:0	1,82 $\pm$ 0,14	2,49 $\pm$ 0,17***	1,59 $\pm$ 0,11	2,49 $\pm$ 0,21**
Трикозановая C23:0	0,46 $\pm$ 0,06	0,73 $\pm$ 0,15	0,24 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,11*
Лигноцериновая C24:0	6,59 $\pm$ 0,53	9,83 $\pm$ 0,82***	5,59 $\pm$ 0,43	10,52 $\pm$ 1,11**
Гексакозановая C26:0	0,70 $\pm$ 0,12	0,82 $\pm$ 0,10	0,39 $\pm$ 0,09	1,09 $\pm$ 0,22*
Сумма НЖК	45,19 $\pm$ 0,90	48,95 $\pm$ 1,01*	45,03 $\pm$ 0,64	48,07 $\pm$ 0,94**

Таблица 4

Содержание ЖК-субстратов мембран, витамина F, субстратов энергии и ТГЛ в эритроцитах женщин с ИБС при приеме статина ($M \pm m$)

Систематическое название, формула	Содержание ЖК в ФЛ эритроцитов, %			
	в дозе 40 мг (n = 14)		в дозе 80 мг (n = 9)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Субстраты мембран эритроцитов	38,00 ± 0,86	32,96 ± 0,76**	37,50 ± 0,63	33,70 ± 0,78*
Субстраты витамина F	33,24 ± 0,66	29,06 ± 0,71**	32,82 ± 0,59	29,49 ± 0,75*
Субстраты ТГЛ	34,88 ± 1,27	30,37 ± 1,12**	37,69 ± 0,73	29,18 ± 1,77**
Субстраты энергии	62,00 ± 0,86	67,04 ± 0,76**	62,50 ± 0,63	66,30 ± 0,78*

Проведенное исследование показало, что при выраженном гипополипидемическом действии симвастина в такой ткани, как кровь, наблюдалось перераспределение жирнокислотного состава эритроцитов, которое отразилось на более высоком содержании НасЖК и низком уровне НЖК. В то же время статины достоверно понижали содержание НЖК в интима артерий эластического и смешанного типов [8]. Одновременно статины оказывали влияние и на содержание ЖК в составе ЛП плазмы крови [4, 6].

Эксперименты *in vitro* показали, что статины ингибируют синтез ХС, главным образом, в гепатоцитах [14]. Выраженное понижение содержания в крови ХС-ЛПНП после приема симвастина в обеих дозировках указывает на усиление клетками апоВ-100 рецепторного эндоцитоза ХС-ЛПНП со всеми переносимыми ими как ЖК в форме эфиров со спиртом глицерином (ТГ), так и в форме этерифицированных спиртом холестерином ЭС ПНЖК.

Мембрана эритроцитов не содержит рецепторов для ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, а также рецепторов к инсулину, поэтому изменения содержания ЖК в ФЛ эритроцитов – это результат пассивного поглощения ЖК по градиенту концентрации межклеточная среда ↔ мембрана эритроцитов. При этом быстрыми и выраженными изменения ЖК в ФЛ эритроцитов быть не могут. Однако снижение ω -6 линолевой (C18:2) ЖК – основного субстрата для построения мембран клеток и синтеза эйкозаноидов, возможно, является следствием снижения содержания переносчиков ХС-ЛПНП в кровотоке. Кроме того, уменьшение относительного содержания ω -6 ЭС ПНЖК и тенденция снижения дигомо- γ -линоленовой (C20:3) ω -6 ННЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки может увеличить содержание аминофосфолипидов, улучшить физиологические параметры и функцию клеточной мембраны [17]. И если содержание ω -6 C20:3 ННЖК и C20:4 ЖК не увеличено, а уровень ω -3 ПНЖК остался неизменным, следовательно, клетки содержат достаточное количество предшественников для синтеза эйкозаноидов серии 2 или даже серии 3, из которых простагландин-3 являются активными вазодилаторами, тромбоксаны-3 активно ингибируют взаимодействие клеток (агрегацию тромбоцитов), лейкотриены-3 выраженно активируют синдром компенсаторной противовоспалительной защиты [7].

Кроме того, все статины, ингибируя синтез спирта ХС в печени и изменяя активность биохимических превращений ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП в крови при переносе, а также поглощение клетками ННЖК и ЭС ПНЖК, формируют условия нормализации функции клетки *in vivo*. Полученные данные указывают на повышение соотношения ω -3 ЖК к ω -6 ЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки, что говорит об относительном повышении ω -3 ЖК и является благоприятным в отношении течения заболевания [19].

Лечение симвастином в дозе 80 мг/сутки приводило к снижению в ФЛ уровня пальмитиновой (C16:0) ЖК – эндогенного предшественника олеиновой (C18:1) ω -9 ЖК, понижение которой наблюдали при обеих дозах препарата. Возможно, содержание ω -9 C18:1 МЖК компенсировало увеличение уровня гондоиновой (C20:1), эруковой (C22:1) ЖК при обеих дозах и селажовой (C24:1) ω -9 МЖК при дозе препарата 40 мг/сутки. С другой стороны, снижение ω -9 C18:1 ЖК и увеличение длинноцепочечных ω -9 ЖК, вероятно, объясняется способностью статинов активировать ферменты-десатуразы, усиливая образование Арахидной ЖК при метаболизме очень длинноцепочечных ННЖК [12]. Возможно также снижение синтеза эндогенной олеиновой МЖК за счет уменьшения субстрата – содержания пальмитиновой (C16:0) НЖК в гепатоцитах. Уменьшение содержания в клетках данной ЖК при дозировке симвастина 80 мг/сутки также является позитивным действием статинов, поскольку, наряду со снижением олеиновой ω -9 и линолевой ω -6 ЖК независимо от дозы препарата, это приводило к уменьшению этерификации ЖК в функционально нежелательные пальмитиновые ТГЛ. Напомним, что пальмитиновая, стеариновая НЖК и олеиновая МЖК являются основными ЖК, которые переносят к клеткам ХС-ЛПОНП – это субстраты для наработки клетками энергии при окислении ЖК в митохондриях.

Независимо от дозы препарата в мембранах эритроцитов после проведенного лечения выявлено понижение количества НЖК. Интегральный показатель – индекс ненасыщенности – является тестом изменения физико-химических свойств мембраны эритроцита, их микровязкости и жидкости. Кроме того, увеличение этерификации НасЖК в ФЛ делает структуру мембраны более ригидной, нарушая функциональную активность всех интегральных протеинов мембраны [9].

Снижение в сыворотке крови концентрации ТГ, ХС-ЛПНП дает основание утверждать, что статины усиливают поглощение всеми клетками ХС-ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза и поглощение ХС-ЛПОНП при апоЕ/В-100 рецепторном поглощении инсулин-зависимыми клетками. При ингибировании синтеза специфичного пула спирта ХС в гепатоцитах:

а) статины изменяют физико-химические параметры синтезируемых гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, стеариновых, линолевых и линоленовых ХС-ЛПОНП [5];

б) в первых трех ХС-ЛПОНП статины активируют гидролиз ТГ, формирование апоЕ/В-100 лиганда и поглощение их клетками путем апоЕ/В-100 эндоцитоза;

в) активируя гидролиз линолевых и линоленовых ТГ в составе ХС-ЛПОНП, статины во время перехода ЭС ПНЖК, этерифицированных спиртом ХС, из ХС-ЛПВП в ХС-ЛПОНП, способствуют формированию апоВ-100 лиганда и быстрому поглощению всеми клетками ХС-ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза [18];

г) пропорционально уменьшению содержания ХС-ЛПНП клетки увеличивают поглощение ННЖК и ЭС ПНЖК, которые ХС-ЛПНП переносят и активируют синтез физиологичных эйкозаноидов серии 2 или 3, уменьшая выраженность всех клинических симптомов (проявлений) атеросклероза – дефицита в клетках ЭС ПНЖК;

д) увеличивая поглощение клетками ХС-ЛПНП, статины уменьшают количество ХС-ЛПНП, которые не сформировали апоВ-100 лиганд, которые не могут рецепторно поглотить клетки и которые становятся в крови «биологическим мусором»;

ж) все ХС-ЛПНП – «биологический мусор» клетки эндотелия – путем биологической реакции транцитоза выводятся в интиму артерий эластического и смешанного типа, в локальный пул сбора и утилизации «биологического мусора» из локального пула внутрисосудистой среды;

з) в процессе неполной утилизации макрофагами ЭС ПНЖК в форме эфиров со спиртом ХС происходит формирование атероматозных масс. Все большее число фармакологов и клиницистов приближаются к пониманию того, что статины реально ускоряют поглощение клетками ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП и нормализуют биодоступность для всех клеток ЭС ПНЖК [5]. Последние же и проявляют свойственное им позитивное действие как на все симптомы синдрома атеросклероза, так и на формирование атероматоза, в частности, коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галявич А.С., Салахова Л.Р. Аторвастатин и концентрация жирных кислот в крови у больных ИБС // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 18–22.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
3. Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии // Кардиология. – 2009. – № 49 (1). – С. 76–83.

4. Новицкий В.В., Карпов Р.С., Клименко С.В., Салмина А.Б. и др. Роль жирных кислот плазмы крови в патогенезе стабильной стенокардии // Бюл. сибирской мед. – 2007. – № 4. – С. 41–45.

6. Титов В.Н. Статины, холестерин, жирные кислоты и диабет // Научный диалог. – 2013. – № 3 (15). – С. 148–183.

5. Титов В.Н. Ариповский А.В., Каба С.И., Колесник П.О. и др. Индивидуальные жирные кислоты в плазме крови, эритроцитах и липопротеинах. Сравнение результатов больных ишемической болезнью сердца и добровольцев // Клин. лаб. диагност. – 2012. – № 7. – С. 3–8.

7. Эндакова Э.А. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 290 с.

8. Bocan T.M., Krause B.R., Rosenbury W.S. The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157, № 1. – P. 97–105.

9. De Vries J.E., Vork M.M., Roemen T.H., de Jong Y.F. et al. Saturated but not mono-unsaturated fatty acids induce apoptotic cell death in neonatal rat ventricular myocytes // J. Lipid. Res. – 1997. – Vol. 38. – P. 1384–1394.

10. Jula A., Marniemi J., Rönnemaa T. et al. Effects of diet and simvastatin on fatty acid composition in hypercholesterolemic men // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – С. 1952–1959.

11. Kawabata T., Hirota S., Hirayama T. Associations between dietary n-6 and n-3 fatty acids and arachidonic acid compositions in plasma and erythrocytes in young and elderly Japanese volunteers // Lipid. Health. Dis. – 2011. – N 13. – P. 10–138.

12. Levine L. Statins stimulate arachidonic acid release and prostaglandin I₂ production in rat liver cells // Lipids Health Dis. – 2003. – N 2. – P. 1–10.

13. Murphy S.A., Cannon C.P., Wiviott S.D. et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (apatient-levelanalysis of the Aggrasta to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 trials) // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100 (7). – P. 1047–1051.

14. Parker R.A., Clark R.W., Sit S.Y. Selective inhibition of cholesterol synthesis in liver versus extrahepatic tissues by HMG-CoA reductase inhibitors // J. Lipid. Res. – 1990. – Vol. 31 (7). – P. 1271–1282.

15. Risé P., Colombo C., Galli C. et al. Effects of simvastatin on the metabolism of polyunsaturated fatty acids and on glycerolipid, cholesterol, and de novo lipid synthesis in THP-1 cells // J. Lipid Research. – 1997. – July, Vol. 38. – P. 1299–1307.

16. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

17. Uydu H.A., Yildirmis S., Orem C.J. The effects of atorvastatin therapy on rheological characteristics of erythrocyte membrane, serum lipid profile and oxidative status in patients with dyslipidemia // Membr. Biol. – 2012. – Vol. 245 (11). – P. 697–705.

18. Van Fossen B.T. et al. Statin users without an apoE-4 allele have increased insulin resistance // J. Alzheimer's Disease. – 2010. – Vol. 19 (4). – P. 1149–1153.

19. Zhang B., Wang P., Zhou Q. The relationships between erythrocyte membrane n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids ratio and blood lipids and C-reactive protein in Chinese adults: an observational

study // Biomed. Environ. Sci. – 2011. – Vol. 24 (3). – P. 234–242.

20. Zong G., Ye X., Sun L., Li H. Associations of erythrocyte palmitoleic acid with adipokines, inflammatory markers, and the metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese // Am. J. Clin. Nutr. – 2012. – Vol. 96 (5). – P. 970–976.

Сведения об авторах

Дыгай Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт фармакологии» СО РАМН (634028, г. Томск, пр. Ленина, 3; тел.: 8 (3822) 41-83-72)

Котловский Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-терапевт Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1; тел.: 8 (3912) 28-09-14; e-mail: kgmacnil@mail.ru)

Кириченко Дарья Александровна – научный сотрудник, биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: astheno@mail.ru)

Якимович Инесса Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая учебной частью кафедры физической культуры и здоровья ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2; тел.: 8 (3822) 55-61-16)

Терешина Дарья Сергеевна – биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России

Котловский Юрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России

Титов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидного обмена ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; e-mail: vn_titov@mail.ru)

И.Г. Клименко

ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ВЫВИХ НАДКОЛЕННИКА (СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ РАВНОВЕСИЯ)

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

Представлен способ обследования пациентов с патологией коленного сустава (рецидивирующий привычный вывих надколенника), включающий в себя: сбор анамнестических данных, оценку состояния сустава, комплексное рентгенологическое обследование для определения степени пателло-фemorальной конгруэнтности. В некоторых сомнительных случаях необходимо дополнительное МРТ-исследование сустава. Наиболее информативными показателями оказались: определение линии Blumensaat, индекс Insall – Salvati, критерий определения высоты надколенника по Blackburne – Peel, критерий вертикального расположения надколенника, угол открытия надколенника по Wiberg, угол открытия бедренного блока бедренной кости по Ficat или угол борозды, угол конгруэнтности по Merchant, латеральный пателло-фemorальный угол и менее изученный латеральный пателло-фemorальный индекс.

Ключевые слова: коленный сустав, привычный, рецидивирующий (под) вывих надколенника

DYSPLASTIC CONSECUTIVE PATELLA DISLOCATION (SYNDROME OF PATELLA DISEQUILIBRIUM)

I.G. Klimenko

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents the method of examination of patients with knee-joint pathology (consecutive slipping patella) that includes collection of anamnestic data, evaluation of state of the joint, complex X-ray examination for determination of patella-femoral congruence degree. In some questionable cases additional MR-image examination of joint is necessary. The most informative indices were: Blumensaat determination of line, Insall – Salvati index, criteria of determination of patella height by Blackburne – Peel, criteria of vertical position of patella, angle of patella opening by Wiberg, angle of opening of femoral block of femoral bone by Ficat or sulcular angle, congruence angle by Merchant, lateral patella-femoral angle and less studied patella-femoral index.

Key words: knee joint, habitual, habitual consecutive patella dislocation

ВВЕДЕНИЕ

Травмы и болезни опорно-двигательного аппарата занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости, временной утраты трудоспособности, инвалидности по Российской Федерации. Среди причин первичной инвалидности на долю патологии коленного сустава приходится 31,2 % [3, 5, 9, 12]. Рецидивирующий привычный вывих надколенника, частота которого составляет от 3 до 5 % всех патологических состояний коленного сустава, приводит к тяжёлым нарушениям функции нижних конечностей [1, 8]. «... Врождённые аномалии (дисплазии) имеют место значительно чаще, чем считается. У новорожденных они составляют 1,0–5,6 %. Среди них аномалии опорно-двигательного аппарата занимают основное место – 33–81 %... У новорожденных далеко не все аномалии опорно-двигательного аппарата доступны клиническому проявлению, например, гипоплазия «крыши» вертлужной впадины, надколенника...» [7].

Целью исследования явилось усовершенствование способа обследования и лечения пациентов с патологией коленного сустава (рецидивирующий привычный вывих надколенника) для улучшения качества диагностики и последующего оперативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оцениваемые результаты обследования и оперативного лечения больных с 1998 по 2008 гг., включают

в себя 48 пациентов с диспластическим синдромом нарушения равновесия надколенника. Возраст больных колебался от 15 до 28 лет ($n = 44$), средний возраст – $20,1 \pm 1,5$ лет. 4 пациента были старше 40–60 лет.

Патогенетическими причинами и предпосылками вывиха надколенника являются «... биомеханические особенности коленного сустава, сформировавшиеся в процессе онто-филогенеза, выраженные в «законе вальгуса», описанном Р. Ficat (1977), в соответствии с которым нижние конечности оказались в условиях вальгусного положения, обусловленного анатомическим вальгусом тибео-фemorального сочленения (в норме – 170°) и наслаивающимся на него физиологическим вальгусом, сочетающим: вальгусное расположение проксимальных головок четырёхглавой мышцы относительно механической оси конечности; вальгусным отклонением связки надколенника (в норме – 7°); гипертонусом латеральных связок, поддерживающих надколенник. В норме вальгусный «гипертонус» сбалансирован за счёт костных образований, блока надколенника и функции мягкотканых структур медиального отдела сумочно-связочного аппарата. В результате надколенник находится как бы в нулевом положении...» [1].

Факторами, способствующими и вызывающими латерализацию надколенника, в том числе и конечную стадию – (под)вывих, являются структурно-функциональные отклонения, главным образом,

бедренно-надколенникового сочленения в виде тех или иных по форме и степени аномалий развития (дисплазий) [7, 10].

Различные сочетания симптомов дисплазии (отдельных видов поражений) приводят к образованию диспластических синдромов, одним из которых и является неустойчивость – вывих, подвывих надколенника.

Критериями, описанными в литературе, характеризующими морфологические особенности надколенника, блока бедренной кости, большеберцовой кости, и определяющими взаимосвязи между этими элементами, являются:

- угол Q, позволяющий оценить строение конечности и её ось, баланс мышц, действующих на надколенник, и определяющий его правильное расположение и наклон (в норме до 20°) [8, 11];

- линия Blumensaat (1938) – межмышечковая линия бедра, в норме должна проецироваться на нижний полюс надколенника;

- индекс Insall – Salvati (1971) – отношение расстояния между нижним полюсом надколенника и бугристостью большеберцовой кости, к расстоянию между верхним и нижним полюсами надколенника, в норме равен 1,02 (+20 %) [8, 11];

- критерий определения высоты надколенника по Blackburne – Peel (1977), представляющий собой отношение длины вертикального расстояния от плоскости суставной поверхности проксимального конца большеберцовой кости до суставного края надколенника, к длине его суставной поверхности по боковой рентгенограмме. В норме этот критерий равен 0,8, при высоком надколеннике он больше 1,0, при низком – меньше 0,6 [2, 8, 11];

- критерий вертикального расположения надколенника, являющийся величиной отношения длины большой диагонали надколенника к расстоянию от передней точки ростковой зоны проксимального метаэпифиза большеберцовой кости до нижнего полюса надколенника, определяют по боковой рентгенограмме. По величине отношения, равной 1,2–1,3, диагностируют нормальное, по величине меньше 1,1 – высокое, а по величине больше 1,3 – низкое расположение надколенника [2, 6];

- угол открытия надколенника по Wiberg – Baumgartl. В норме он достигает 120–140°. Надколенник с углом меньше 120° относится к патологическому варианту [2, 6];

- угол конгруэнтности по Merchant (1974), образованный биссектрисой угла отклонения блока бедренной кости и лучом, проведённым через вершины углов открытия надколенника и блока. Отклонение в медиальную сторону на 8° считается нормальным и отмечается отрицательным знаком; отклонение надколенника в латеральную сторону более 8° расценивается как патология и обозначается положительным знаком [2, 6, 11];

- угол открытия блока бедренной кости по Ficat в норме составляет 143°, по другим источникам определяется как угол бедренной борозды по Merchant (1974), и определяются его нормальные величины не более 138°. Увеличение более 140° указывает на патологическое отклонение [2, 8, 11];

- латеральный пателло-фemorальный угол по Laurin и соавт. (1979), образованный касательной к мыщелкам бедренной и касательной к латеральной фасетке надколенника. В норме он всегда открыт кнаружи. При подвывихах угол равен нулю или открыт кнутри [2, 11];

- пателло-фemorальный индекс по Laurin и соавт. (1979) – соотношение медиального и латерального пателло-фemorального расстояний, равное 1,6 [11].

Клиническая картина большинства повреждений элементов сустава неотчётлива, и этот факт подтверждается многими исследователями, показавшими например, что травматические изменения хрящевого покрова сустава правильно интерпретируются только в 50 % (Vellet A.D. et al., 1991). Сложившаяся ситуация во многом связана с недостаточным использованием рациональной системы диагностики с применением современной артроскопии, позволяющей с 95–100 % точностью определить полный диагноз повреждений и оценить общее состояние различных элементов сустава [8].

Недооценка тяжести повреждения элементов сустава и выбор неправильной, неадекватной тактики лечения в конечном итоге приводит к нарушению биомеханики сустава, к быстрому прогрессированию дегенеративно-дистрофических процессов, сопровождающихся хроническим синовитом, что значительно утяжеляет его первоначальное состояние [8].

По нашим наблюдениям, факторами, приводящим к недооценке тяжести повреждения, являются:

1. Сложность строения бедренно-надколенникового сочленения и его роль в функции как коленного сустава, так и всей нижней конечности.

2. Трудность диагностики заболевания, особенно в предлюксационном периоде. Больной обращается за помощью по поводу вывихов надколенника и, как правило, без вывиха, а отмечаемые изменения со стороны нижней конечности, присущие вывиху надколенника, не всегда получают правильную интерпретацию;

3. Неправильная интерпретация полученных эндоскопических данных (особенно в период освоения метода артроскопии, а зачастую и в остром периоде травмы, что приводит к выбору неадекватной тактики лечения);

4. Отсутствие 100% достоверных неинвазивных данных: а) клинических (в литературе описан только один симптом – «боязни вывиха» надколенника, который присутствует только уже при сформировавшемся привычном (под) вывихе надколенника, отсутствие симптоматики наблюдается при диспластическом (высоком) его стоянии); б) рентгенологических (как правило, пациенты обращаются в лечебные учреждения с уже вправленным вывихом надколенника); в) КТ, МРТ и УЗИ (это констатация уже имеющихся изменений в суставе при имеющемся привычном вывихе, подвывихе надколенника, пателло-фemorальный артрозе, каких-либо краевых переломах или образовавшихся внутрисуставных телах).

Клинический раздел работы основан на анализе результатов обследования и последующего лечения 48 пациентов с патологией надколенниково-бедренного сочленения.

Обработка результатов исследования произведена с помощью персонального компьютера с использованием программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 48 больных с рецидивирующим вывихом надколенника, направленных из других лечебных учреждений или обратившихся самостоятельно, правильный диагноз не соответствовал клиническому ни в одном случае. Наиболее распространённые диагнозы при направлении: повреждение мениска, повреждение связок, внутрисуставные тела и т.д. Ряд пациентов, обратившихся за помощью, имели результаты уже выполненных дополнительных диагностических исследований. На представленных КТ-, МРТ- и УЗИ-заключениях не определялись какие-либо критерии несоответствия, а данные заключения носили описательный характер имеющихся внутрисуставных изменений.

Всем больным проведён тщательный сбор анамнестических данных. Оценку состояния сустава проводили при клиническом осмотре, комплексном рентгенологическом обследовании. В последующем всем пациентам выполнено эндоскопическое оперативное лечение – артроскопическая коррекция нарушений пателло-фemorального сочленения [4] (рис. 1, 2, 3).

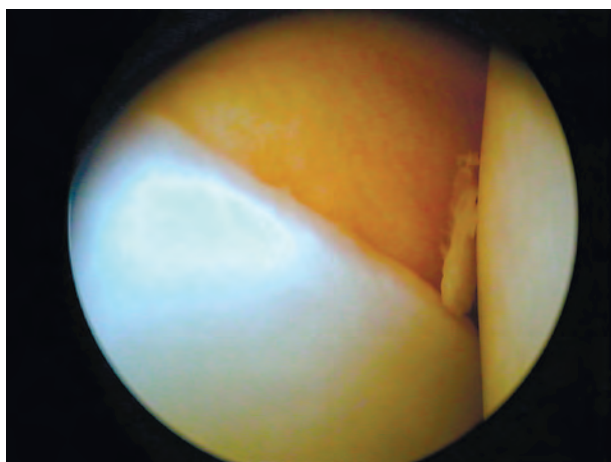


Рис. 1. Больная С., 18 лет. Внутрисуставные тела при повреждении хряща гребня надколенника левого коленного сустава.

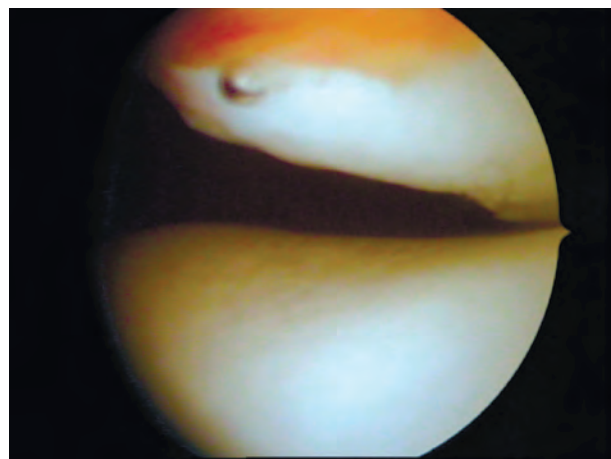


Рис. 2. Больная С., 18 лет. Латерализация, высокое стояние надколенника левого коленного сустава.

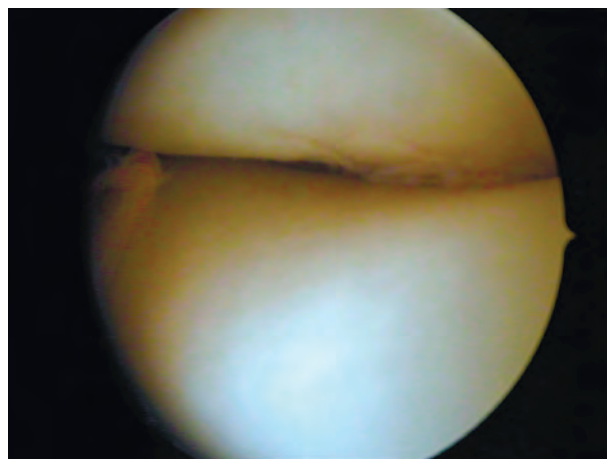


Рис. 3. Больная С., 18 лет. Состояние после эндоскопической стабилизации надколенника левого коленного сустава.

Наиболее демонстративным при клиническом обследовании был тест «боязни вывиха», когда пациент препятствует пассивному латеральному смещению надколенника посредством напряжения четырёхглавой мышцы бедра. Симптом был положительным во всех случаях (100% достоверность). Во всех случаях также присутствовала боль при смещении кнаружи надколенника. При клиническом исследовании сустава одним из критериев оценки феморо-пателлярного сочленения был угол Q, у 42 больных он был увеличен и составлял в среднем 22° (в норме – 20°), что составило 89 %.

В последующем всем пациентам выполнено рентгенологическое исследование обоих коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекциях. Интерпретация полученных аксиальных пателло-фemorальных рентгенограмм позволила выявить в 5 случаях отрывные переломы медиального края надколенника. На основе информации, полученной по рентгенограммам, производили оценку степени пателло-фemorальной конгруэнтности. Здесь нами использовались все критерии, описанные в литературе.

У 48 больных критерий определения высоты надколенника составил в среднем 1,12; индекс Insall – Salvati – 1,21; критерий вертикального расположения надколенника – 0,96; угол открытия надколенника – 116° , угол конгруэнтности по Merchant – 0° у 36 больных (75 %) и $+8^\circ$ у 12 пациентов (25 %) (в норме – 8°), угол открытия блока бедренной кости – 143° , латеральный пателло-фemorальный угол – 0° , линия Blumensaat не совпала ни в одном случае, латеральный пателло-фemorальный индекс по Laurin оказалось трудно вычислить в связи с тем, что представленные аксиальные рентгенограммы были выполнены в других лечебных учреждениях под стандартным углом, который принят в городе, т.е. – 90° , тогда как необходимо их производить под углом 20° .

Таким образом, наиболее информативными оказались определение линии Blumensaat, индекс Insall – Salvati, критерий определения высоты надколенника по Blackburne – Peel, критерий вертикального расположения надколенника, угол открытия надколенника по Wiberg, угол открытия бедренного блока

бедренной кости по Ficat или угол борозды, угол конгруэнтности по Merchant, латеральный пателло-фemorальный угол и менее изученный латеральный пателло-фemorальный индекс.

При первичном обращении пациента в лечебное учреждение по поводу первого эпизода нестабильности в первую очередь необходим тщательный сбор анамнестических данных и клиническое обследование, во вторую – рентгенологический контроль с обязательным выполнением не только рентгенограмм в стандартных 2 проекциях, но также и в аксиальной. В некоторых сомнительных случаях необходимо дополнительное МРТ-исследование сустава. При соблюдении предложенного алгоритма повышается качество предоперационной диагностики для определения дальнейшей тактики оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грунтовский В.И. Врожденный вывих надколенника и его хирургическое лечение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харьков, 1983. – 22 с.
2. Зеленицкий И.Б., Сименач Б.И., Михайлов С.Р. Синдром апофизотендопатии бугристости большеберцовой кости диспластического генеза // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. – № 9. – С. 41–46.
3. Клименко И.Г. Травматический синовит при повреждениях менисков коленного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 1996. – 24 с.
4. Клименко И.Г. Хирургическая коррекция диспластического, рецидивирующего вывиха надколенника // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 181–184.
5. Клименко Г.С., Негреева М.Б. Биомеханическая оценка эффективности оперативного лечения больных с повреждениями сумочно-связочного аппарата коленного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 10. – С. 16–18.
6. Комогорцев И.Е. Посттравматическая нестабильность коленного сустава (клиника и диагностика). – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2003. – 168 с.
7. Корж А.А., Сименач Б.И., Мителёва З.М. Дисплазия сустава – диспластический артроз (Концептуальная модель этиологии и патогенеза) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1987. – № 6. – С. 1–7.
8. Кузнецов И.А. Совершенствование методов лечения повреждений коленного сустава с применением эндоскопической техники: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1988. – 46 с.
9. Негреева М.Б., Шендеров В.А., Клименко И.Г. Совершенствование специализированной помощи больным остеоартрозом в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2008. – № 3. – С. 73–76.
10. Сименач Б.И., Бондаренко Ф.Л., Суркин Н.П. и др. Синдром нарушения равновесия надколенника диспластического генеза (Концептуальная модель) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1985. – № 10. – С. 18–23.
11. Травматология и ортопедия / Под ред. Н.В. Корнилова. – СПб.: «Гиппократ», 2006. – Т. 3. – С. 323–325.
12. Харченко А.П. Клинические и организационные перспективы развития малоинвазивной хирургии коленного сустава (на примере крупного административного центра Ставропольского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 22 с.

Сведения об авторах

Клименко Игорь Георгиевич – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-44)

А.Н. Конотопцева

ОПЫТ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
У ДЕТЕЙГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
(Иркутск)

ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница» (Иркутск)

В статье описаны методика исследования лимфатических узлов разных групп, их основные эхографические и эхометрические показатели в норме. Показана роль ультразвукового метода исследования в диагностике патологических изменений лимфатической системы. Описаны преимущества метода и показания к использованию при патологических состояниях у детей. Выделены наиболее часто встречаемые патологические изменения периферических, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов при различных заболеваниях у детей. Эхографическая картина абсцедированного лимфаденита достоверна в 100 % случаев, что подтверждено послеоперационно.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, патологические изменения лимфатической системы, дети

EXPERIENCE OF ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF LYMPHATIC SYSTEM IN CHILDREN

A.N. Konotoptseva

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk
Irkutsk State Regional Children Hospital, Irkutsk

The article describes method of research of lymph nodes of different groups, their main echographic and echometric indices in norm. The role of ultrasonic research in diagnostics of pathological changes of lymphatic system was showed. The advantages of method and the indications to their use at the pathology in children are described. The most frequent pathological changes of peripheral, intraperitoneal and retroperitoneal lymph nodes at various diseases in children are determined. Echographic picture of abscessed lymphadenitis is reliable in 100 % of cases, that was proved postoperatively.

Key words: ultrasonography, pathological changes of lymphatic system, children

ВВЕДЕНИЕ

Ультразвуковой метод диагностики в настоящее время получил широкое внедрение во всех областях медицины. Особенно актуален он в практике детских врачей, так как является неинвазивным, не несёт лучевой нагрузки на растущий организм, а также широко доступен.

Увеличение лимфатических узлов (ЛУ) у детей – одна из частых причин обращения к врачу. Выявление лимфатических узлов при физикальном осмотре не всегда возможно. Так, по данным R. Chandawarkar и S. Shinde [7], J. Verbanck с соавт. [11], чувствительность пальпации в выявлении лимфатических узлов колеблется от 50 до 88 %. Глубоко залегающие лимфатические узлы абсолютно недоступны для клинической оценки при пальпации. Точность ультразвукового исследования (УЗИ) в выявлении увеличенных и изменённых лимфатических узлов различна, во многом она зависит от локализации лимфатических узлов, класса аппаратуры и, конечно, опыта исследователя. Специфичность УЗИ в выявлении и дифференциальной диагностике поражения лимфатических узлов достигает 100 % [3, 4, 5, 6]. По данным Н.В. Заболотской [3], у детей и лиц моложе 30 лет примерно в 80 % случаев увеличение ЛУ носит доброкачественный характер. Обычно это является результатом воспалительного или реактивного процесса. Ультразвуковое исследование лимфатической системы (ЛС) у детей является первоочередным методом визуализации изменённых ЛУ. А своевременная и качественная УЗ-

диагностика патологических изменений напрямую отражается на выборе адекватной лечебной тактики и ее результативности.

ЛС включает в себя сеть лимфатических капилляров, сосудов. Лимфатические сосуды впадают или выходят из ЛУ, которые функционируют как периферические лимфатические органы. Знание приносящих и отводящих лимфатических оттоков полезно для оценки специфики изменений в органе. Существует большое количество групп ЛУ. Однако в связи с особенностями своего расположения не все группы ЛУ возможно достаточно хорошо визуализировать. Наиболее доступными для исследования являются периферические лимфоузлы: шейные, над- и подключичные, подчелюстные, подбородочные, подмышечные и паховые. При правильной подготовке пациента к исследованию брюшной полости возможна визуализация брюшных и забрюшинных групп ЛУ. Лимфатическая система брюшной полости разделяется на париетальную и висцеральную группы.

К париетальной группе относятся: лумбарные, аортальные, почечные, медиальные подвздошные, подчревные, сакральные, глубокие подвздошнобедренные лимфоузлы.

К висцеральной группе относятся: печеночные, селезеночные, панкреодуоденальные, мезентериальные, тощие, ободочные лимфоузлы.

В норме при абдоминальном ультразвуковом исследовании лимфоузлы могут не

визуализироваться, так как они имеют небольшой размер и окружены мезентеральным жиром, что делает их труднодоступными для исследования.

При проведении УЗИ следует определить локализацию лимфатических узлов, их число, форму, размер и структуру.

В норме ЛУ могут быть единичными и множественными, располагаются группами, чаще по несколько узлов, представляют собой образования бобовидной, овальной или лентовидной формы, размер варьирует от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в зависимости от возраста обследуемого, особенностей конституции. Существует разница в величине и форме лимфатических узлов разных регионарных групп лимфатических узлов у одного и того же человека. Форма лимфатических узлов в значительной мере зависит от их топографо-анатомических отношений с прилежащими органами, обычно она несколько продолговатая и сплюснутая, немного выпуклая с одной стороны и с небольшой впадиной с другой, напоминает фасоль. По структуре ЛУ гипоехогенные, однородные. Стандартное заключение исследования лимфоузлов должно отражать их расположение, количество, размеры и структуру, а также оценку состояния окружающих тканей. Как правило, нормальный ЛУ представляет собой овальной формы образование с диаметром большой оси 5–10 мм, с ровными, четкими контурами, гипоехогенной краевой частью и гиперэхогенной сердцевинкой. Однако некоторые ЛУ, например, югуло-дигастральный (лимфоузел Кютнера), могут достигать в норме 3 см у взрослых [4]. У большинства детей имеются мелкие пальпируемые ЛУ шейных, подмышечных и паховых групп, но как патологическое расценивается выявление задних околоушных, над-/подключичных групп [1].

Лимфатический узел покрыт соединительнотканной капсулой, которая представлена гиперэхогенным ободком с ровными контурами (часто встречается волнистый контур, что зависит от строения капсулы). Капсула, окружая лимфатический узел со всех сторон, как правило, утолщается в области ворот узла, от ее внутренней поверхности вглубь узла направляются соединительнотканые перегородки – трабекулы. Количество ворот в лимфатических узлах различно. Так, в глубоких шейных узлах, как правило, имеются 2 ворот, в центральных подмышечных – 1–2, в поверхностных паховых – 1. В воротах лимфатических узлов чаще расположены одна артерия и две вены. Артерия входит в лимфатический узел в области ворот, проходит в трабекулах, разветвляется (веерообразно) к капсуле, образуя по внутренней поверхности капсулы, огибающие ветви. Из узла через ворота выходят вены. Выявление сосудов в узле зависит от возможностей прибора, в норме чаще всего удается увидеть сосуды только в воротах узла [2]. По мнению М. Choi с соавт. [8], сосуды в воспаленном ЛУ расширены в сравнении с сосудами метастатически измененного лимфатического узла, которые, напротив, могут быть сдавлены клетками опухоли.

Паренхима лимфатического узла подразделяется на корковое вещество, расположенное ближе к капсуле, и медуллярную (мозговую) часть, занимающую центральные отделы узла, находящиеся ближе к воротам органа. Соотношение коркового и мозгового вещества варьирует в зависимости от локализации лимфатических узлов.

Корковое вещество представлено слабогипоехогенным (почти изоэхогенным) гомогенным ободком. Центральные отделы (трабекулы, окологиларное утолщение, жировые включения, частично – мозговое вещество) представлены гиперэхогенной структурой, ворота – чаще гомогенной гипоехогенной, в основном неправильной (треугольной) формы структурой [4].

Структура лимфатических узлов изменяется в зависимости от глубины их расположения. Так, при оценке структуры лимфатических узлов шеи, расположенных более поверхностно, видно, что они имеют относительно небольшие размеры, округлую или веретенообразную форму, в них в меньшей степени выражено корковое вещество. В лимфатических узлах, расположенных глубже, корковое вещество развито лучше.

Под взаимоотношением лимфатического узла с окружающими тканями понимается взаиморасположение узла и окружающих тканей: отсутствие связи или сохранение капсулы лимфатического узла и наличие прослойки клетчатки (или соединительной ткани) между лимфатическим узлом и другими структурами; соприкосновение или прилегание к органу (сосуду и др.) без нарушения его целостности.

Цель работы: проанализировать полученные данные при ультразвуковом исследовании ЛС у детей, сделать выводы об эффективности использования данного метода при постановке диагноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения ультразвуковой диагностики (УЗД) Иркутской государственной областной детской клинической больницы за 2011–2012 гг. были выполнены исследования у 2567 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Из них 774 было проведено исследование периферических лимфоузлов в основном по направлениям специалистов гематологического, хирургических отделений ИГОДКБ и специалист соответствующего профиля детской областной консультативной поликлиники. Остальным проводились исследования внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов. В географическом аспекте по месту жительства детей были представлены практически все районы Иркутской области. Перед проведением исследования изучалась имеющаяся медицинская документация (анамнез, результаты лабораторных, инструментальных исследований и т.д.).

УЗ-диагностика ЛС входит в обязательный перечень основных исследований нашей клиники. УЗИ ЛС проводилось на аппаратах Logiq-7 и Logiq-E9, имеющих функцию цветного доплеровского картирования (ЦДК), оснащенных УЗ-датчиками линейными с

частотой 5–12 и 6–15 МГц (частота менее 7,5 МГц снижает информативность исследования) и конвексными датчиками с рабочей частотой 3–5 МГц, которые использовались для осмотра больших конгломератов периферических и внутрибрюшных лимфоузлов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего количества проведённых исследований у 283 человек (11 %) патологии со стороны ЛУ выявлено не было (рис. 1).

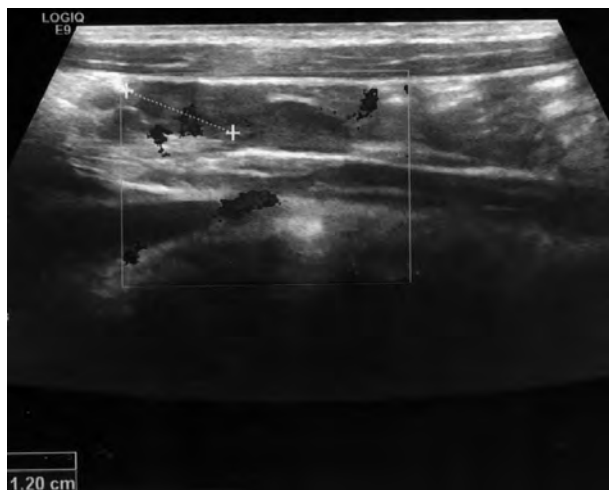


Рис. 1. Эхограмма шейных лимфоузлов ребёнка 8 лет. Визуализируются единичные лимфоузлы обычной формы и структуры. При ЦДК нормальный кровоток.

Увеличение периферических ЛУ без изменения структуры и формы отмечалось у 464 (59,9 %) детей (рис. 2). Причем, по данным анамнеза, у большинства пациентов данной группы (82,0 %) имелось воспалительное заболевание полости рта или носоглотки.

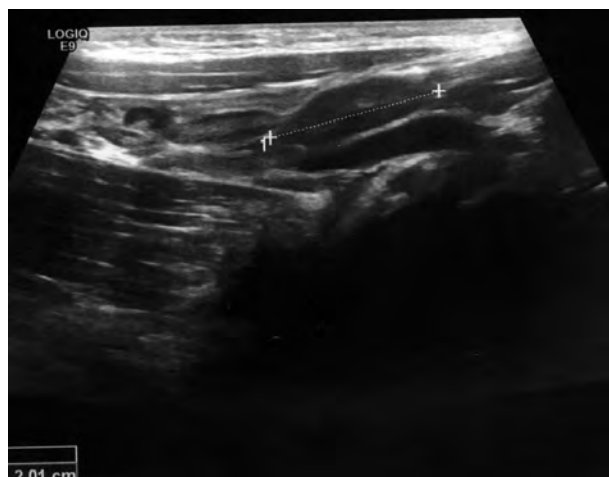


Рис. 2. Эхограмма шейных лимфоузлов ребёнка 3 лет. Визуализируются множественные увеличенные лимфоузлы обычной формы и гипозехогенной структуры.

В 13,6 % случаев, кроме увеличения размеров ЛУ, отмечались и другие изменения. Так, у 83 пациентов (10,7 %) определялось изменение формы и структуры, что выражалось в округлении формы лимфоузлов, нечёткости их контуров, снижении

общей эхогенности. При надавливании датчиком отмечалась болезненность. При использовании режима цветного картирования кровотока в паренхиме узла был усилен. Всё это соответствовало клинической картине инфильтративного лимфаденита. При наблюдении в динамике этой группы пациентов на фоне адекватной противовоспалительной терапии отмечалось уменьшение размеров ЛУ, их контуры становились более чёткими, а общая эхогенность повышалась в большинстве случаев. Кровоток по ЦДК нормализовался.

Наличие анэхогенных участков и неоднородности в паренхиме лимфоузлов было отмечено у 17 пациентов (2,2 %). Форма узлов была ближе к округлой, при ЦДК кровотока в анэхогенных участках не регистрировался, по периферии узла был снижен. При этом отмечалось изменение структуры окружающих тканей в виде их утолщения, повышения эхогенности. По данным УЗИ было дано заключение абсцедирующий лимфаденит. У всех детей данной группы изменённые ЛУ были пунктированы или удалены с последующим гистологическим исследованием. В 100 % случаях у этой группы пациентов был верифицирован диагноз абсцедирующий лимфаденит.

У 5 пациентов (0,7 %) при УЗИ визуализировались конгломераты увеличенных ЛУ неправильной формы с преобладанием поперечного размера над продольным, однородной гипозехогенной внутренней структуры, с отсутствием дифференцировки коры и сердцевины. Узлы имели четко видимую капсулу, выглядели четко отграниченными, не прорастающими капсулу и не сливались между собой. При ЦДК кровотока в них был ближе к нормальному (рис. 3). Окружающие ткани не изменены. Данные изменения были расценены как невоспалительные. У этой группы пациентов был выявлен и гистологически подтверждён лимфогрануломатоз. По наблюдениям в динамике после курсов химиотерапии отмечалось уменьшение размеров, преобладание продольного размера над поперечным и повышение эхогенности ЛУ.

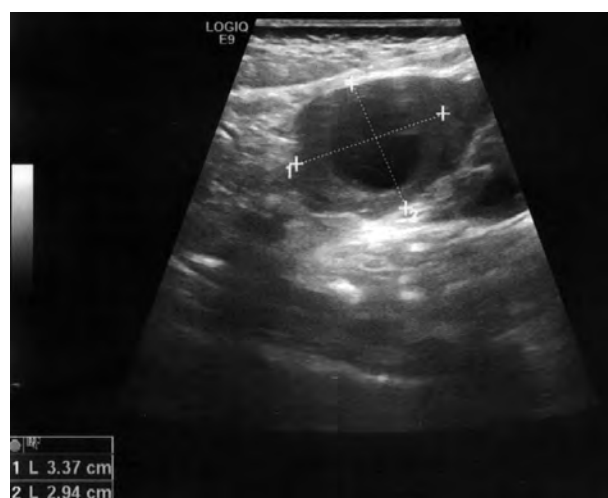


Рис. 3. Эхограмма шейного лимфоузла ребёнка 5 лет. Визуализируется увеличенный лимфоузел округлой формы и неоднородной структуры.

В одном случае наблюдения ребёнка с подтвержденным диагнозом туберкулёза шейных ЛУ при УЗ-исследовании наблюдалось их увеличение. Обращала на себя внимание выраженная неоднородность внутренней структуры: чередование гипоэхогенных участков с гиперэхогенной неоднородной сердцевинной и единичными мелкими включениями с наличием нечёткой эконегативной дорожки (рис. 4). Гистологически выявлен специфический туберкулёзный лимфаденит с гранулёмами продуктивно-некротического типа.



Рис. 4. Эхограмма шейного лимфоузла ребёнка 5 лет. Визуализируется увеличенный лимфоузел округлой формы и неоднородной структуры (с жидкостным компонентом).

Внутрибрюшные лимфатические узлы в норме гипоэхогенные, и они хорошо дифференцировались в норме от заполненных жидкостью петель кишечника по отсутствию перистальтики (рис. 5).

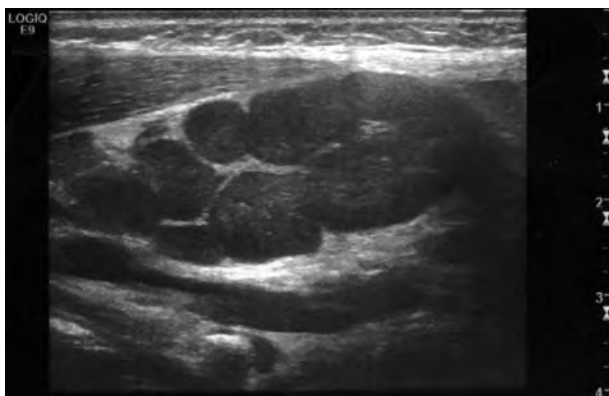


Рис. 5. Эхограмма шейных лимфоузлов ребёнка 9 лет. Визуализируется конгломерат из множества увеличенных лимфоузлов округлой формы и гипоэхогенной однородной структуры.

Сонография абдоминальных лимфоузлов у детей достаточно информативна при условии хорошей подготовки к абдоминальному УЗИ. Наличие большого количества газов в брюшной полости затрудняет их визуализацию, в том числе и при их увеличении. Увеличенные лимфатические узлы были обнаружены у 1290 пациентов, что составило 72 % обследованных (рис. 6, 7). При этом воспалительный процесс в брюшной полости выявлен в 68 % случаев

(аппендицит – 16 %, осложнённые формы аппендицита – 27 %, вирусные заболевания – 55 %, глистные инвазии – 12 %), изменение иммунного статуса, в том числе аллергические заболевания – 30,5 %, онкологические заболевания – 1,5 %. В 76 % случаев данное увеличение лимфоузлов сопровождалось реактивным состоянием печени и гепатоспленомегалией. При аппендиците в 100 % случаев у пациентов было выявлено увеличение подвздошных лимфоузлов в правой подвздошной области (рис. 8).

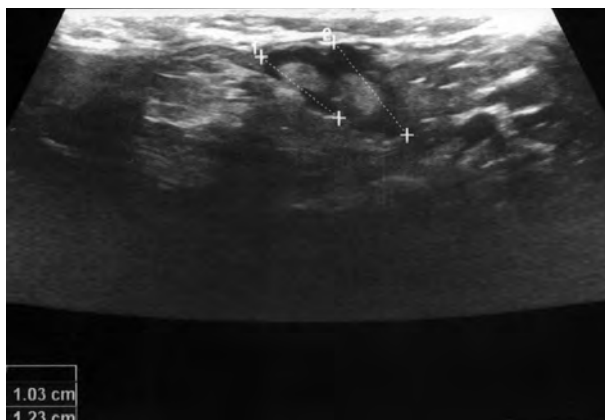


Рис. 6. Эхограмма шейных лимфоузлов ребёнка 7 лет. Визуализируются множественные увеличенные лимфоузлы обычной формы, гипоэхогенные с подчёркнутой сердцевинной.

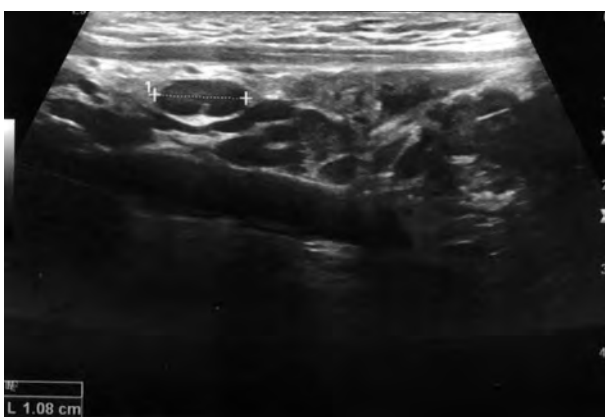


Рис. 7. Эхограмма брыжеечных лимфоузлов ребёнка 8 лет. Визуализируются единичные лимфоузлы обычной формы и структуры.



Рис. 8. Эхограмма брыжеечных лимфоузлов ребёнка 5 лет. Визуализируются множественные увеличенные лимфоузлы обычной формы и структуры.

Нормальный размер абдоминальных лимфатических узлов составляет 7–10 мм. Лимфатические узлы при воспалительном процессе сохраняют свою овоидную форму, имеют четкий контур, два слоя с расположенным в центре участком повышенной эхогенности в области ворот и периферическую эхогенность, как у печени. Воспаленные лимфатические узлы часто обнаруживались в воротах печени, в парапанкреатическом пространстве, в воротах селезенки (рис. 9, 10, 11, 12).

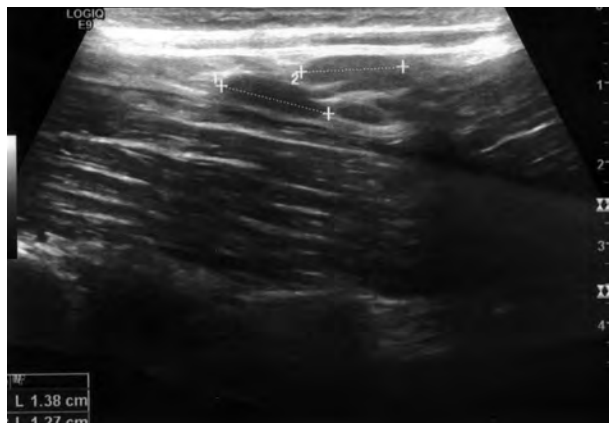


Рис. 9. Эхограмма подвздошных лимфоузлов ребёнка 3 лет. Визуализируются множественные увеличенные лимфоузлы обычной формы и гипозоногенной структуры.



Рис. 10. Эхограмма лимфоузла в воротах печени ребёнка 2 лет. Визуализируется единственный увеличенный лимфоузел обычной формы, гипозоногенной структуры.

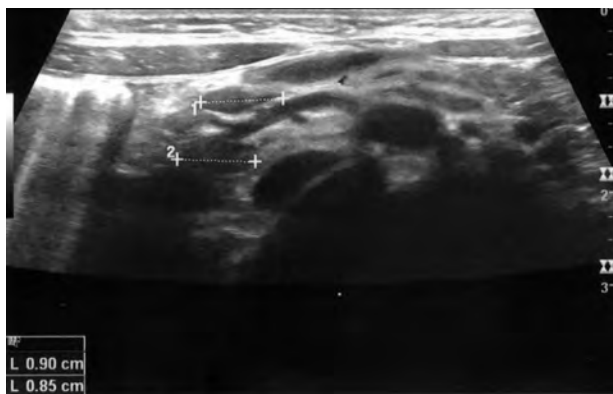


Рис. 11. Эхограмма парапанкреатических лимфоузлов ребёнка 10 лет. Визуализируются единичные увеличенные лимфоузлы обычной формы и структуры.



Рис. 12. Эхограмма лимфоузла в воротах селезенки ребёнка 10 лет. Визуализируется единственный увеличенный лимфоузел обычной формы, гипозоногенной структуры.

Метастатические лимфатические узлы во всех 19 случаях имели округлую форму, неоднородную структуру, нечеткий контур. Они определялись в виде конгломерата или нескольких конгломератов. При нейробластомах (узловая форма) большого размера от дифференцировать изменённые ЛУ от узлов опухоли было достаточно сложно, в некоторых случаях – невозможно.

ВЫВОДЫ

Таким образом, УЗИ ЛС у детей является информативным методом диагностики, дающим возможность уточнить стадию развития воспалительного процесса в 100 % случаев при использовании ЦДК. УЗИ ЛУ представляет важную информацию для выбора тактики дальнейшего лечения, позволяет заподозрить опухолевое и специфическое поражение ЛУ (которое подтверждается гистологически).

Во всех случаях увеличения лимфоузлов и изменения их структуры необходимо проведение контрольных исследований для определения динамики изменений, например, уменьшения размеров для оценки эффективности химиотерапии при онкологических заболеваниях. Кроме того, УЗИ ЛУ брюшной полости и забрюшинного пространства должно сопровождаться УЗИ печени и селезенки, а любая гепато- или спленомегалия должны быть документированы и выражены в цифрах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегун И.В. Применение ультразвукового метода визуализации для оценки гемодинамического обеспечения пораженных органов при злокачественных новообразованиях у детей // Матер. науч.-практ. конф. «Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитация». – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 65–68.
2. Борзяк Э.И., Бочаров В.Я., Сапин М.Р. и др. Анатомия человека: в 2-х т. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С. 208–211, 260–263.
3. Заболотская Н.В. Возможности УЗИ лимфоузлов // Тез. докл. II съезда ассоциации специалистов

УЗД в медицине (М., 27–30 июня 1995 г.). – М., 1995. – С. 115.

4. Заболотская Н.В. Ультразвуковое исследование лимфатической системы // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева. – М.: Видар. 1996. – Т. 2. – С. 303–329.

5. Чиссов В.И., Трофимова Е.Ю. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов в онкологии: практ. рук-во. – М.: Изд-во «Стром», 2003. – 109 с.

6. Carl M., Stroebe W., Rassner G., Garbe C. The difficulty of ultrasound diagnosis of lymph node metastases of malignant melanoma in protracted tumor growth // Hautarzt. – 1997. – N 48 (4). – P. 234–239.

7. Chandawarkar R.Y., Shinde S.R. Preoperative diagnosis of carcinoma of the breast: Is a «cost-cutter» algorithm tenable // J. Surg. Oncol. – 1997. – N 2. – P. 153–158.

8. Choi M.Y., Lee J.W., Jang K.J. Distinction between benign and malignant causes of cervical, axillary, and inguinal lymphadenopathy: value of Doppler spectral waveform analysis // AJR. – 1999. – N 4. – P. 981–984.

9. Eggermont A.M. Reducing the need for sentinel node procedures by ultrasound examination of regional lymph nodes // Annals of Surgical Oncology. – 2005. – N 12. – P. 3–5.

10. Esen G. Ultrasound of superficial lymph nodes // Eur. J. Radiology. – 2006. – Vol. 58, Iss. 3. – P. 345–359.

11. Mobbs L.M., Jannicky E.A.S., Weaver D.L., Harvey S.C. The accuracy of sonography in detecting abnormal axillary lymph nodes when breast cancer is present // J. Diagnost. Med. Sonography. – 2005. – Vol. 21, N 4. – P. 297–303.

12. Verbanck J., Vandewiele I., de Winter H. et al. Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients // J. Clin. Ultrasound. – 1997. – N 2. – P. 53–56.

Сведения об авторах

Конотопцева Анастасия Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», ассистент кафедры детской хирургии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования (664079, мкр. Юбилейный, 100; e-mail: kan_irk@mail.ru)

В.Н. Кувина¹, Е.А. Васильева²**ИННОВАЦИОННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ИППОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАСТИЧЕСКИ-ДИСТРОФИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² Медицинский центр «Элитэ» (Иркутск)

В статье изложены патомеханические обоснования применения авторской методики иппотерапии при проявлениях диспластически-дистрофического синдрома с оценкой отдаленных результатов комплексного лечения через 5 лет у 120 детей. Основы оздоровительного воздействия верховой езды заключается в естественных движениях лошади, позволяющих всаднику организовывать и систематизировать свои движения. Иппотерапия (с выполнением специальных корригирующих упражнений), как метод комплексного лечения детей с диспластически-дистрофическим синдромом, формирует умение ориентироваться в пространстве, улучшает координацию движений, укрепляет и тренирует мышцы. Улучшается психоэмоциональное состояние занимающихся. Данный способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника у детей по сравнению с другими известными технологиями обеспечивает выраженный лечебный эффект за счет одновременной коррекции мышц тазового пояса и спины, развития мышечно-суставного чувства и мышечно-сенсорной координации, перестройки и формирования нового двигательного стереотипа.

Ключевые слова: иппотерапия, диспластически-дистрофический синдром, дети

INNOVATIVE TECHNOLOGY OF HIPPO THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF MANIFESTATIONS OF DYSPLASTIC AND DYSTROPHIC SYNDROME IN CHILDREN

V.N. Kuvina, E.A. Vasilyeva

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk
Medical Center "Elite", Irkutsk

The article presents pathomechanical grounding of application of designed method of hippotherapy in treatment of manifestations of dysplastic and dystrophic syndrome with evaluation of remote outcomes of complex treatment in 5 years in 120 children. The basics of therapeutic impact of horse riding lie in natural movements of a horse, helping a rider to organize and systematize his or her movements. Hippotherapy (with performing special correcting exercises) as a method of complex treatment of children with dysplastic and dystrophic syndrome forms the skill of space orienting, improves coordination of movements, strengthens and trains muscles. Together with all that it improves psychoemotional state of a patient. This method of treatment of combined pelvis and spine deformity in children in comparison with other known techniques provides expressed therapeutic effect due to simultaneous correction of pelvic and spinal muscles, development of muscular-articular perception and muscular-sensor coordination, and also due to reconstruction and formation of a new movement stereotype.

Key words: hippotherapy, dysplastic and dystrophic syndrome, children

Ранняя диагностика диспластически-дистрофического синдрома и своевременное лечение его клинических проявлений предотвращают инвалидизацию значительных групп детского населения, что имеет большое экономическое и социальное значение [2]. Системное поражение зон роста костей скелета клинически проявляется формированием деформаций различной локализации. Наиболее значимыми в детском возрасте являются сочетанные последовательно развивающиеся многоплоскостные асимметрии таза, аваскулярные некрозы головок бедер и кифосколиозы [1, 3, 5, 6].

В процессе верховой езды в работу включаются все основные группы мышц тела. Сидя на лошади, двигаясь вместе с ней, человек инстинктивно старается сохранить равновесие, и, тем самым, побуждает к активной работе как здоровые, так и пораженные мышцы. На основе стимуляции реакций, направленных на удержание равновесия, решаются такие задачи, как нормализация мышечного тонуса, улучшение координации движений, укрепление мышц, достижение двигательной симметрии.

Иппотерапия включала выполнение специальных физических упражнений, направленных на коррекцию функциональной асимметрии патологически измененных мышц спины и таза. Разработанные корригирующие гимнастические упражнения формировали оптимальные двигательные стереотипы.

Трехмерное движение спины лошади, идущей шагом (во фронтальной, сагиттальной, горизонтальной), соответствует движению человека при ходьбе, что формирует нормальные сенсомоторные стереотипы с возникновением ощущения нормального прямохождения. Симметричность нагрузок по всем осям предусматривает необходимость симметричного функционирования всех мышечных групп, обеспечивающих посадку ребенка. Верховая езда влияет на оба полушария, так как происходит трехмерное движение лошади и наездника с постоянным пересечением средней линии тела. Воздействие низкочастотных колебательных движений движущегося животного на систему вестибулярного анализатора усиливает приток импульсов по его проводящим пу-

тям, стимулирует глубинные структуры головного мозга. Активация высших отделов двигательного анализатора влечет за собой изменение функционального состояния нейромоторного аппарата, при котором становится возможным воздействие на патологические двигательные стереотипы. Это обеспечивает саморегуляцию, планирование и самоконтроль над произвольными движениями.

Расслабляющее и укрепляющее воздействия на определенные мышцы тазового пояса определяли индивидуально в зависимости от клинко-рентгенологической картины и данных электромиографии и стабилотметрии.

Занятиям лечебной верховой ездой предшествовал подготовительный период, когда ребенка знакомили с конюшней, со строением лошади, ее различными породами, аллюрами, кормлением, уходом за ней. Посадку на лошадь осуществляли с помоста при страховке персоналом. Для усиления массажного эффекта от туловища лошади посадку на спину животного осуществляли без седла. Коновод следил за движениями лошади, инструктор страховал ребенка во время разнообразных упражнений на спине лошади. В начале занятий ребенку предлагали спокойную езду без выполнения упражнений.

Занятия начинали с простых упражнений для мелких мышечных групп (мышц лица, шеи, кистей, стоп) с постепенным увеличением нагрузки с целью подготовки организма к возрастающим физическим нагрузкам. Темп выполнения упражнений – средний (одно движение за 2 секунды). Количество повторов для каждого упражнения – 8 раз. Дыхание – в удобном для ребенка режиме. В основном периоде для коррекции сочетанных деформаций позвоночника и таза выполнялись упражнения для мышц тазового пояса, туловища и конечностей в исходных положениях «сидя лицом по направлению движения лошади» и «лежа на спине, на ее крупе».

Для укрепления ягодичных мышц в исходном положении «сидя на лошади» ребенку предлагали отводить прямые ноги назад поочередно, опираясь руками на туловище лошади.

Во время процедуры внимание ребенка акцентировали на симметричном выполнении движений, на обучении самоконтролю за выполняемыми действиями. Эффективно выполнение движений с изменением общего центра давления тела (наклоны туловища назад и вперед, подъем на стременах).

В заключительном периоде ребенку предлагали упражнения на расслабление. После спешивания ребенку предлагали 2 минуты находиться в исходном положении «стоя» без выполнения упражнений.

Длительность одной процедуры составляла 30 минут. Курс занятий включал 15–20 процедур при ежедневном посещении.

Эффективность лечения заключалась в воздействии иппотерапии на такие компоненты диспластически-дистрофического синдрома, как асимметрия таза и сколиотическая деформация. В результате появлялись предпосылки для исправления искривленного позвоночника, стабилизации его мобильности, что подтверждено результатами проведенного нами

исследования с оценкой отдаленных результатов в течение 5 лет.

Новизна и эффективность разработанной технологии иппотерапии подтверждены патентом РФ и разрешением на ее применение в клинической практике [4, 7].

Комплекс реабилитационных технологий, примененный у 120 детей с проявлениями диспластически-дистрофического синдрома включал биологически обратную связь, коррегирующую гидрокинезотерапию, разработанные нами [8, 9] и общепринятые методики бальнео-грязелечения, массажа, ЛФК, физиолечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Е.А., Кувина В.Н., Арсентьева Н.И. Иппотерапия в комплексной коррекции сочетанных деформаций таза и позвоночника // Вестник восстановительной медицины. – 2009. – № 5. – С. 74–79.
2. Васильева Е.А., Кувина В.Н., Арсентьева Н.И. Этапная реабилитация детей с диспластически-дистрофическим синдромом // Матер. 15-го Российского национального конгресса «Человек и его здоровье». – СПб., 2010. – С. 72.
3. Кувина В.Н. Экологически обусловленная патология опорно-двигательной системы детей Восточной Сибири. – Иркутск: изд-во ИГУ, 1991. – 235 с.
4. Кувина В.Н., Васильева Е.А., Арсентьева Н.И. Коррекционная иппотерапия при сочетанных деформациях таза и позвоночника у детей: новая мед. технология (разрешение Россздравнадзора № 2011/334 от 19.10.11).
5. Кувина В.Н., Копылов В.С., Смирнов В.А. особенности травматолого-ортопедической патологии детей Братско-Илимского ТПК // Человек и природа на БАМе: матер. IV Всесоюз. конф. – Новосибирск, 1984. – Т. 1. – С. 123–126.
6. Кувина В.Н., Рютина Е.П., Шендеров В.А. Медико-географические аспекты ортопедической патологии детей Сибири и Дальнего Востока // Матер. III научн. конгр. по медицинской географии. – Варна, 1986. – С. 42.
7. Пат. 2404707 Российская Федерация. МПК А61В5/0488. Способ лечения сколиотической деформации у детей / Кувина В.Н., Васильева Е.А., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2008125371/14; заявл. 16.10.08; опубл. 27.04.10. Бюл. № 33. – 1 с.
8. Пат. 2423095 Российская Федерация. МПК А61Н1/00. Способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника у детей / Кувина В.Н., Васильева Е.А., Глебец В.А.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2008151319/14; заявл. 23.12.08; опубл. 10.07.11. Бюл. № 18. – 1 с.
9. Пат. 2448667 Российская Федерация. МПК А61F5/00. Способ лечения сочетанной деформации таза и позвоночника у детей и устройство для его осуществления / Васильева Е.А., Кувина В.Н., Арсентьева Н.И.; заявитель и патентообладатель ГУ НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН. – № 2010114368/14; заявл. 12.04.12; опубл. 27.04.12. Бюл. № 12. – 1 с.

Сведения об авторах

Кувина Валентина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ортопедии научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Васильева Елена Алексеевна – врач ЛФК медицинского центра «Элитэ» (664047, г. Иркутск, ул. Александра Невского, 4; e-mail: vasilyeva.elena@mail.ru)

С.И. Кулинич, М.А. Реуцкая, Т.В. Покинчереда, И.В. Ежова

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКИХ ВУЛЬВИТОВГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)
Центр репродуктивной медицины (Иркутск)

Целью работы было доказательство роли кандидозно-бактериально-вирусных инфекций в формировании вульвитов, дисплазий и получение обоснованных результатов этиотропной терапии.

Обследовано и пролечено 209 пациенток с заболеваниями вульвы по типу сморщивания, атрофии, язв, трещин-везикул, сопровождающихся зудом, диспареумией и отсутствием эффекта от стандартного лечения. Больные обследованы на инфекции и разделены на 3 основных группы по характеру инфекционных находок: генитальный кандидоз у 77, вирусные поражения у 52 и у 19 – условно-патогенная флора. В контрольную группу вошли 6 больных. Методы верификации инфекций: ПЦР, посевы, бактериоскопия. Всем проведена вульвоскопия, цитологические соскобы с вульвы, биопсия. Выявлена степень тяжести процесса по продолжительности анамнеза болезни, выраженности и распространения процесса.

Результаты проведенного исследования показали, что инфицирование полости матки в современных условиях приводит к трудно диагностируемому хроническому воспалительному процессу в эндометрии и является одной из важных причин формирования внутриматочной патологии, что в свою очередь ведет к неудачам ВРТ.

Ключевые слова: хронический вульвит, кандидоз, вирус простого герпеса, патогенная флора

CLINICAL-MORPHOLOGIC PRINCIPLES OF TREATMENT CHRONIC VULVITIS

S.I. Kulnich, M.A. Reutskaya, T.V. Pokinchereda, I.V. Yezhova

Irkutsk State Academy of Continuing Education, Irkutsk
Center of Reproductive Medicine, Irkutsk

The aim of the study was to prove a role of candidosis-bacterial and viral infections in formation of vulvitis and dysplasias, and to receive grounded results of etiotropic therapy.

We surveyed and treated 209 patients with vulva diseases of contraction type, atrophy, ulcers, cracks and vesicles accompanied with itching, dyspareunia and lack of effect from standard treatment. Patients were examined for infections and were divided into 3 main groups by character of infections found: genital candidiasis – in 77 patients, viral affections – 52, opportunistic flora – 19. The control group included 6 patients. Methods of verification of infections were PCR, inoculations, bacterioscopy. All patients underwent vulvoscopy, cytological scrapes from vulva and biopsy. According to data on duration of disease, expressiveness and dissemination of disease we revealed the severity of process. Results of the conducted research showed that infection of uterus cavity in modern conditions leads to difficult diagnosed chronic inflammatory process in endometrium and is one of the important reasons of formation of intrauterine pathology, which in its turn causes failures of assisted reproductive technology.

Key words: chronic vulvitis, candidiasis, virus herpes simplex, pathogenic flora

Качество жизни и состояние репродуктивных органов женщин находятся в полном и неразрывном единстве с условиями окружающей среды, образом жизни, предшествующими болезнями и их терапией. Заболевания вульвы составляют около 5 % причин первичного обращения женщин к гинекологу [6, 11]. Однако, 75 % этих заболеваний требуют длительного лечения и редко на практике излечиваются полностью, 67 % женщин годами страдают от зуда, боли и жжения в области вульвы, переходя от одного врача к другому, не получая адекватного лечения. Прослеживается тенденция у гинекологов и венерологов не заниматься лечением этих бесперспективных больных.

Вульва участвует в осуществлении ряда специфических функций женского организма [2, 13]. С заболеваниями вульвы женщины обращаются к венерологам, онкологам, семейным врачам [10, 11, 14]. В настоящее время наступил период возврата к детальному изучению физиопатологии органа на различных уровнях [2, 3], т.к. больных становится все больше.

Проблема заболеваний вульвы, вплоть до возникновения рака, до настоящего времени остается нерешенной, много спорного в оценке причин развития дистрофических изменений кожно-слизистого покрова за счет отсутствия обоснованной концепции этиологии и патогенеза, длительным клиническим течением; неполноценной диагностикой (визуальный осмотр), отсюда неадекватным диагнозом, неудовлетворительными результатами лечения и разногласиями в классификации данного заболевания [4, 6, 10, 12].

Проблема дистрофических изменений кожи вульвы как самостоятельная форма заболевания органа стала трактоваться с 1973 г. [2], но в последующие годы появились работы, доказательно свидетельствующие о взаимосвязи с цервицитом и вагинитом. Согласно определению ВОЗ (1976) дистрофией вульвы считают нарушения роста и созревания эпителия, которые приводят к образованию белых пятен, гистологически данный тип изменений обусловлен депигментацией или гиперкератозом и акантозом.

Эти состояния описывались как ихтиоз (1875), лейкоплакия (1877), крауроз (1885) и, по классификации E. Friedrich [8, 9], отнесены в рубрику – поражения вульвы белого типа.

В отечественной литературе классификация заболеваний вульвы включает фоновые, предраковые и раковые процессы с разной степенью тяжести дисплазии эпителия и инвазии при раке [1, 2, 3, 4].

По международной классификации ВОЗ (1995) Х пересмотра рекомендации под рубрикой № 76.6–8 как изъятия вульвы при инфекционных и паразитарных болезнях.

Наш интерес к болезням вульвы обусловлен возросшей частотой обращений женщин и длительностью их *anamnesis morbi*, сопровождающимся мучительными симптомами – зудом, жжением, диспареунией, сухостью, снижающими качество их жизни.

Цель исследования: доказать роль кандидозно-бактериально-вирусных инфекций в формировании вульвитов, дисплазий и получить обоснованные результаты этиотропной терапии.

Материалы и методы: обследовано 209 пациенток с типичными жалобами и различными изменениями слизисто-кожного покрова вульвы в виде белых пятен депигментации, сморщивания, атрофии, трещин, язв, везикул, гиперкератоза, папиллом. До момента обращения в клинику пациентки получали стандартное лечение в женских консультациях от 2 до 9 лет. Период курации этих больных в нашей клинике – с января 2008 по 2012 гг.

Критерии включения:

1. Длительно болеющие женщины с зудом вульвы.
2. Пациентки, не больные сахарным диабетом, аллергией, экземой, псориазом.
3. Пациентки, не получавшие рентгено- или лучевой терапии.
4. Пациентки, не подвергавшиеся денервации вульвы по С.Н. Давыдову.

Из этих больных 148 (1-я группа) были взяты на обследование и этиотропную терапию, 61 пациентка составили группу контроля, получавшие лечение соответственно имеющимся стандартам (гормональные мази, физиолечение, сидячие ванночки, примочки, травяные аппликации, седативные препараты).

Нами предположен инфекционный генез поражений вульвы. В дальнейшем после скрининга инфекций 1-я группа была разделена на 3 подгруппы по характеру инфекционных находок: 1а из 77 больных с генитальным кандидозом; 1б – из 52 женщин с вирусной инфекцией и 1в – 19 женщин с условно-патогенной бактериальной флорой.

Кроме того, в исследование включены 42 здоровые женщины с профосмотров для сравнения иммунных показателей из цервикального биотопа. Использованы методы диагностики: оценка *anamnesis vitae and morbi*, соматического и гинекологического статусов, обследование на инфекции бактериоскопическим, бактериологическим методами.

Бактериологическое исследование для селективного выделения дрожжей рода *Candida* с использованием среды ChromID tm *Candida*.

Принцип определения колоний *Candida albicans* заключался в окрашивании их в голубой цвет в результате гидролиза хромогенного субстрата гексозаминидазы (патент bioMerieux). Колонии грибов, гидролизующих второй хромогенный субстрат, окрашивались в розовый цвет, что позволило проводить ориентировочную идентификацию других видов дрожжей.

Бактериологические исследования для идентификации урогенитального трихомоноза (лаборатория ИГЦМД) проводились с использованием питательной среды «Вагикульт» № 67693 для выявления вагинальных трихомонад; урогенитального микоплазмоза (культивирование, идентификация, количественный учет, определение чувствительности к антимикробным препаратам) – *Mycoplasma IST* набор (лаборатория ИГЦМД), условно-патогенной микрофлоры с использованием угольных сред и методом ФЕМОФЛОР(9+КВМ) 388FEMU уретральный соскоб; 386FEMV вагинальный соскоб; 387FEMC цервикальный соскоб для диагностики урогенитального микоплазмоза – селективным культивированием его возбудителей – *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.

Методом ПЦР-диагностики (лаборатория Иркутского городского центра молекулярной диагностики (ИГЦМД), основанном на определении в исследуемом образце специфических нуклеиновых кислот, чаще всего ДНК во влагалищном и цервикальном биотопе и соскобах вульвы на гонорею, микоплазму гениталис, хламидии, ВПЧ, ВПГ, ЦМВ).

Иммунологическое исследование цервикальной слизи (лаборатория ИГЦМД) для определения концентрации иммуноглобулинов А, М, G проводилось на иммунодиффузионных планшетах фирмы «Реафарм» (Москва), определение концентрации воспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ФНОα) цервикальной слизи (лаборатория ИГЦМД) – с использованием наборов реагентов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) согласно прилагаемой инструкции.

Гистологическое исследование биоптатов вульвы (патоморфологическая лаборатория Областной клинической больницы) проводили после предварительной фиксации кусочков ткани в 40,0%-ном нейтральном формалине по методике Р.Д. Лилли (1969).

Кольпоскопическое и вульвоскопическое исследование выполнялось всем пациенткам через каждые 3 месяца наблюдения на кольпоскопе «Sensitec-2000» с увеличением 1 × 8 и 1 × 28 (классификация, Рио-де-Жанейро, 2011). При проведении вульвоскопического исследования нами определены символы, согласно которым формировалось заключение: А – атрофия плоского эпителия; Л – лейкоплакия; М – мозаика; О – отек слизисто-кожного покрова вульвы; ОК – остроконечная кондилома; П – пунктация; СС –сосудистая сеть; Тр – трещины; В – везикулы и пустулы.

1. При наличии 1 и более символов СС, ТР, А или О – хронический вульвит.

2. При наличии символа Л– лейкоплакия вульвы,

3. Сочетание М или П и любого из символов СС, ТР, А, О, ОК как подозрение на вульварную интраэпителиальную неоплазию (VIN) I–III и прицельной биопсии.

4. Вульвоскопический символ ОК при сочетании с любым из символов СС, ТР, А, О, В как хронический вульвит и остроконечные кондиломы.

После обследования на микрофлору формировался клинический диагноз: хронический вульвит или дисплазия вульвы, ассоциированные с кандидозной, вирусной или бактериальной инфекциями. Разработан протокол вульвоскопии [5].

Лечение хронического кандидоза проводилось местными (гинофорт, ливарол, ирунин, залаин) и системными (микосист, дифлюкан, ирунин) антимикотическими препаратами, соответственно чувствительности, до полной эрадикации возбудителя (перорально, местно во влагалище, внутривенно с одновременным подслизистым введением). Второй – восстановительный – этап терапии включал в себя иммунологические препараты (лавомакс). В противовирусную терапию были включены: индукторы интерферона (циклоферон в виде внутримышечных инъекций по 2,0 мл 12,5%-го раствора через день № 10); противовирусные свечи «Генферон» 1 млн. ректально по 1 свече 2 раза в день 10 дней, изопринозин по 500 тыс. 2 таблетки 3 раза в день 10 дней при кондиломах и ВПЧ; при герпетической инфекции – ацикловир, валтрекс, фамвир. При тяжелом течении герпетической инфекции (ГИ) и непрерывно рецидивирующей форме назначалась терапия валтрексом на протяжении 3–6 месяцев. Лавомакс назначался также тремя курсами. При смешанной вирусной инфекции препаратом выбора являлся панавир 0,004 % – 5 мл внутривенно 3 инъекции через 48 часов, затем 2 инъекции через 72 часа.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6,0 StatSoft Inc. (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 209 пациенток, обратившихся с заболеваниями вульвы, мы взяли для проведения комплексного обследования и лечения 148 женщин, которые были разделены на 3 подгруппы: Ia подгруппа – с кандидозной инфекцией (*Candida albicans*, *Candida crusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*) – 77 (52,02 %); Ib подгруппа – с вирусной инфекцией (вирус папилломы человека 6, 11, 18 и 33 генотипы, вирус генитального герпеса и цитомегаловирус) – 52 (35,13 %); Iv подгруппа – с бактериальной флорой – 19 (12,83 %) пациенток. В Ia исследуемой подгруппе различные типы кандидозной инфекции имели место в виде: *Candida albicans* у 57 (38,51 %) пациенток, *Candida tropicalis* – у 8 (5,40 %), *Candida crusei* – у 7 (4,72 %) и *Candida glabrata* у 5 (3,37 %) женщин. В Ib подгруппе выделены: вирус папилломы человека (6, 11, 18 и 33) у 39 (26,35 %) пациенток, вирус генитального герпеса – у 8 (5,40 %), цитомегаловирус – у 5 (3,37 %) пациенток. В Iv подгруппе обнаружена бактериальная флора: *E. coli*, *E. faecalis* у 10 (6,75 %), *St. aureus* – у 3 (2,0 %), *streptococcus* – у 6 (4,05 %).

Таким образом, наиболее выявляемым инфекционным агентом оказалась кандидозная инфекция

(*Candida albicans*), дающая типичные изменения покрова вульвы (трещины, белые налеты, синехии, гиперкератоз), на втором месте – генитальная вирусная инфекция, с преобладанием вируса папилломы человека: жжение, трещины, язвы, кондиломы, аномальные вульвоскопические картины. Специфическая инфекция (хламидиоз, мико и уреоплазмоз, трихомониаз) выявлена у 36 (26,3 %) пациенток.

Анализ вульвоскопических картин у женщин основной группы Ia подгруппы представлен следующими символами: истончение многослойного плоского эпителия (атрофия) у 9 (11,68 %) пациенток, утолщение многослойного плоского эпителия – у 7 (9,09 %), отек многослойного плоского эпителия и усиление сосудистого рисунка – у 21 (27,27 %), наличие творожистого налета на вульве – у 12 (15,58 %), подслизистые кровоизлияния – у 11 (14,28 %), трещины слизистой вульвы – у 15 (19,48 %), тонкая лейкоплакия вульвы – у 2 (2,59 %), пунктация, мозаика и кондиломы вульвы у 7 (9,09 %) (рис. 1–15).

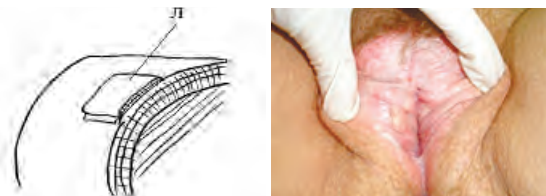


Рис. 1. Лейкоплакия вульвы.



Рис. 2. Мозаика вульвы.

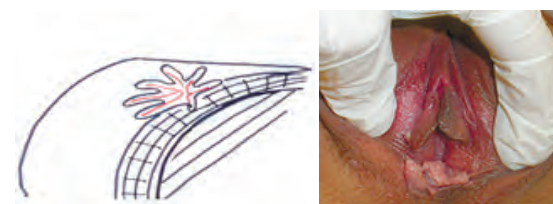


Рис. 3. Кондилома вульвы.

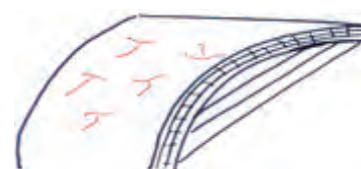


Рис. 4. Атрофия вульвы.



Рис. 5. Вульвит, представленный истончением многослойного плоского эпителия и усиленной сосудистой сетью.

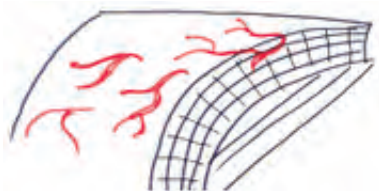


Рис. 6. Отёк, усиление сосудистой сети.



Рис. 7. Нормальное состояние кожи и слизистой вульвы после лечения.

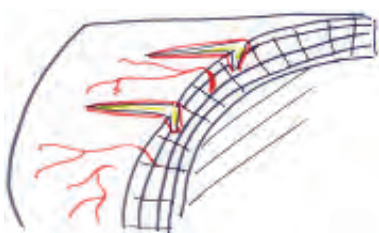


Рис. 8. Отёк кожи и слизистой, трещины и кровоизлияния.



Рис. 9. Вульвит, представленный отеком кожи и слизистой вульвы, трещинами и кровоизлияниями слизистой.

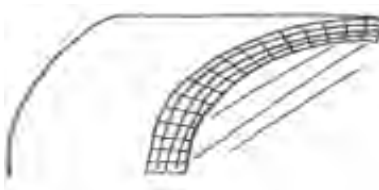


Рис. 10. Многослойный плоский эпителий.



Рис. 11. Нормальное состояние кожи и слизистой вульвы после лечения.

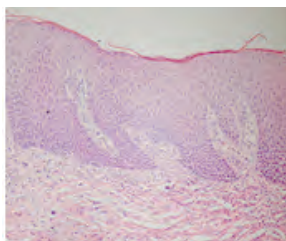


Рис. 12. Хронический вульвит.

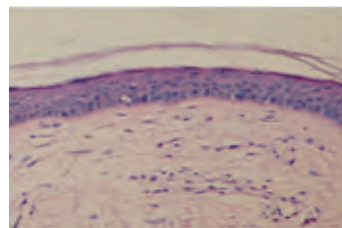


Рис. 13. Атрофия многослойного плоского эпителия вульвы на фоне хронического вульвита в стадии фибро-зирования.

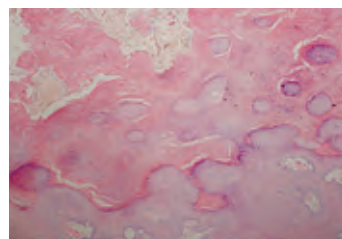


Рис. 14. Лейкоплакия вульвы на фоне хронического вульвита.

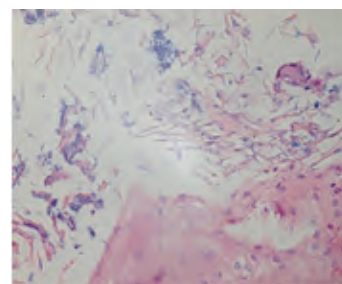


Рис. 15. Кандидозный вульвит.

Сравнение показателей местного иммунного статуса пациенток с хроническим вульвитом и здоровых женщин показало достоверное повышение провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о хроническом вялотекущем воспалительном процессе слизистой генитального тракта женщин с заболеваниями вульвы [7] (табл. 1).

При цитологическом исследовании мазков – соскобов с поверхности слизистой вульвы основной группы Ia подгруппы были выявлены: паракератоз, гиперкератоз, акантоз – у 52 (35,1 %), лейкоцитоз – у 24 (31,16 %), укрупнение ядер – у 1 (1,29 %). В Ib подгруппе у 32 (21,3 %), лейкоцитоз – у 7 (13,46 %), укрупнение ядер – у 13 (25,0 %), койлоцитоз – у 18 (34,6 %). В Iv подгруппе: нарушение ороговения эпителия были выявлены у 12 (8,0 %) лейкоцитоз – у 6 (31,57 %), укрупнение ядер – у 1 (1,92 %). В группе сравнения однозначные изменения были у 50,8 %; 21,3 %; 40,1 % соответственно.

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой вульвы у пациенток основной группы диагностировано: истончение эпидермиса с нормальным роговым слоем, гипер- и паракератоз; наличие активной пролиферации эпидермиса; сглаженный сосочковый слой, растянутый сосочковый слой; измененные ядерные структуры эпидермиса в виде увеличения ядра, многоядерность клеток; утолщение и отек эластиновых и коллагеновых волокон в строме; выявление мицелия гриба в строме исследуемой ткани; лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация; дисплазия эпителия I–III степени, кондиломы.

Таблица 1

Концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в цервикальной слизи при хронических вульвитах

Пациенты	sigA (мкг/мл)	IL-1 (пкг/мл)	ФНО-а (пкг/мл)	IL-4 (пкг/мл)
Ia подгруппа	302,8 ± 20,4	252,6 ± 18,2	339,09 ± 14,2	301,1 ± 12,0
Ib подгруппа	286,2 ± 8,9	301,5 ± 12,1	226,06 ± 13,4	201,2 ± 8,5
Iв подгруппа	189,6 ± 9,5	278,2 ± 10,2	345,6 ± 15,8	123,7 ± 15,6
Здоровые женщины (n = 42)	74,2 ± 2,7	58,4 ± 1,5	120,43 ± 5,3	646,64 ± 13,7
t	7,5	7,2	5,6	6,3
	6,2	8,5	4,3	7,3
	3,6	7,3	5,8	8,5
p	< 0,005	< 0,005	< 0,005	< 0,005
	< 0,05	< 0,05	< 0,005	< 0,05
	< 0,005	< 0,05	< 0,05	< 0,05

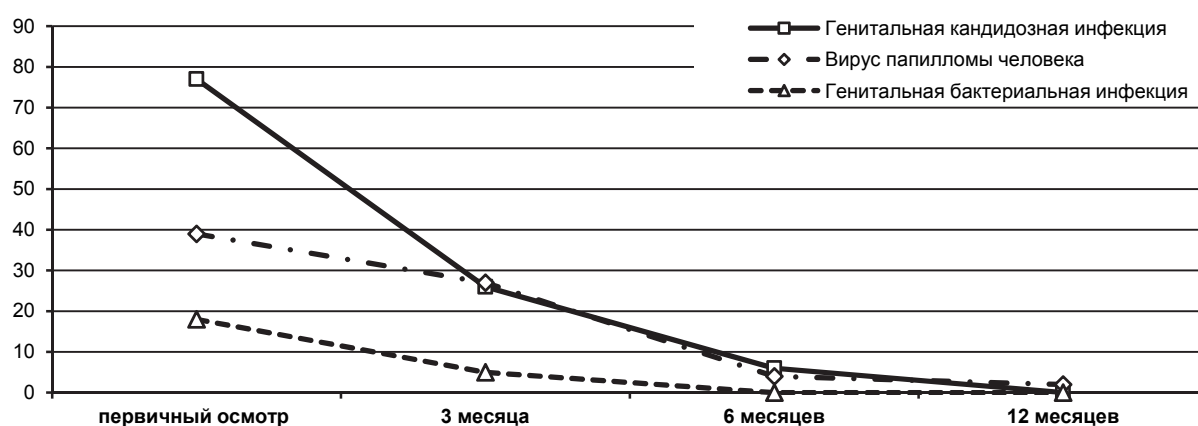


Рис. 16. Динамика изменений микробиологического фона генитального тракта женщин основной группы при хронических вульвитах за 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, при дистрофических процессах кожно-слизистого покрова вульвы были выявлены этиологически значимые инфекционные процессы, подтвержденные при вульвоскопии, цитологически и морфологически, а также подтверждены выраженным повышением уровней иммуноглобулинов, интерлейкинов и ФНО, показателями активного воспаления.

Проводимое лечение пациенток с заболеваниями вульвы считалось эффективным при отсутствии рецидивов в течение 12 месяцев наблюдения. Все женщины с дисплазией вульвы I и II степени основной группы и группы сравнения были пролечены комплексно: этиотропная терапия в зависимости от вида выявленного возбудителя, иммунокорригирующая терапия и хирургическое иссечение очагов дисплазии с захватом здоровых тканей, у двух – простая вульвэктомия с последующим этиотропным лечением для профилактики рецидива. Тем пациенткам, особенно из группы вирусных инфекций, у которых при нормальном состоянии кожно-слизистого покрова вульвы, сохранялись симптомы зуда, были дополнительно применены спирто-новокаиновые блокады 1:10 по Меламеду от 1 до 3 процедур через неделю. После этого явления зуда исчезли. Динамика изменений микробиологического

фона гениталий женщин основной группы выглядела следующим образом (рис. 16).

Таким образом, к 6-му месяцу наблюдения только у 11 больных были проведены процедуры, а к 12 месяцу – у 6, что составило 7,43 % и 4,05 % соответственно.

При сравнении в основной группе пациенток число рецидивов было достоверно ниже, чем у женщин группы сравнения. Эффективность лечения пациенток основной группы составила 95,9 %, что достоверно выше стандартного лечения, эффективность которого привела к улучшению процесса только у 42,7 %, т.е. все больные, получавшие симптоматическое лечение, оставались с теми же симптомами.

Противоречия в оценке дистрофических заболеваний вульвы и новые подходы к клинической картине и лечению вульвитов с позиций кандидозно-вирусно-бактериальных инфекций и морфологических данных позволили нам предложить алгоритм диагностики и лечения данных состояний и характеризовать вульвиты по степени тяжести поражения кожно-слизистого покрова вульвы:

– легкая, продолжительность болезни от нескольких месяцев до двух лет. Жалобы – периодический зуд, дискомфорт в области наружных половых

Таблица 2

Гистологическая структура биоптатов вульвы у пациенток с заболеваниями вульвы

Гистологическая картина	Основная группа (n = 148)					
	Ia подгруппа		Ib подгруппа		Iв подгруппа	
	n	%	n	%	n	%
1. Истончение эпидермиса с нормальным роговым слоем	26	33,76	5	9,61	7	36,84
2. Гипер- и паракератоз	11	14,28	27	51,92	3	15,78
3. Наличие активной пролиферации эпидермиса	54	70,12	39	75,0	4	21,05
4. Сглаженный сосочковый слой	4	5,19	3	5,76	2	10,52
5. Растянутый сосочковый слой	3	3,89	2	3,84	0	0
6. Измененные ядерные структуры эпидермиса в виде увеличения ядер	1	1,29	37	71,15	0	0
7. Многоядерность клеток	2	2,59	27	51,92	8	42,1
8. Утолщение и отек эластиновых и коллагеновых волокон	33	42,85	5	9,61	0	0
9. Выявление мицелия гриба в строме исследуемой ткани	70	90,9	0	0	0	0
10. Лейкоцитарная инфильтрация	58	75,32	21	40,38	19	100
11. Лимфоцитарная инфильтрация	7	9,09	32	6,15	5	26,31
12. Дисплазия эпителия I-II ст.	2	2,59	5	9,61	1	5,26
13. Дисплазия эпителия III ст.	0	0	2	3,84	0	0
14. Койлоцитоз и кондиломы вульвы	0	0	18	34,6	0	0

органов, диспареуния. Вульвоскопическая и гистологическая картина: незначительный отек и/или атрофия слизистой вульвы. Качество жизни пациентки не нарушено.

– средняя, продолжительность от 2 до 5 лет. Беспокоит постоянный зуд, дискомфорт, периодические ухудшения. Вульвоскопически: умеренно выраженный отек и/или атрофия, трещины, язвочки, выраженная гиперемия, наличие характерного творожистого налета. Гистологическая картина: выраженный отек стромы слизистой, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, фиброз стромы. Качество жизни нарушено, частые посещения врача, непрерывное лечение.

– тяжелая, длительность течения свыше 5 лет. Выраженные постоянные клинические симптомы, нарушающие качество жизни женщины, зуд нестерпимый, беспокоит в ночное время. Вульвоскопически: отек и/или атрофия слизистой вульвы, паретическое расширение сосудов, лейкоплакия, гиперкератоз, мозаика, пунктация слизистой вульвы. Гистологическая картина: выраженный отек стромы и слизистой, лейкоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, фиброз стромы, появление VIN I–III (дисплазий). Качество жизни женщины нарушено значительно.

При исследовании взаимосвязи выявленной генитальной инфекции в основной группе пациентов и наличием воспалительных изменений в гистологических картинах биоптатов вульвы обнаружена положительная линейная корреляция: чем тяжелее степень поражения вульвы клинически, тем сложнее морфологическая картина вульвита, вплоть до формирования VIN I–III (коэффициент корреляции Пирсона r приближен к 1 и равен 0,87). Алгоритм обследования пациенток с симптомами

болезни вульвы складывается из мониторинга возбудителей инфекций (бактериоскопический, бактериологический методы, ПЦР-диагностика), позволяющие выявить инфекционный характер вульвитов (табл. 2).

ВЫВОДЫ

Таким образом, при поражениях вульвы в виде изменений слизисто-кожного покрова, ранее представленных как крауроз, лейкоплакия, склеротический лишай, лихен и т.д., на наш взгляд, вполне доказательным выглядит признание следующего диагноза – хронический рецидивирующий вульвит I–III степени тяжести, ассоциированный кандидозно-вирусно-бактериальной инфекцией, так как этиотропная терапия привела к эффективности в 95,9 % и позволила добиться восстановления нормального анатомо-морфологического состояния вульвы. Доказательством явились исчезновения вульвоскопических изменений, а также жалоб пациентов. Проведение этиотропного лечения хронических вульвитов кандидозно-вирусно-бактериального характера позволило получить снижение числа рецидивов за год наблюдения до 4,05 %. В группе сравнения выздоровления и восстановления анатомии слизисто-кожного покрова вульвы не было.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция. – М., 2006. – 192 с.
2. Бохман Я.В., Койро М.А., Таджибаева Ю.Т. Злокачественные опухоли вульвы. – Ташкент, 1986. – 158 с.
3. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – № 3 – С. 30–36.

4. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Грибковые инфекции в гинекологии. Принципы лечения // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 4–6.
5. Реуцкая М.А. Микробиологические и морфологические подходы к диагностике и лечению заболеваний вульвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2012. – 24 с.
6. Русакевич П.С. Заболевания вульвы: практическое руководство. – М.: МИА, 2007. – С. 73–1414.
7. Farrell A.M., Dean D., Charnock F.M., Wojnarowska F. Cytokine profile of lichen sclerosus indicates a TH1 type immune response // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, N 9. – P. 740.
8. Friedrich E.G. Vulvar disease. – Philadelphia, 1976. – 624 p.
9. Friedrich E.G. Jr. Vulvar dystrophy // Clin. Obstet. Gynecol. – 1985. – Vol. 28, N 1. – P. 178–187.
10. Marinoff S.C., Goldstein A.T., Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosus. A report of 4 cases // J. Reprod. Med. – 2004. – Vol. 49, N 10. – P. 778–780.
11. Micheletti L. et al. Vulvology. A proposal for a multidisciplinary subspecialty // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, N 9. – P. 715–717.
12. Moyal-Barracco M., Neill S. Treatment of vulvar lichen sclerosus: What the experts do // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, N 9. – P. 740–741.
13. Nowakowski Z. et al. Diagnostic value of the PDD method in evaluation of vulvar lesions // Europ. J. Gynecol. Oncolog. – 2005. – Vol. 26, N 1. – P. 75–78.
14. Song L., Jiao L., Li D. Jiefangjun yixue zazhi // Med. J. Chin. People's Liberation Army. – 2004. – Vol. 29, N 12. – P. 1086–1087.

Сведения об авторах

Кулинич Светлана Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Горького, 36; тел.: 8 (3952) 33-57-45; e-mail: kulinich@zmail.ru)

Реуцкая Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог МЦ «Виктория»

Ежова Ирина Всеволодовна – главный врач ГПЦ г. Иркутска

Покинчереда Татьяна Владимировна – заведующая гинекологическим отделением ГПЦ г. Иркутска

М.Л. Лебедь¹, С.Н. Бочаров^{1, 2}**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Исследование включало данные о послеоперационном лечении 120 пациентов, перенёвших одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. У 40 пациентов группы клинического сравнения использовали традиционную программу послеоперационной интенсивной терапии. В основной группе, включавшей 80 пациентов, программа интенсивного лечения была оптимизирована. Более высокая клиническая эффективность интенсивной терапии у пациентов основной группы подтверждалась значимым уменьшением длительности пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации. Из 3 исследованных показателей, отражающих послеоперационную реакцию организма, значимые межгрупповые отличия были обнаружены только при сравнении индекса потребления миокардом кислорода, характеризующего тип адаптационной реакции. При этом реализация адаптации по резистентному (активному) типу свидетельствовала о прилагаемых усилиях организма для достижения адаптации, а соответственно, недостаточной эффективности программы послеоперационной интенсивной терапии. Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности оценки общей эффективности программы послеоперационной интенсивной терапии с помощью определения типа стратегии адаптации.

Ключевые слова: тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, стратегии адаптации, резистентность, толерантность

DETERMINATION OF A TYPE OF ADAPTATION STRATEGY AS A METHOD OF ESTIMATION OF EFFECTIVENESS OF INTENSIVE THERAPYM.L. Lebed¹, S.N. Bocharov^{1, 2}¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The research included data on the postoperative treatment of 120 patients after one-side total hip replacement. In 40 patients of clinical comparison group we used traditional program of postoperative intensive therapy. Program of intensive treatment in main group consisted of 80 patients was optimized. Higher clinical effectiveness of intensive therapy in patients of main group was proved by significant decrease of duration of staying in Intensive Care Unit. Significant intergroup differences were revealed only at the comparison of index of consumption of oxygen by myocardium that characterizes type of adaptation reaction. At that realization of adaptation by resistant (active) type testified to the attempts of an organism to achieve adaptation and, consequently, to the insufficient effectiveness of program of postoperative intensive therapy. Achieved data allows to conclude about possibility of an estimation of general effectiveness of the program of postoperative intensive therapy with use of determination of the type of adaptation strategy.

Key words: total hip replacement, adaptation strategies, resistance, tolerance

ВВЕДЕНИЕ

Патологические процессы, запускаемые хирургической травмой, получают своё продолжение и в послеоперационном периоде. В повреждённых во время вмешательства тканях развивается воспаление, усиливающее первичную ноцицептивную афферентацию [4]. Восстановление качественно-количественного состава крови занимает при операциях на опорно-двигательной системе, по нашим наблюдениям, до 7–10 дней в зависимости от объёма геморагии.

Послеоперационная интенсивная терапия имеет целью коррекцию патологических процессов и поддержание гомеостаза организма в период непосредственно после завершения оперативного вмешательства.

Соотношение эндогенной защитно-приспособительной реакции и проводимого лечения является взаимодополняющим: активация стресс-реализующих систем демонстрирует недостаточную эффективность послеоперационной

интенсивной терапии. Все гормоны стресс-реализующих систем обладают калоригенным эффектом, способствующим развитию адаптации по резистентному (активному) типу [1]. **Целью настоящего исследования** стала проверка гипотезы о том, что диагностику типа адаптационной реакции можно использовать для оценки общей эффективности лечения, проводимого после хирургического вмешательства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов в возрасте от 31 до 76 лет, из которых женщин – 68, мужчин – 52. По физическому состоянию все пациенты соответствовали III степени анестезиологического риска по классификации ASA. В клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН всем пациентам в плановом порядке по поводу различных заболеваний тазобедренного сустава или проксимального отдела бедра было выполнено одностороннее тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

В зависимости от программы послеоперационной интенсивной терапии пациенты были распределены на две группы. В группу клинического сравнения вошли 40 человек, у которых использована традиционная программа, включавшая моноанальгезию промедолом и корригирующую инфузионно-трансфузионную терапию, основанную на гиперволемической гемодилюции. У 80 больных, составивших основную группу, использовали разработанную программу интенсивной терапии, в которой послеоперационное обезболивание обеспечивалась НПВС кетопрофеном в сочетании с промедолом, а инфузионно-трансфузионная терапия основывалась на нормализации транкапиллярного обмена [2, 6]. Исходно группы не имели значимых отличий по формальным признакам (гендерное соотношение, возраст, сопутствующая патология). Для каждого пациента до операции, на 1-е, 2-е и 4–5-е сутки после операции рассчитывали индекс потребления миокардом кислорода как произведение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, а в образцах венозной крови определяли концентрацию кортизола (методом иммуноферментного анализа) и глюкозы (глюкозооксидазным методом) [3, 5]. При оценке общей эффективности послеоперационной интенсивной терапии использовали показатель длительности пребывания пациентов в ПИТиР.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). При множественных сравнениях учитывали поправку Бонферрони. Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели концентрации кортизола и глюкозы в крови мы использовали для демонстрации активности стресс-реализующих систем. Представленная в таблице 1 послеоперационная динамика кортизолемии у пациентов в двух исследованных группах в целом носила аналогичный характер. В обеих группах концентрация кортизола крови в 1-е сутки после операции статистически достоверно была ниже исходных значений ($p < 0,05$). Данные о концентрации кортизола в крови, полу-

ченные на последующих этапах исследования, уже не имели значимых отличий с исходным уровнем как в основной группе, так и в группе клинического сравнения. При этом мы не получили достоверных межгрупповых отличий ни на одном этапе наблюдения.

Результаты исследования концентрации кортизола в двух группах пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, свидетельствуют об эффективной в целом адаптации пациентов в послеоперационном периоде. Важную роль для достижения адаптации пациентов в условиях множественной скелетной хирургической травмы сыграло использование для обезболивания наркотических анальгетиков, являющихся мощными универсальными адаптогенами и ингибирующих синтез кортикостероидов. В то же время необходимо отметить, что при равном уровне кортизолемии в двух группах послеоперационная дозировка наркотических анальгетиков в основной группе за счёт комбинирования с НПВС была достоверно ниже, чем в группе клинического сравнения ($p < 0,01$ и $p < 0,03$ в 1-е и 2-е сутки после операции соответственно).

Динамика уровня гликемии у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, в двух изученных группах также была аналогичной и не имела значимых межгрупповых отличий (табл. 2). Общие для двух групп изменения показателя заключались в достоверном повышении уровня гликемии, зарегистрированном с первых суток после вмешательства ($p < 0,001$) и сохраняющегося на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. Выраженность послеоперационной гипергликемии была незначительной. Уже со 2-х суток послеоперационного наблюдения у большинства пациентов показатель находился в пределах нормального диапазона. Тем не менее, достоверное повышение уровня гликемии у пациентов, перенёсших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, отражает характерное для постагрессивных состояний смещение баланса про- и контринсулярных гормонов в сторону последних.

Включение эндогенных механизмов адаптации происходит, когда в адаптации возникает потребность. Маркеры стресса демонстрируют усилия организма по достижению адаптации и, соответственно, отражают недостаточную адаптацию

Таблица 1
Динамика кортизолемии у пациентов основной группы и группы клинического сравнения,
Me (P_{25} , P_{75})

Группы	Концентрация кортизола в крови (нмоль/л)			
	До операции	1-е сутки	2-е сутки	4–5-е сутки
Основная группа	379 (270–455)	156* (114–233)	271 (178–316)	290 (205–354)
Группа клинического сравнения	427 (353–508)	215* (183–252)	294 (139–376)	300 (175–355)
p между группами	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: $N = 150–660$ нмоль/л; * – $p < 0,05$ к исходному уровню.

Таблица 2

Динамика гликемии у пациентов основной группы и группы клинического сравнения, Ме (P_{25} ; P_{75})

Группы	Концентрация глюкозы в крови (ммоль/л)			
	До операции	1-е сутки	2-е сутки	4–5-е сутки
Основная группа	4,7 (4,5–5,1)	5,7* (5,1–6,4)	5,2* (4,9–5,4)	5,5* (5,4–5,8)
Группа клинического сравнения	4,8 (4,5–5,3)	5,7* (5,3–6,5)	5,3* (4,9–5,5)	5,4* (4,2–5,8)
p между группами	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание: $N = 3,3–5,6$ ммоль/л; * $p < 0,05$ к исходному уровню.

Таблица 3

Динамика индекса потребления миокардом кислорода у пациентов основной группы и группы клинического сравнения, Ме (P_{25} ; P_{75})

Группы	САД × ЧСС (усл. ед.)			
	До операции	1-е сутки	2-е сутки	4–5-е сутки
Основная группа	10325 (9200; 11250)	11100 (9400; 11950)	11040 (9300; 11525)	11055 (9510; 11845)
Группа клинического сравнения	9590 (9090; 11408)	10925 (9250; 12263)	11883* (10444; 13063)	11550 (10406; 13163)
p между группами	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

Примечание: $N = 9000–12000$ усл. ед.; * $p < 0,05$ к исходному уровню.

пациента в результате проводимого лечения. Таким образом, эндогенная адаптация и интенсивная терапия дополняют друг друга.

В настоящем исследовании показатели гликемии и кортизолемии, характеризующие стресс-реакцию, демонстрировали разнонаправленную послеоперационную динамику и не имели значимых межгрупповых отличий, а поэтому и не позволили сделать однозначный вывод об эффективности программ послеоперационной терапии.

Индекс потребления миокардом кислорода мы использовали в качестве аналога показателя общего потребления кислорода, интегрального показателя, характеризующего тип адаптационной стратегии. Доступность определения индекса, рассчитываемого по показателям гемодинамики, позволяет использовать его в качестве скринингового метода оценки адаптации.

Как следует из таблицы 3, индекс потребления миокардом кислорода в исследуемых группах имел отчётливую тенденцию к увеличению в послеоперационном периоде. Однако если в основной группе эта тенденция не подтверждалась статистическим анализом, то в группе клинического сравнения значение индекса во 2-е сутки после операции достоверно было выше как исходного уровня ($p < 0,005$), так и аналогичного значения основной группы ($p < 0,05$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что адаптация в группе клинического сравнения в условиях множественной хирургической скелетной травмы формировалась по резистентному типу и сопровождалась более высокой нагрузкой на сердце.

Сопоставление клинической эффективности программ интенсивной терапии по продолжительности пребывания пациентов в ПИТиР показало, что в группе клинического сравнения этот показатель был примерно на 2 суток больше,

чем в основной группе ($p < 0,001$). Таким образом, программа интенсивной терапии, использованная у пациентов группы клинического сравнения и способствовавшая адаптации по резистентному типу, была менее эффективной, по сравнению с таковой в основной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из трёх исследованных показателей, характеризующих послеоперационную реакцию организма, значимые межгрупповые отличия были обнаружены только при сравнении индекса потребления миокардом кислорода, являющегося аналогом показателя общего потребления кислорода – главного критерия типа адаптационной реакции. При этом реализация адаптации по резистентному (активному) типу свидетельствовала о прилагаемых усилиях организма для достижения адаптации, а соответственно, недостаточной эффективности программы послеоперационной интенсивной терапии.

Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности оценки общей эффективности программы послеоперационной интенсивной терапии с помощью определения типа стратегии адаптации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Лебедь М.Л. Защитные стратегии организма в анестезиологической и реанимационной практике. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 152 с.
2. Восполнение кровопотери в плановой хирургии. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/157 от 06.05.2010 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1274160189.30145-6498.xls>.

3. Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова. – М: Медицина, 1987. – 366 с.

4. Послеоперационная боль: Руководство. Пер. с англ. / Под ред. Ф.М. Ферранте, Т.Р. Вейд Бонкора. – М.: Медицина, 1998. – 640 с.

5. Савельев О.Н., Кутепов С.М. Стратегия и тактика инфузионной терапии при острой

травме, осложненной массивной кровопотерей. – Екатеринбург, 1996. – 183 с.

6. Сороковиков В.А., Сидорова Г.В., Шурыгина И.А., Черникова О.М. Состояние и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4, Ч. 1. – С. 332–334.

Сведения об авторах

Бочаров Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-67; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Лебедь Максим Леонидов – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

К.Б. Лелявин, В.В. Дворниченко

МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ, АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России (Иркутск)

Представлен анализ результатов хирургического лечения 896 пациентов с мышечно-неинвазивным раком мочевого пузыря, оперированных в период с 2000 по 2011 гг.: 662 (73,9 %) мужчины и 234 (26,1 %) женщины в возрасте от 31 до 84 лет (средний возраст – 61,6 лет). Авторы описывают опыт использования биполярной трансуретральной резекции (TURis) и вапоризации (vap) опухолей мочевого пузыря. Изучены частота, характер рецидивирования и показатели выживаемости (общей, онкоспецифической, безрецидивной) после трансуретрального оперативного лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП) в стадиях Ta, T1 и Tis. Очевидное преимущество биполярной трансуретральной резекции (TURis) и вапоризации (vap) опухолей мочевого пузыря, по сравнению с другими, предполагает, что в ближайшем будущем TURis-vap будет служить в качестве «золотого стандарта» в хирургии мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, биполярная трансуретральная резекция, монополярная трансуретральная резекция, послеоперационные осложнения, рецидивирование, выживаемость

MUSCLE NON-INVASIVE BLADDER CANCER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES, TREATMENT OUTCOMES, SURVIVAL ANALYSIS

К.Б. Lelyavin, V.V. Dvornichenko

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The article presents the analysis of the results of surgical treatment of 896 patients with muscle non-invasive bladder cancer who were operated in the period from 2000 to 2011: 662 (73,9 %) men and 234 (26,1 %) women of 31–84 years (average age – 61,6 years). The authors describe experience of using bipolar transurethral resection (TURis) and vaporization (vap) for a urinary bladder tumor. The article represents the study of frequency and nature of the recurrence and survival rate (common, oncology-specific, disease-free) after transurethral surgery of patients with non-muscle invasive bladder cancer (BC) of Ta, T1 and Tis stages. The obvious advantage of the technique bipolar transurethral resection (TURis) and vaporization (vap) over others suggests that in the nearest future the TURis-vap will serve as the “golden standard” in non-muscle invasive bladder tumors surgery.

Key words: non-muscle invasive bladder tumor, bipolar transurethral resection, monopolar transurethral resection, postoperative complications, recurrence, survival

Во всем мире отмечается неуклонный и значительный рост онкологической заболеваемости, не является исключением рак мочевого пузыря. В России заболеваемость раком мочевого пузыря составляет 9,64 на 100 000 населения и уступает по аналогичному показателю раку предстательной железы и почки [2, 13]. Мышечно-неинвазивный (Tis, Ta, T1) рак мочевого пузыря – МНРМП (синоним: поверхностный) относится к наиболее распространенным формам, составляющим 70–85 % от всех злокачественных новообразований мочевого пузыря (МП), которые представлены стадиями Ta (70 %), T1 (20 %) и карциномой *in situ* (10 %) [9]. В Иркутской области за последние 10 лет ежегодно регистрируется более 200 новых случаев РМП, а выявляемость I–II стадии в 2010 году составила 62,6 % (в 1999 г. – 19,8 %).

Основным и первым этапом в диагностике и лечении МНРМП является монополярная трансуретральная резекция опухоли МП, нашедшая применение и при инвазивных формах, признанная во всем мире эталонным (стандартным) методом лечения данного заболевания [11, 15, 17, 19]. Несмотря на все преимущества, монополярная ТУР не может претендовать на исключительную роль в лечении данной патологии ввиду большого числа

рецидивов опухоли у 50–90 % пациентов, развития интра- и послеоперационных осложнений (глубокого термического повреждения тканей, кровотечения, ТУР-синдрома, неконтролируемой перфорации МП из-за стимуляции запирательного нерва, неполного удаления опухоли, плохой интраоперационной визуализации, нарушения полостной ориентации при массивном кровотечении, длительно не проходящих ирритативных симптомов) у 20 % пациентов [6, 8, 12].

Одним из новых эндоуретральных методов, пополнивших арсенал урологов в 1998 г., стала биполярная ТУР (TURis) в физиологическом растворе, получившая широкое распространение в хирургии доброкачественной гиперплазии простаты [5, 14, 21]. Электропроводящая среда (0,9% раствор натрия хлорида) способствует созданию электрического разряда между электродами (активным и возвратным), ограничивая распространение электрического тока по всему организму [1, 18, 20].

Исследовательских работ, в которых оценивались возможности нового описанного выше метода эндоуретрального лечения, в том числе непосредственные результаты лечения и анализ выживаемости пациентов с данными формами РМП, немного [1, 3]. С учетом разноречивых сведений о

возможностях биполярной ТУР в физиологическом растворе и единичных сообщениях о результатах лечения пациентов МНРМП была поставлена цель оценить собственные данные по результатам работы Иркутского областного онкологического диспансера и сопоставить полученную информацию с непосредственными и отдаленными результатами при использовании эталонного метода – монополярной трансуретральной резекции и вапоризации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использованы результаты обследования и лечения 896 больных МНРМП, оперированных в ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, главный врач – д.м.н., профессор В.В. Дворниченко) в период с 2000 по 2011 гг. Диагноз во всех случаях был установлен на основании морфологического исследования биоптатов и операционного материала. Использовали методику одноцентрового, рандомизированного, открытого, ретроспективного, обсервационного, когортного клинического исследования.

Критерии включения: гистологическая верификация первичных или рецидивных опухолей МП в стадии Ta, T1 и карцинома *in situ* (Tis) по классификации TNM шестого издания (2002 г.); отсутствие клинически определяемых метастазов в лимфатические узлы (N0) и отдаленные органы (M0) по данным клинических и инструментальных методов исследования; компенсированная функция внутренних органов; отсутствие в анамнезе специального (неoadъювантного химиолучевого лечения) или лечения по поводу других злокачественных опухолей; отсутствие противопоказаний для проведения эндоуретрального хирургического лечения и признаков активной фазы воспаления органов мочеполовой системы; наличие информированного согласия пациента на участие в данном исследовании;

возможность повторного обследования через 1, 3, 6 месяцев и более после первичного оперативного вмешательства. Стандартный план обследования и показания к выполнению операции определяли, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [4].

На первом этапе все 896 пациентов получили хирургическое эндоуретральное лечение и были рандомизированы на две группы. В основную группу (далее ОГ) вошло 256 (28,6 %) больных МНРМП, оперированных с использованием биполярных технологий эндоуретрального удаления опухоли МП – резекции (TURis) и вапоризации (var) в 0,9% растворе NaCl – TURis-var (UES-40 Surg. Master, Olympus). В группу клинического сравнения (далее ГКС) вошло 640 (71,4 %) больных с МНРМП, оперированных с использованием эталонного метода эндоуретрального удаления опухолей МП – монополярной резекции (TUR) и вапоризации (var) – TUR-var (Autocon, серии 350, Karl Storz). В ОГ операция в изолированном варианте выполнена у 76 (29,7 %) пациентов, в комплексе с адъювантной внутрипузырной лекарственной терапией доксорубицином (50 мг) – у 56 (21,9 %), с митомицином С (40 мг) – у 76 (29,7 %), с вакциной БЦЖ (Имулон) – у 48 (18,7 %). В ГКС лечение проведено в монорежиме у 214 (33,5 %) пациентов, в комплексе с адъювантной внутрипузырной терапией доксорубицином (50 мг) – у 240 (37,6 %), с митомицином С (40 мг) – у 130 (20,3 %), с вакциной БЦЖ (Имулон) – у 55 (8,6 %) больных.

Возраст 896 больных, среди которых 662 (73,9 %) мужчины и 234 (26,1 %) женщины, представлен следующими данными сводной статистики: среднее – 61,6 года; мода – 60 лет; минимум – 31 год; 1-й квартиль – 55 лет; медиана – 63 года; 3-й квартиль – 68 лет; максимум – 84 года. Возрастная характеристика больных представлена в соответствии с рисунком 1:

Основная группа: $N = 256$; $D = 0,0830308032$; $p < 0,1000$; Лиллиефорса- $p < 0,00999999978$.
Группа клинического сравнения: $N = 640$; $D = 0,0818153573$; $p < 0,01000$;
Лиллиефорса- $p < 0,00999999978$.

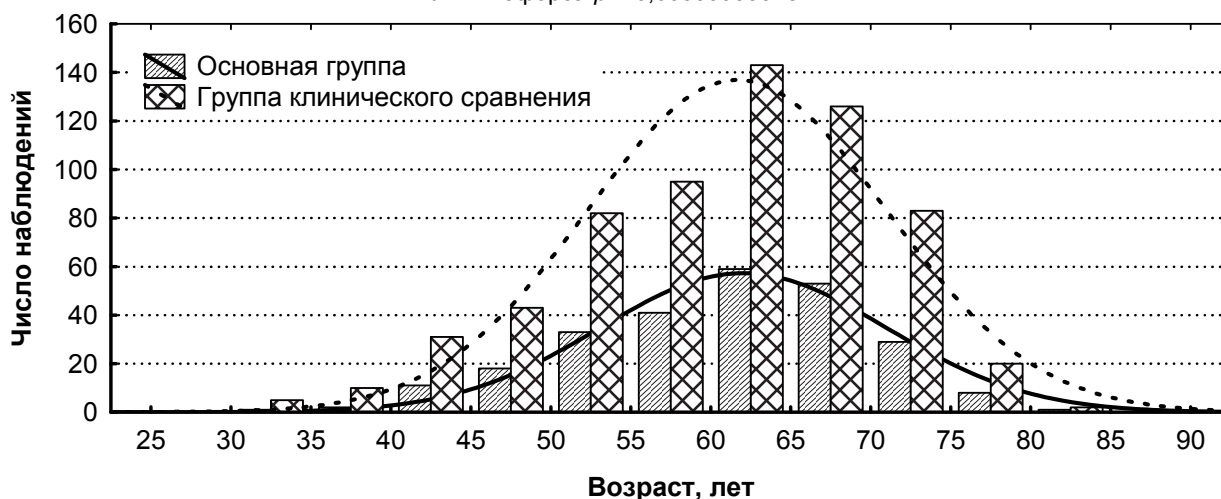


Рис. 1. Характеристика возраста больных в исследуемых группах.

в ОГ среднее – 61,8 года, мода – 60 лет, минимум – 34 года, 1-й квартиль – 55 лет, медиана – 63 года, 3-й квартиль – 69 лет, максимум – 83 года; в ГКС: среднее – 61,5 года, мода – 60 лет, минимум – 31 год, 1-й квартиль – 55 лет, медиана – 63 года, 3-й квартиль – 68 лет, максимум – 84 года.

По возрастно-половому составу между пациентами мужского и женского пола выявлены различия: у мужчин мода – 60 лет, минимум – 31 год, 1-й квартиль – 55 лет, медиана – 63 года, 3-й квартиль – 68 лет, максимум – 83 года; у женщин мода – 55 лет, минимум – 33 года, 1-й квартиль – 56 лет, медиана – 63 года, 3-й квартиль – 68 лет, максимум – 84 года. Уровень инвазии изучаемого заболевания TaNOMO зафиксирован у 94 (36,7 %) пациентов, T1NOMO – у 156 (61,0 %), carcinoma *in situ* – у 6 (2,3 %) пациентов ОГ; аналогичные данные в ГКС: TaNOMO – в 222 (34,7 %) случаях, стадия T1NOMO – в 411 (64,2 %), carcinoma *in situ* – в 7 (1,1 %) случаях. Высокая, умеренная и низкая степень дифференцировки опухолей МП диагностированы среди пациентов ОГ в 184 (71,9 %), 56 (21,8 %) и 16 (6,3 %) случаях соответственно, а в ГКС – в 466 (72,8 %), 125 (19,5 %) и 49 (7,6 %) случаях соответственно.

Сводная статистическая информация о длительности (мес.) анамнеза заболевания РМП в ОГ: среднее – 4,2; мода – 4,5; минимум – 0,1; 1-й квартиль – 2,3; медиана – 3,6; 3-й квартиль – 4,025; максимум – 55 (рис. 2). Количество пациентов в ОГ с учетом длительности анамнеза заболевания: до 1 мес. – 23 (9,0 %) случая, от 1 до 3 мес. – 64 (25,0 %), до 6 мес. – 169 (66,0 %).

Аналогичная информация в группе клинического сравнения составила: среднее – 4,0; мода – 1,5; минимум – 0,1; 1-й квартиль – 1,3; медиана – 2,7; 3-й квартиль – 4,5; максимум – 60. Количество пациентов в ГКС с учетом длительности анамнеза заболевания

РМП: до 1 мес. – 127 (19,8 %) случаев, от 1 до 3 мес. – 222 (34,7 %), до 6 мес. – 291 (45,5 %).

В ОГ первичный РМП диагностирован у 180 (70,3 %), в ГКС – у 399 (62,3 %) пациентов; рецидивный – в 76 (29,7 %) и 241 (37,7 %) случае соответственно. Монофокальные новообразования выявлены у 171 (66,7 %) больного в ОГ и у 499 (77,9 %) – в ГКС, мультифокальные – у 85 (33,2 %) и 141 (22,0 %) больного в соответствующих группах. При анализе гистологической структуры МНРМП у 725 (80,9 %) больных верифицирован переходноклеточный рак, у 109 (12,1 %) – плоскоклеточный, у 62 (7,0 %) – аденокарцинома.

Результаты исследования обработаны с помощью модулей статистической программы Statistica 6.0. Сравнение групп по количественным и качественным признакам проводилось с использованием соответствующего непараметрического метода (критерий согласия Колмогорова – Смирнова) и метода сравнения групп по качественному бинарному признаку (анализ таблиц 2×2). При проверке гипотез использовался 5% уровень значимости. При анализе выживаемости (общей, безрецидивной, скорректированной) использовали несколько общепринятых методов, рекомендуемых Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена, Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Научно-исследовательским институтом онкологии им. Н.Н. Петрова [10, 16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сводная статистическая характеристика продолжительности операции (мин) в ОГ составила: среднее – 25,3; мода – 20; минимум – 12; 1-й квартиль – 20; медиана – 24; 3-й квартиль – 34; максимум – 45; размах – 33. Соответствующие данные в ГКС: среднее – 28,0; мода – 20; минимум – 13; 1-й квартиль – 20;

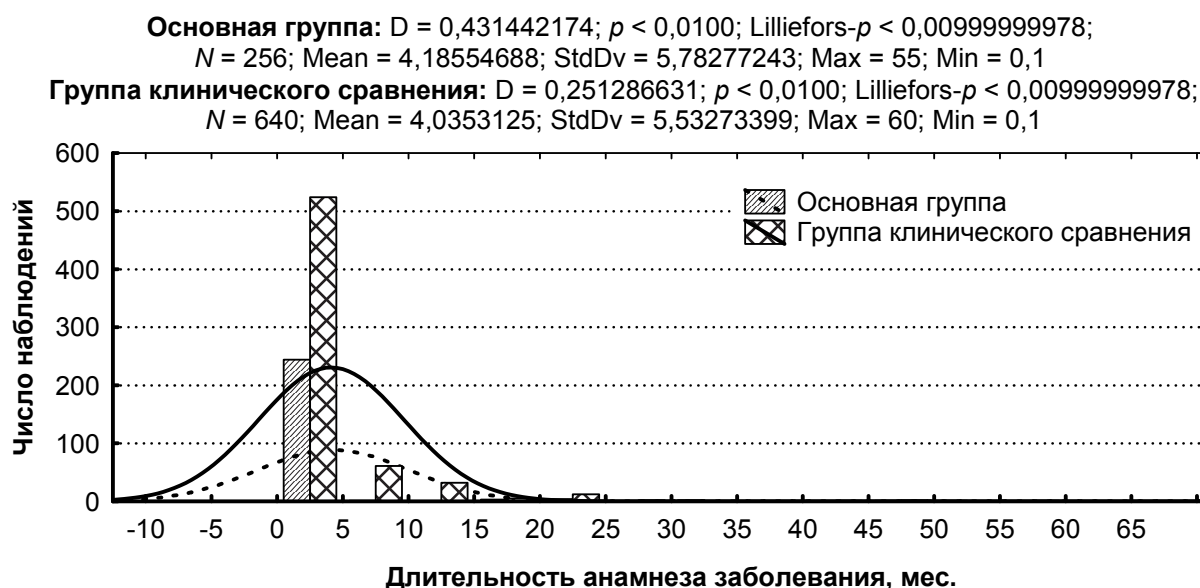


Рис. 2. Характеристика длительности анамнеза заболевания в исследуемых группах (мес.).

Основная группа: $N = 256$; Mean = 25,3476563; StdDv = 7,25719618; Max = 45; Min = 12
Группа клинического сравнения: $N = 637$; Mean = 28,011617; StdDv = 9,08661276; Max = 65; Min = 13

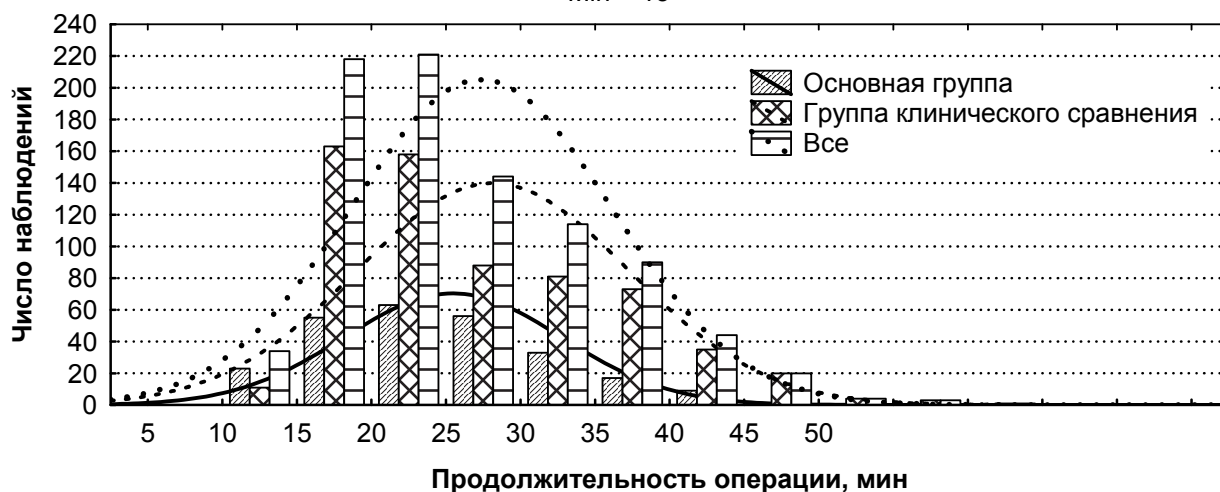


Рис. 3. Характеристика длительности эндоуретральной операции в исследуемых группах (мин).

медиана – 25; 3-й квартиль – 35; максимум – 65; размах – 52 ($D_{ks} = 1,814$; $p\text{-value} = 0,003$). По данным Р.А. Калантарова (2010), среднее время операции при монополярной ТУР без вапоризации составило $29,2 \pm 5,5$ мин, при биполярной – $23,1 \pm 6,9$ мин (рис. 3).

Из 896 оперированных больных МНРМП хирургические осложнения возникли в 134 (15,0 %) случаях, из них в 45 (5,0 %) случаях зарегистрированы интраоперационные осложнения, в 61 (6,8 %) и 28 (3,1 %) возникли осложнения, соответственно, раннего и позднего послеоперационного периода. После операции летальный исход наступил у 1 (0,2 %) пациента из ГКС. Анализ таблиц 2×2 позволяет утверждать, что у 21 (8,2 %) пациента с хирургическими осложнениями в ОГ и у 88 (13,8 %) – в ГКС различия статистически значимы (95% ДИ разницы относительных частот пациентов с осложнениями в соответствующих группах составил $[-0,098; -0,001]$). В частности, статистически значимыми различиями обладают группы по признаку ранних послеоперационных осложнений (ОГ – 9 (3,5 %) пациентов, ГКС – 5 (28,1 %) пациентов при 95% ДИ разницы относительных частот $[-0,08; -0,02]$).

Проведенный статистический анализ эмпирических распределений длительности операций и количества койко-дней на основе критерия согласия Колмогорова – Смирнова свидетельствует в пользу того, что распределения генеральных совокупностей для ОГ и ГКС различны. Дополнительно гипотезы о равенстве математических ожиданий распределений соответствующих величин для групп отвергнуты в пользу альтернативных гипотез о том, что математические ожидания распределений длительности операций и количества койко-дней в ОГ меньше, чем в ГКС, при уровне значимости 0,05.

В качестве результирующего статистически значимого показателя клинической эффективности биполярной TURis-var предполагается сокращение

времени (час.) дренирования мочевого пузыря уретральным катетером после операции и срока пребывания больных в стационаре. В ГКС показатель дренирования мочевого пузыря составил: среднее – 28,5; мода – 20; минимум – 2; 1-й квартиль – 20; медиана – 22; 3-й квартиль – 40; максимум – 64; размах – 62. В ОГ аналогичные показатели составили: среднее – 21,9; мода – 20; минимум – 19; 1-й квартиль – 20; медиана – 20,5; 3-й квартиль – 22,5; максимум – 75; размах – 56 (рис. 4). Продолжительность послеоперационного койко-дня в ОГ составила: в среднем – 8,8 дней; мода – 6; минимум – 5; 1-й квартиль – 6; медиана – 9; 3-й квартиль – 10; максимум – 24; размах – 19. Соответственно, в ГКС данные показатели составили: среднее – 10,7; мода – 9; минимум – 2; 1-й квартиль – 8; медиана – 10; 3-й квартиль – 13; максимум – 26; размах – 24 ($D_{sk} = 4,42$; $p\text{-value} < 0,001$) (рис. 5).

В исследовании Р.А. Калантарова (2010) среднее время дренирования МП уретральным катетером составило при монополярной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью – $25,5 \pm 7,8$ час., тогда как при биполярной резекции – $21,1 \pm 4,21$ час., койко-день – $6,1 \pm 1,5$ и $4,5 \pm 1,05$ соответственно.

В нашем исследовании в ГКС из 639 пациентов (1 выбыл) рецидивы возникли у 309 (48,3 %), в ОГ из 256 пациентов, оперированных с использованием биполярного электрического тока методом TURis-var, рецидивные опухоли обнаружены у 66 (25,8 %) больных. В таблице 1 приведены обобщенные данные о характере рецидивирования МНРМП в исследуемых группах с учетом стадии заболевания, степени дифференцировки и особенностей роста опухоли МП, а также способа эндоуретральной операции.

После эндоуретрального лечения в течение пяти лет наблюдения выжили 569 (63,6 %) пациентов: в ОГ – 172 (67,2 %), в ГКС – 397 (62,1 %) (табл. 2). В настоящей работе представлены показатели пятилетней выживаемости, рассчитанные прямым методом.

Основная группа: $N = 256$; Mean = 21,9277344; StdDv = 6,49325837; Max = 75; Min = 19
Группа клинического сравнения: $N = 640$; Mean = 28,5882813; StdDv = 11,0063833; Max = 64; Min = 2



Рис. 4. Характеристика длительности дренирования мочевого пузыря уретральным катетером в исследуемых группах (час.).

Основная группа: $N = 256$; Mean = 8,82421875; StdDv = 3,1728566; Max = 24; Min = 5
Группа клинического сравнения: $N = 640$; Mean = 10,6921875; StdDv = 3,55822592; Max = 26; Min = 2

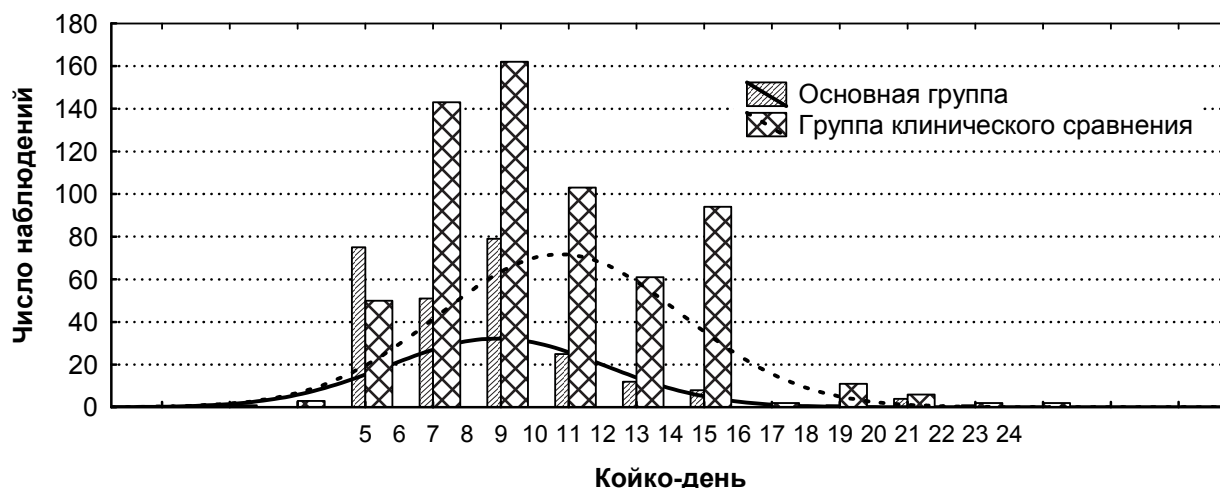


Рис. 5. Продолжительность послеоперационного койко-дня в исследуемых группах.

Пятилетняя безрецидивная выживаемость среди больных ОГ оказалась выше на 19,0 %, чем у пациентов в ГКС. Данный показатель в ОГ составил 58,6 % (в ГКС – 39,6 %) и был выше аналогичного показателя подгруппах ГКС: TURis-вар в монорежиме на 30,6 % (в ОГ – 54,0 %, в ГКС – 23,4 %); доксорубицина – на 17,3 % (в ОГ – 69,6 %, в ГКС – 52,3 %); митомицина С – на 13,4 % (в ОГ – 68,4 %, в ГКС – 55,0 %); вакцины БЦЖ (Имунон) на 2,5 % (в ОГ – 37,5 %, в ГКС – 9,1 %).

Пятилетняя скорректированная выживаемость в ОГ – 93,4 %, в ГКС – 86,9 %. В подгруппах TURis-вар в монорежиме: в ОГ – 90,7 %, в ГКС – 84,6 %; в подгруппе доксорубицина: в ОГ – 96,4 %, в ГКС – 89,6 %; в подгруппе митомицина С: в ОГ – 96,0 %, в ГКС – 90,7 %; в подгруппе вакцины БЦЖ (Имунон): в ОГ – 89,5 %, в ГКС – 74,5 %.

Таким образом, в качестве основных преимуществ биполярной TURis в 0,9% растворе NaCl, используемой в эндоуретральном лечении больных мышечно-неинвазивным РМП, перед монополярной ТУР для большинства пациентов можно ожидать: сокращение продолжительности оперативного вмешательства, частоты хирургических осложнений, сроков послеоперационной катетеризации мочевого пузыря и количества койко-дней. В условиях специализированного стационара от использования комплексного эндоуретрального лечения, включающего проведение биполярной трансуретральной резекции и вапоризации в 0,9% растворе NaCl с последующей внутривезикулярной лекарственной терапией описанными препаратами, можно ожидать снижение частоты

Таблица 1

Показатели рецидивирования мышечно-неинвазивного РМП (абс. (%))

Показатели		Основная группа		Группа клинического сравнения		Всего	
		Число больных	Рецидив	Число больных	Рецидив	Число больных	Рецидив
Количество больных		256 (28,6 %)	66 (25,8 %)	639 (71,4 %)	309 (48,3 %)	895 (100 %)	375 (41,9 %)
TaN0M0		94 (36,7 %)	18 (19,1 %)	222 (34,7 %)	73 (32,8 %)	316 (35,3 %)	91 (28,8 %)
T1N0M0		156 (61,0 %)	45 (28,8 %)	410 (64,2 %)	229 (55,8 %)	566 (63,2 %)	274 (48,4 %)
CIS		6 (2,3 %)	3 (50,0 %)	7 (1,1 %)	7 (100 %)	13 (1,4 %)	10 (76,9 %)
G1		184 (71,9 %)	28 (15,2 %)	466 (72,9 %)	207 (44,4 %)	650 (72,6 %)	235 (36,1 %)
G2		56 (21,9 %)	25 (44,6 %)	124 (19,4 %)	63 (50,8 %)	180 (20,1 %)	88 (48,8 %)
G3		16 (6,2 %)	13 (81,2 %)	49 (7,7 %)	39 (79,5 %)	65 (7,2 %)	52 (80,0 %)
Первичные		180 (70,3 %)	23 (12,7 %)	399 (62,4 %)	151 (37,8 %)	579 (64,7 %)	174 (30,0 %)
Рецидивные		76 (29,7 %)	43 (56,5 %)	240 (37,6 %)	158 (65,8 %)	316 (35,3 %)	201 (63,6 %)
Монофокальные		171 (66,8 %)	20 (11,6 %)	499 (78,0 %)	209 (41,8 %)	670 (74,8 %)	229 (34,1 %)
Мультифокальные		85 (33,2 %)	46 (54,1 %)	140 (21,9 %)	100 (71,4 %)	225 (25,1 %)	146 (64,8 %)
TaN0M0	G1	87 (33,9 %)	16 (18,3 %)	210 (32,8 %)	68 (32,3 %)	297 (33,1 %)	84 (28,2 %)
	G2	7 (2,7 %)	2 (28,5 %)	12 (1,8 %)	5 (41,6 %)	19 (2,1 %)	7 (36,8 %)
	G3	–	–	–	–	–	–
T1N0M0	G1	97 (37,8 %)	12 (12,3 %)	256 (40,0 %)	139 (54,2 %)	353 (39,4 %)	151 (42,7 %)
	G2	43 (16,7 %)	20 (46,5 %)	105 (16,4 %)	51 (48,5 %)	148 (16,5 %)	71 (47,9 %)
	G3	16 (6,25 %)	13 (81,2 %)	49 (7,6 %)	39 (81,6 %)	65 (7,2 %)	52 (80,0 %)
CIS	G2	6 (2,3 %)	3 (50,0 %)	7 (1,1 %)	7 (100 %)	13 (1,4 %)	10 (76,9 %)

Таблица 2

Показатели пятилетней общей выживаемости и летальности в исследуемых группах и подгруппах (абс. (%))

Показатели	Основная группа			Группа клинического сравнения		
	Всего	Умерли	Выжили	Всего	Умерли	Выжили
Общее количество	256 (28,6 %)	84 (32,8 %)	172 (67,2 %)	639 (26,7 %)	242 (37,8 %)	397 (62,1 %)
TaN0M0	94 (36,7 %)	21 (22,3 %)	73 (77,7 %)	222 (34,7 %)	84 (37,8 %)	138 (62,2 %)
T1N0M0	156 (61,0 %)	60 (38,5 %)	96 (61,5 %)	410 (64,2 %)	153 (37,3 %)	257 (62,6 %)
CIS	6 (2,3 %)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	7 (1,1 %)	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)
G1	184 (71,9 %)	47 (25,5 %)	137 (74,5 %)	466 (72,9 %)	173 (37,1 %)	293 (62,9 %)
G2	56 (21,9 %)	27 (48,2 %)	29 (51,8 %)	124 (19,4 %)	48 (38,7 %)	76 (62,3 %)
G3	16 (6,2 %)	10 (62,5 %)	6 (37,5 %)	49 (7,7 %)	21 (42,9 %)	28 (57,1 %)
Первичные	180 (70,3 %)	49 (27,2 %)	131 (72,7 %)	399 (62,4 %)	134 (33,6 %)	265 (66,4 %)
Рецидивные	76 (29,7 %)	35 (46,0 %)	41 (53,9 %)	240 (37,6 %)	108 (45,0 %)	132 (55,0 %)
Монофокальные	171 (66,8 %)	37 (21,6 %)	134 (78,3 %)	501 (78,4 %)	167 (33,3 %)	334 (66,6 %)
Мультифокальные	85 (33,2 %)	47 (55,2 %)	38 (44,7 %)	141 (22,1 %)	75 (53,2 %)	66 (46,8 %)
Общая выживаемость в подгруппах						
ТУР + вапоризация в монорежиме	76 (26,2 %)	31 (40,8 %)	45 (59,2 %)	214 (33,4 %)	101 (47,2 %)	113 (52,8 %)
Доксорубин	56 (18,8 %)	13 (23,2 %)	43 (76,8 %)	241 (37,7 %)	84 (34,8 %)	157 (65,1 %)
Митомицин С	76 (36,8 %)	18 (23,7 %)	58 (76,3 %)	129 (20,2 %)	32 (24,8 %)	97 (75,2 %)
Вакцина БЦЖ	48 (46,6 %)	22 (45,8 %)	26 (54,2 %)	55 (8,6 %)	25 (45,5 %)	30 (54,5 %)

рецидивирования РМП без инвазии в мышечный слой и улучшение показателей общей, безрецидивной и скорректированной выживаемости в пятилетнем периоде наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г., Калантаров Р.А. Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря // Онкоурология. – 2009. – № 1. – С. 32–34.
2. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Урология. – 2008. – № 3. – С. 3–9.
3. Калантаров Р.А. Биполярная трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря: автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.01.23. – М., 2010. – 27 с.
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. Онкоурологические заболевания. Рекомендации по лечению рака мочевого пузыря ТаТ1 / под ред. К.Ф. Парсонс. – М.: ООО «ИД «АБВ-пресс», 2009. – С. 9.
5. Колотинский А.Б., Рапопорт Л.М., Цариченко Д.Г. и др. Опыт внедрения биполярной трансуретральной резекции простаты в практику урологического отделения районной больницы // Андрология и генитальная хирургия. – 2009. – № 2. – С. 48–51.
6. Лопаткин Н.А., Мартов А.Г., Крендель Б.М. и др. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря: Матер. 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. – М., 2002. – С. 50–51.
7. Мартов А.Г., Борисенко Е.А., Серебряный С.А., Меринов Д.С. Результаты органосохраняющего эндоскопического лечения инвазивного рака мочевого пузыря // Тез. докл. конф. «Актуальные проблемы урологии и андрологии». – Челябинск, 2007. – С. 72–74.
8. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология. – М.: Издательский дом «АБВ-пресс», 2011. – 934 с.
9. Павленко К.А., Кочин А.В., Волков Т.В. Начальный опыт применения адьювантной внутрипузырной термохимиотерапии при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря // Онкоурология. – 2011. – № 1. – С. 78–84.

10. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. – 39 с.
11. Серебряный С.А. Трансуретральные эндоскопические методы лечения инвазивного рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.23. – М., 2010. – 35 с.
12. Чернышев И.В. Оптимизация подходов диагностики и лечения рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... док. мед. наук. – М., 2004. – 47 с.
13. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественны новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
14. Alschibaja M., May F., Treiber U., Paul R. et al. Transurethral resection for benign prostatic hyperplasia. Current developments // Urologe A. – 2005. – Vol. 44 (5). – P. 499–504.
15. Herr H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-years outcome // Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19, N 1. – P. 89–93.
16. Kaplan E.L., Meier P. Non-parametric estimation of incomplete observations // J. Am. Stat. Assoc. – 1958. – Vol. 53. – P. 270–283.
17. Montie J. Against bladder sparing: surgery // Urology. – 1999. – Vol. 162, N 2. – P. 452–457.
18. Puppo P., Bertolotto F., Introini C. et al. Bipolar transurethral resection in saline (TURis): outcome and complication rates after the first 1000 cases // J. Endourol. – 2009. – Vol. 23 (7). – P. 1145–1149.
19. Sauter G., Algaba F., Amin M., et al. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias // In: WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs / Eds. J.N. Eble, G. Sauter, J.L. Epstein, I. Sesterhenn. – Lyon: IARCC Press, 2004. – P. 29–34.
20. Wang D.S., Bird V.G., Leonard V.Y., Plumb S.J. et al. Use of bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours: pathologic considerations // J. Endourol. – 2004. – Vol. 18 (6). – P. 578–582.
21. Wendt-Nordahl G., Hacker A., Fastenmeier K., Reich O. et al. New bipolar resection device for transurethral resection of the prostate: First *ex vivo* and *in vivo* evaluation // J. Endourol. – 2005. – Vol. 19 (10). – P. 1203–1218.

Сведения об авторах

Леявин Кирилл Борисович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
Дворниченко Виктория Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России,

Е.Л. Матвеева, Е.С. Спиркина, А.Г. Гасанова, П.П. Буравцов, М.Ю. Бирюкова, О.К. Чегуров

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (Курган)

Целью данной работы явилось проведение сравнительного анализа биохимического состава синовиальной жидкости больных с остеоартрозом различной этиологии. Исследования были выполнены на образцах синовиальной жидкости больных, которые были разделены на две группы. Первая группа – 16 больных с пателлофemorальным артрозом 2-й стадии; вторая группа – 54 больных с двусторонним гонартрозом. За норму были взяты образцы синовиальной жидкости 11 трупов внезапно погибших людей обоего пола (4 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 23 до 79 лет, не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Проведенное исследование свидетельствует о существенном дисбалансе прооксидантных и антиоксидантных процессов в синовиальной жидкости и развитии окислительного стресса, выраженность которого зависит от тяжести патологического процесса, но находится вне зависимости от его этиологии.

Ключевые слова: перекисное окисление, синовиальная жидкость, пероксидация, остеоартроз, пателлофemorальный артроз

BIOCHEMICAL CHANGES OF SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS OF KNEE JOINT OF VARIOUS ETIOLOGY

Y.L. Matveyeva, E.S. Spirkina, A.G. Gasanova, P.P. Buravtsov, M.Yu. Biryukova, O.K. Chegurov

Russian Scientific Center "Traumatology and Orthopedics" named after G.A. Ilizarov, Kurgan

The aim of this study was to perform comparative analysis of biochemical composition of synovial fluid in patients with osteoarthritis of various etiology. Studies were conducted on samples of synovial fluid of patients which were divided into two groups. The first group consisted of 16 patients with patellofemoral arthrosis of the 2nd stage, the second group included 54 patients with bilateral gonarthrosis. The samples of synovial fluid of 11 cadavers of suddenly dead people of both sexes (4 men and 7 women) of 23–79 years who didn't have articular pathology registered by an expert were considered as a norm. Conducted study testifies significant imbalance of prooxidant and antioxidant processes in the synovial fluid and development of oxidative stress the intensity of which depends on the severity of the pathological process but is regardless to its etiology.

Key words: peroxidation, synovial fluid, osteoarthritis, patellofemoral arthrosis

Известно, что деформирующий артроз является заболеванием, этиология которого мультифакторна и до конца не изучена [9, 12]. Деформирующий артроз пателлофemorального сустава (ПФС) считается достаточно распространенным заболеванием [19, 20]. В большинстве случаев дегенеративно-дистрофические изменения пателлофemorального сустава сочетаются с поражением феморотибиального сочленения и, следовательно, имеют второстепенное значение [15, 18]. Тем не менее, данное состояние может наблюдаться в изолированном виде и рассматриваться как самостоятельное заболевание [16]. Артроз ПФС предполагает дегенеративно-дистрофические изменения суставного хряща на одной или обеих поверхностях надколенника и в области блока бедренной кости. Наиболее часто поражается хрящевой покров латеральной фасетки надколенника. Нарушение траектории перемещения надколенника, его нестабильность способствуют травмированию элементов сустава, в первую очередь – суставного хряща, и создают условия для прогрессирования дегенеративно-дистрофического процесса в суставе. Патологическая неадекватная нагрузка на суставные поверхности признается одной из ведущих причин развития артроза ПФС. В большинстве случаев она обусловлена диспластическими изменениями костных и мягкотканых структур, образующих сустав. Среди

других причин развития дегенеративно-дистрофических изменений в ПФС следует отметить микро- и макротравму, избыточный вес, чрезмерную двигательную активность, врожденную недостаточность суставного хряща [13, 17, 19]. В литературе описаны изменения биохимического состава синовиальной жидкости при развитии остеоартроза как идиопатической, так и посттравматической этиологии [18]. Достоверно показано, что эти изменения носят однонаправленный характер в спектре исследованных показателей. Однако биохимических исследований синовиальной жидкости у больных, артроз коленных суставов у которых диагностирован как пателлофemorальный, нами не обнаружено.

Целью исследования являлась оценка достоверности различий биохимических показателей синовиальной жидкости у пациентов с пателлофemorальным гонартрозом и остеоартрозом коленного сустава идиопатической этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнены исследования синовиальной жидкости больных, которые были разделены на две группы. Первая группа включала в себя 16 больных с пателлофemorальным артрозом 2 стадии, из них 12 женщин и 4 мужчин в возрасте от 45 до 67 лет. Во второй группе были 54 больных с двусторонним гонартрозом, из

которых 36 женщин и 18 мужчин в возрасте от 48 до 75 лет. По этиологии преобладал посттравматический гонартроз 3-й стадии. Стадию артрозного процесса устанавливали по классификации, разработанной в лаборатории патологии суставов центра [8]. За норму были взяты образцы синовиальной жидкости 11 трупов внезапно погибших людей обоего пола (4 мужчины и 7 женщин) в возрасте от 23 до 79 лет, не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Исследования, проводившиеся в синовиальной жидкости, были получены спустя $1\frac{1}{2}$ –2 ч (в отдельных случаях – 3–4, но не более 6 ч) с момента наступления смерти, до проведения каких-либо патологоанатомических мероприятий. Материал для исследования извлекался в соответствии с приказом Минздрава РФ от 24.04.2003 г. № 161 «Инструкция по организации и производству экспертных исследований в бюро судебно-медицинской экспертизы». Забор материала от пациентов производится одноразовым шприцом в сухую одноразовую пробирку типа «Эппендорф». Максимальный срок хранения материала составлял 1 сутки в холодильнике при температуре +4 – +8 °C.

Общее количество белка определяли биуретовым методом. Продукты ПОБ синовиальной жидкости определяли в белковом осадке по реакции 2,4-динитрофенилгидразином. Продукты реакции регистрировали при длинах волн 270 нм (ПОБ₂₇₀), 363 нм и 370 нм (ПОБ₃₆₃₊₃₇₀). Степень окислительной модификации белков выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) на 1 мг белка. Оценку процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) осуществляли путем измерения в синовиальной жидкости содержания первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли спектрофотометрически по разности оптической плотности между опытной и контрольной пробами при длине волны 232 нм [10]. Определение малонового диальдегида

(МДА) проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой [10]. Концентрацию продуктов перекисного окисления рассчитывали на 1 мг общих липидов синовиальной жидкости, которые в свою очередь определяли с помощью наборов фирмы «Lachema» (Чехия). Концентрации холестерина и триглицеридов определяли с помощью наборов фирмы Vital-Diagnostic (Санкт-Петербург). О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности в синовиальной жидкости фермента – каталазы, определение которой проводили спектрофотометрически при длине волны 410 нм, согласно описанному методу, основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Контроль за течением патологического процесса в суставной полости осуществляли, определяя в синовиальной жидкости количество уроновых кислот (УК) [14].

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок, с принятием уровня значимости p не менее 0,05. Достоверность различий между группами наблюдений оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены результаты исследования биохимического состава синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических изменений в суставе.

Согласно полученным нами данным, при развитии патологических процессов в суставной полости количество общих липидов синовиальной жидкости достоверно возрастает почти в 4 раза у больных первой и более чем 2 раза – у больных второй группы, т.е. уровень общих липидов очень существенно повышается у больных обеих групп исследования. Проведенное нами изучение содержания уроновых кислот показало снижение их концентрации, что говорит об уменьшении количества гиалуроната –

Таблица 1
Анализ биохимических исследований синовиальной жидкости больных с остеоартрозом различной этиологии

Показатели	Норма (n = 11)	1-я группа (n = 16)	2-я группа (n = 54)
Холестерин (ХЛ), ммоль/л	0,46 ± 0,12	4,37 ± 2,50**	1,30 ± 0,07*:#
Триглицериды (ТГ), ммоль/л	0,87 ± 0,20	0,31 ± 0,06	0,21 ± 0,03###
Общие липиды (ОЛ), г/л	0,70 ± 0,08	2,73 ± 0,45*	1,66 ± 0,21*:#
Диеновые конъюгаты (ДК), нмоль/г ОЛ	8,70 ± 1,98	10,88 ± 3,13*	41,83 ± 3,47**:#
Малоновый диальдегид (МДА), нмоль/г ОЛ	2,44 ± 0,71	2,03 ± 0,41	5,67 ± 1,06*:#
Каталаза, мкатал/г ОБ	8,72 ± 2,72	6,04 ± 2,18	9,20 ± 1,53
Общий белок (ОБ), г/л	18,21 ± 4,03	34,96 ± 1,56**	27,51 ± 0,53*:#
ПОБ альдегиды, ед. опт. плот./г ОБ	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,02*	0,26 ± 0,03*:#
Кетоны, ед. опт. плот./г ОБ	0,08 ± 0,01	0,02 ± 0,01*	0,05 ± 0,01*:#
Уроновые кислоты (УК), ммоль/л	7,11 ± 0,58	6,20 ± 0,72	5,74 ± 0,12

Примечание: * – значения достоверно отличаются от нормы с уровнем вероятности $p < 0,05$; ** – значения достоверно отличаются от нормы с уровнем вероятности $p < 0,001$; # – значения второй группы достоверно отличаются от значений первой группы с уровнем вероятности $p < 0,01$; ## – значения второй группы достоверно отличаются от значений первой группы с уровнем вероятности $p < 0,001$; ### – значения второй группы достоверно отличаются от значений первой группы с уровнем вероятности $p < 0,05$.

основного компонента синовиальной жидкости. Показатели общего белка при развитии артроза ПФС достоверно отличаются от нормы с уровнем значимости $p < 0,001$, а при гонартрозе коленного сустава отличаются от нормы с уровнем значимости $p < 0,05$. Мы отметили возрастание концентрации диеновых конъюгатов при артрозе ПФС, а в процессе перекисного окисления липидов при развитии гонартроза идиопатической и посттравматической этиологии – возрастание от нормы происходило в 5 раз. Мы обнаружили возрастание концентрации малонового диальдегида при развитии заболевания во второй группе, чего, однако, не наблюдалось при артрозе ПФС. В соответствии с исследованиями отечественных и зарубежных ученых известно, что липидный состав синовиальной жидкости влияет на ее физико-химическое состояние [7, 11]. Было показано наличие в синовиальной жидкости холестерина в виде сложных эфиров кислот, которые в области физиологических температур являются термотропными жидкокристаллическими (ЖК) соединениями. Экспериментально установлено, что молекулы ЖК-соединений холестерина ориентируются, согласно микрорельефу хряща, в направлении скольжения суставных поверхностей, благодаря чему коэффициент трения в суставе снижается [2, 3, 4, 6]. Увеличение общих липидов, по нашему мнению, является компенсаторно-приспособительной реакцией синовиальной среды, т.к. по литературным данным известно, что при развитии дегенеративно-дистрофических изменений (ДДИ) в суставах вязкость синовиальной жидкости снижается [5]. Белок содержится в синовии в концентрации, заметно меньшей, чем в крови. Уровень белка в синовиальной жидкости несколько повышается при дегенеративных заболеваниях и посттравматических артритах. Более выраженное увеличение содержания общего белка наблюдается при воспалительных заболеваниях, в процессе дегенерации суставного хряща [1]. В продуктах перекисного окисления белков происходит многократное накопление альдегидов и кетонов. Накопление продуктов ПОЛ и ПОБ в синовиальной жидкости больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов является результатом свободнорадикального окисления липидов и белков и происходит одновременно с разбалансировкой систем, регулирующих интенсивность перекисидации.

Сравнив исследованные показатели между двумя группами больных, мы отметили достоверные отличия и основные тенденции их изменения, которые представлены на рисунке 1.

Представленные данные отражают характер изменений липидного спектра, белкового спектра, показателей перекисидации и уроновых кислот у больных с пателлофemorальным и идиопатическим остеоартрозом. Изменения данных показателей носят однонаправленный характер и имеют различия, обусловленные разными клиническими стадиями развития заболевания. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о существенном дисбалансе проокисидантных и антиокисидантных процессов в синовиальной жидкости и развитии окислительного стресса, выраженность которого зависит от тяжести патологического процесса, но находится вне зависимости от его этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В.В. Синовиальная жидкость (клинико-диагностическое значение лабораторного анализа). – Екатеринбург: УГМА, 1999. – 62 с.
2. Ермаков С.Л., Родненков В.Г., Белоенко Е.Д., Купчинов Б.И. Жидкие кристаллы в технике и медицине. – 2002. – 416 с.
3. Ермаков С.Ф. Трибофизика жидкокристаллических материалов в металло- и биополимерных соприкосновениях: Автореф. дис. ... д-ра техн. наук. – Гомель, 2001. – 48 с.
4. Ермаков С.Ф., Родненков В.Г., Белоенко Е.Д., Купчинов Б.И. Жидкие кристаллы в технике и медицине. – Мн.: Асар, 2002. – 412 с.
5. Кармацких О.Л., Талашова И.А., Макушин В.Д., Чегуров О.К. и др. Клиническое значение исследования белкового спектра синовиальной жидкости (предварительное сообщение) // Гений ортопедии. – 2000. – № 1. – С. 69–71.
6. Купчинов Б.И., Ермаков С.Ф., Родненков В.Г., Белоенко Е.Д. Введение в трибологию жидких кристаллов. – Гомель: Инфотрибо, 1993. – С. 155.
7. Лунева С.Н., Чегуров О.К., Макушин В.Д. Анализ связи биохимических показателей синовиальной жидкости больных остеоартрозами коленного сустава с их клинической характеристикой // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 4 (42). – С. 55–58.

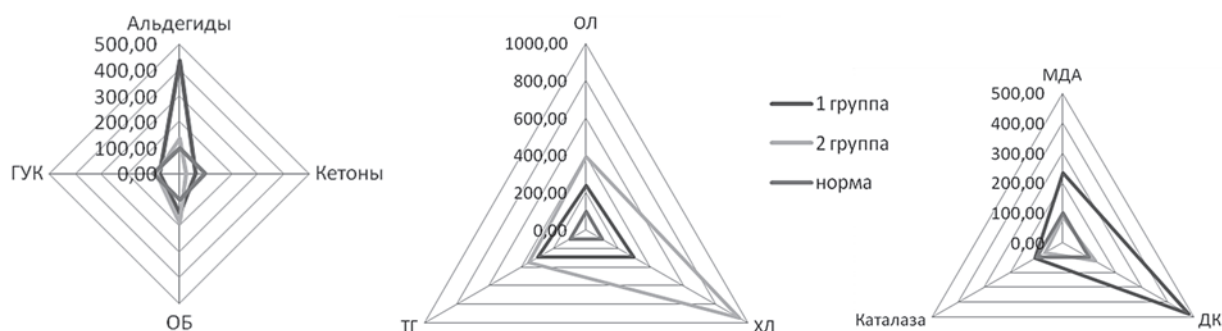


Рис. 1. Биохимические показатели синовиальной жидкости больных с остеоартрозом различной этиологии.

8. Макушин В.Д., Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // *Гений ортопедии*. – 2005. – № 2. – С. 19–22.
9. Нестеренко С.А. Синдром нарушения равновесия надколенника диспластического генеза с позиции концепции мультифакториальности // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
10. Орехович В.Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 392.
11. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. – М.: Медицина, 1980. – С. 11.
12. Подрушник Е.П. Возрастные изменения суставов человека. – Киев, 1972. – 212 с.
13. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Ступина Т.А., Степанов М.А. Экспериментальные аспекты изучения репаративной регенерации суставного хряща в условиях туннелирования субхондральной зоны с введением аутологичного костного мозга // *Гений ортопедии*. – 2010. – № 2. – С. 5–10.
14. Bitter T., Muir H.M. A modified uronik acid carbazole reaction // *Analyt. biochem.* – 1962. – Vol. 4. – P. 330.
15. Chapchal G.J. Деформирующий артроз надколенника // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 1982. – № 10. – С. 26–28.
16. Jørgensen P.S. et al. Treatment of patellofemoral arthritis with patellofemoral arthroplasties // *Ugeskr. Laeger*. – 2007. – Vol. 169, N 2. – P. 2201–2204.
17. Kramer J. et al. Imaging examinations of the patellofemoral joint // *Orthopäde*. – 2008. – Vol. 37, N 9. – P. 818, 820–822, 824–826.
18. Lustig S. et al. Isolated arthrosis of the patellofemoral joint in younger patients (< 50 years) // *Orthopäde*. – 2008. – Bd. 37, N 9. – P. 848, 850–852, 854–857.
19. Minkowitz R.B., Bosco J.A. 3rd. Patellofemoral arthritis // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.* – 2009. – Vol. 67, N 1. – P. 30–38.
20. Nicol S.G. et al. Arthritis progression after patellofemoral joint replacement // *Knee*. – 2006. – Vol. 13, No 4. – P. 290–295.

Сведения об авторах

Спиркина Елена Сергеевна – лаборант-исследователь клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: spirkina.82@mail.ru)

Матвеева Елена Леонидовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: matveevan@mail.ru)

Гасанова Анна Георгиевна – младший научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 45-05-38; e-mail: gasanova08@mail.ru)

Чегуров Олег Константинович – доктор медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим отделением № 14, заведующий лабораторией реконструктивного эндопротезирования и артроскопии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 23-07-78; e-mail: ortho14@ilizarov.ru)

Буравцов Павел Павлович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии крупных суставов, врач травматолог-ортопед высшей категории травматолого-ортопедического отделения № 10 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 23-43-18; e-mail: ortho10@ilizarov.ru)

Бирюкова Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии крупных суставов, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения № 10 ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; тел.: 8 (3522) 23-43-18; e-mail: ortho10@ilizarov.ru)

И.А. Мещерягина, С.О. Рябых, О.С. Россик

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЯМОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ И МЕХАНОТЕРАПИИ НА ПРОГРАММНОМ КОМПЛЕКСЕ «ЛОКОМАТ» У БОЛЬНЫХ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (Курган)

Изучая результаты комбинации различных вариантов электростимуляции у больных с неврологическим дефицитом одновременно с механотерапией на аппарате «Артромот», мы выявили наиболее эффективное сочетание эпидуральной или эпинеуральной проксимальной стимуляции спинного мозга и поврежденного нервного ствола имплантируемыми электродами в сочетании с дистальной электростимуляцией мышечных групп автономных зон накожными отведениями с потенцированием достигнутого эффекта комплексом «Локомат».

Ключевые слова: электростимуляция, механотерапия, неврологический дефицит, потенцирование эффекта

USE OF DIRECT ELECTRICAL STIMULATION AND MECHANOTHERAPY ON "LOKOMAT" COMPLEX IN PATIENTS WITH NEUROLOGIC DEFICIT

I.A. Meshcheriagina, S.O. Riabykh, O.S. Rossik

Russian Ilizarov Scientific Center "Restorative Traumatology and Orthopaedics", Kurgan

While studying the results of combining different variants of electrical stimulation in patients with neurologic deficits together with mechanotherapy using "Arthromot" device we revealed the most effective combination of epidural or epineural proximal stimulation of spinal cord and involved nerve trunk by implanted electrodes combined with distal electrical stimulation of the muscle groups of autonomous zones by surface electrode leads and potentiation of achieved effect by "Locomat" complex.

Key words: electric stimulation, mechanotherapy, neurologic deficit, effect potentiation

ВВЕДЕНИЕ

Миелопатия и нейропатия различного генеза в большинстве случаев сопровождается выраженными двигательными нарушениями, болью, изменением мышечного тонуса [2, 5]. До сих пор отсутствует единый алгоритм лечебных и реабилитационных мероприятий для пациентов с подобными проявлениями [3, 10]. Основой лечения данной категории больных являются методы нейромодуляции, включающие различные варианты электростимуляции [7].

Для осуществления электростимуляции при различных видах нарушения иннервации и других нарушениях двигательной функции мышц применяют аппараты, генерирующие синусоидальные колебания тока частотой до 2000 Гц, прерываемые до 50 раз в 1 секунду. Образующиеся при этом серии колебаний могут следовать непрерывно или формироваться в посылки тока, которые могут изменяться по амплитуде и прерываться. Все эти формы токов могут быть использованы при любом положении пациента [11, 14].

С целью тренировки денервированных мышц в ведущих реабилитационных центрах страны и зарубежных клиниках используют различные варианты тренировочных комплексов [1, 4, 6, 8, 13] для восстановления двигательной активности ног, содержащих систему поддержки веса, подвесную систему и систему пассивного перемещения ног пациента [9, 15]. В современных генерациях аппаратов дополнительно используют электростимуляцию спинного мозга, выполняющую роль генератора низкочастотных

импульсов с низкочастотными усилителями, связанными с имплантированными электродами [12].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Увеличение мышечной силы больного, а именно: замещение работы робота на самостоятельные сокращения стимулируемых по электродам мышц больного, уменьшение зоны чувствительных расстройств автономной зоны и сокращение сроков реабилитации больного.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова применяется метод пункционной эпидуральной и эпинеуральной электростимуляции спинного мозга и периферических нервов у больных с неврологическим дефицитом, с 2001 по 2012 гг. выполнена имплантация 1700 электродов.

В 258 случаях с целью воздействия на мышцы пациента при проведении курса электростимуляции назначали дополнительно курс механотерапии на тренировочном комплексе «Локомат» и «Артромот».

С целью увеличения самостоятельных сокращений ослабленных мышц пациентов в 1,16 % случаев (у 3 больных) выполнено одновременное воздействие электроимпульсов на денервированные группы мышц и их сокращение на программном комплексе «Локомат».

Указанная задача решалась с помощью одноментной пассивной двигательной нагрузки на комплексе «Локомат» с комплексной эпидуральной, эпи-

невральной стимуляцией или с кожным отведением тока в области автономных участков мышц нижних конечностей с амплитудой 30 мА, частотой 40–60 Гц, длительностью воздействия 900 секунд (Рябых С.О., Мещерягина И.А. Удостоверение на рационализаторское предложение № 26/2012. Метод сочетания роботизированного комплекса «Локомат» и электростимуляции у больных с неврологическим дефицитом).

В условиях операционной под местной анестезией с помощью иглы Туоке устанавливались поочередно эпидуральный электрод (при миелитах и травматических повреждениях спинного мозга эпидуральные электроды можно провести на любом уровне начиная с С2–3 шейного отдела позвоночника, включая любой сегмент Th1–12, по пояснично-крестцовый отдел до L5–S1) и эпинеуральный электрод (проксимальнее уровня повреждения периферического нерва). Электроды подшивали к коже и накладывали асептическую повязку.

В послеоперационном периоде проводили курс одновременной комплексной электростимуляции с амплитудой 30 мА, частотой 40–60 Гц, длительностью воздействия 900 секунд по электродам с одномоментной работой на программном комплексе «Локомат»:

- эпидуральный электрод пункционно вводился в эпидуральное пространство;
- эпинеуральный электрод вводился в эпинеуральное пространство проксимальнее уровня повреждения периферического нерва;
- электрод кожного отведения располагался в проекции автономной области иннервируемых мышц.

Средний курс лечения больного составлял 14 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сделав случайную выборку из больных с аналогичными заболеваниями, мы сформировали 2 группы пациентов, которым одномоментно и поочередно (контрольная группа) проведены лечебные мероприятия, включающие механотерапию на программном комплексе «Локомат» и электростимуляцию по от-

ботанной в ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» методике.

Для усиления потенцирования эффекта у 3 больных со стойким неврологическим дефицитом выполнено одномоментное воздействие электростимуляции и механотерапии 1 раз в сутки.

Пациентам контрольной группы ($n = 258$) проводился курс комплексной двухуровневой электростимуляции в сочетании с кожными отведениями в области автономных зон по отработанной методике продолжительностью 14 дней, 2 раза в день.

Изучая результаты лечения и проводя комплексный анализ среди пациентов с идентично значимыми нозологическими группами, мы выявили разницу показателей работы мышц при применении одномоментного воздействия механотерапии и электростимуляции и без проведения стимулирующего воздействия, представленную в таблице 1.

Пациенты основной группы с применением одновременного воздействия электроимпульсов, стимулирующих работу денервированных мышц и сокращений мышечных групп, производимых роботизированным комплексом «Локомат», показали более эффективную работу в виде увеличения выносливости больного, увеличения длительности прохождения дистанции в 2 и более раза за 1 тренировочный сеанс, увеличения средней скорости движения на 0,2 км/ч. Выявлено уменьшение влияния роботизированного комплекса «Локомат» на мышцы пациента, отраженные в нагрузке на тазобедренный и коленный суставы в 2 и более раз.

Под влиянием программного комплекса «Локомат» производилось замещение мышечных сокращений больного при ходьбе, выполняемой на основе сокращений групп мышц, производимых роботом, на самостоятельную работу мышц пациентов под влиянием электроимпульсов, в среднем на 161 %. Разница, приведенная в таблице в абсолютных единицах и в процентном соотношении, точно отражает приведенные выше заключения.

Таблица 1

Обзор показателей первого (тренировка на «Локомате» у пациентов без стимуляции) и второго сеанса (тренировка на «Локомате» у пациентов в сочетании с комплексной электростимуляцией) (разница между вторым и первым сеансами)

Нагрузка		Тренировка		Разница	Разница (%)
		Средние показатели без стимуляции (контрольная группа)	Средние показатели с применением электростимуляции (основная группа)		
Длительность (мин:сек)		17:61	42:31	24: 30	208,1
Расстояние (м)		409	1130	721	180,9
Средняя скорость (км/ч)		1,4	1,6	0,2	43,75
Максимальная поддержка массы тела (%)		78	6	72	38,46
Руководство группой, средний (%)		100	50	–50	–50
Нагрузка на тазобедренный сустав	слева	+12,74	+33,29	+20,55	161,3
	справа	–42,66	–93,6	–50,94	119,41
Нагрузка на коленный сустав	слева	+11,82	–50,28	–38,46	325,38
	справа	+162,96	+224,49	+61,53	37,75

Приведем примеры пациентов, подтверждающие данные сводной таблицы.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР (КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА)

Пациент, 41 год, находился на лечении с диагнозом: Травматическая нейропатия левого седалищного нерва. Синдром нарушения проводимости по седалищному нерву.

В анамнезе: травма автодорожная в 2007 г. Лечился по месту жительства по поводу сочетанной травмы: ЗЧМТ, ушиб правого полушария головного мозга, левосторонний гемипарез, разрыв тощей кишки. При поступлении жалобы на снижение силы активных движений и чувствительности в левой нижней конечности.

Неврологический статус: сухожильные рефлексы с нижних конечностей D – вызываются, S – abs. Сила мышц нижних конечностей D – 4–5 баллов, S – 1–3 баллов. Чувствительные расстройства с Th12 слева по типу мозаичной анестезии и гипестезии.

Выполнена закрытая пункционная имплантация временных электродов: эпидурального

электрода на уровне L3–L4 и эпинеурального в проекции малоберцового нерва в верхней трети левой голени.

В последующем проводилось комплексное лечение, включающее: сосудистые препараты, нейропротекторы, ноотропы, анальгетики, массаж, ЛФК с инструктором, производилась электростимуляция между электродами и с кожных отведений 2 раза в день, тренировки на роботизированном аппарате «Локомат» 1 раз в сутки.

После прохождения лечения в неврологическом статусе отмечается слабая положительная динамика: повысилась толерантность к физическим нагрузкам, увеличилась сила мышц в левой стопе (рис. 1).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР (ОСНОВНАЯ ГРУППА)

Пациентка, 67 лет, находилась на лечении с диагнозом: Последствие нарушения спинального кровообращения в бассейне артерии Адамкевича. Нижняя вялая параплегия. Нарушение функции тазовых органов. Эпицистостома.

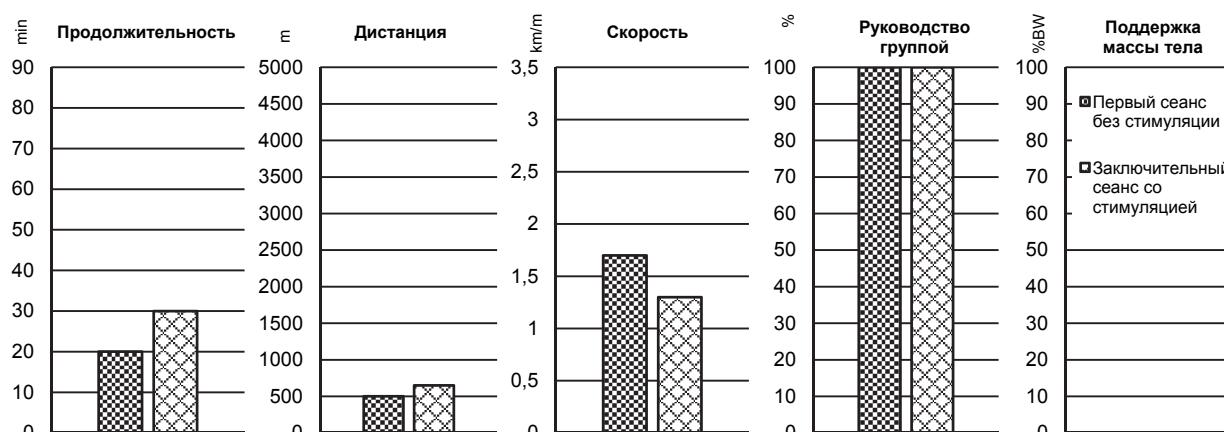


Рис. 1. Динамика показателей (сравнение сеансов): BW – масса тела; количество сеансов – 16, общее расстояние (м) – 12234; общая продолжительность (ч:мин:сек) – 08:34:12.



Рис. 2. Фото больной Л., 67 лет, во время восстановительного лечения на роботизированном комплексе «Локомот» с одномоментной временной эпидуральной электростимуляцией, с накожными отведениями на нижние конечности в области автономных участков.

Жалобы при поступлении на отсутствие движений в нижних конечностях. Считает себя больной с декабря 2009 г., когда после физической нагрузки внезапно появились боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, нарастающая слабость в ногах. В неврологическом статусе: сухожильные рефлексы (коленные, ахилловы) D = S – abs. Мышечная сила в нижних конечностях – 0 баллов. Гипестезия по мозаичному типу с уровня L4, дерматома. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки.

Выполнена пункционная имплантация временных эпидуральных электродов на уровне грудного (Th8–9) и поясничного отделов позвоночника (L1–2).

Проводилась также консервативная терапия, включающая сосудистые препараты, нейропротекторы, ноотропы, уросептики, анальгетики, массаж, ЛФК. В середине проведения курса тренировок с целью потенцирования эффекта произведено сочетание занятий ЛФК на роботизированном комплексе по восстановлению навыков ходьбы «Локомот» с одновременным курсом электростимуляции по электродам (рис. 2).

Динамика самостоятельной работы мышц пациентки отражена на диаграмме и схеме с 21.12.2011 (рис. 3).

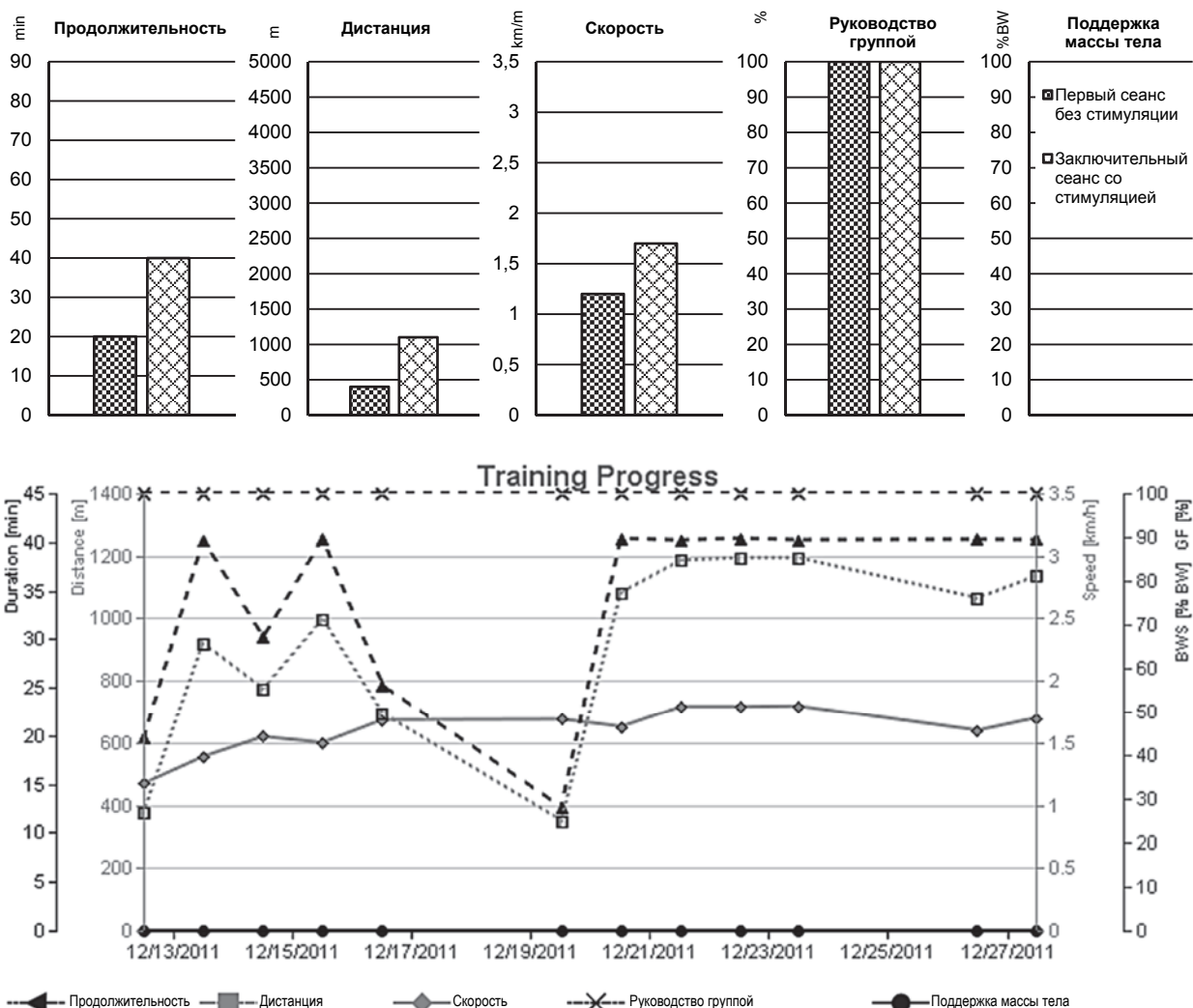


Рис. 3. Динамика показателей (Сравнение сеансов): BW – масса тела; количество сеансов – 23, общее расстояние (м) – 21898, общая продолжительность (ч:мин:сек) – 13:42:42.

После проведенного лечения отмечена положительная динамика: улучшилась чувствительность в аногенитальной зоне и нижних конечностях, улучшился тонус мышц тазового дна, больная отмечает появление минимальных движений в пальцах стоп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов лечения пациентов показал, что при применении одновременного проведения механотерапии и электростимуляции увеличивается скорость движения пациента, возрастает выносливость, средняя продолжительность проходимой дистанции, формируется паттерн замещения работы программного тренировочного комплекса на самостоятельную работу мышц пациента.

Сочетание применения роботизированного комплекса «Локомат» с различными режимами и видами электростимуляции у больных с неврологическим дефицитом позволяет перейти с двух- на одноразовую электростимуляцию в сутки, в результате чего получить самостоятельные сокращения мышц у больных с нижней вялой параплегией, усиление сокращений мышц у больных с монопарезом, уменьшение зоны чувствительных расстройств. Данный курс комплексного лечения позволяет больному увеличить эффективность реабилитации в 1,5–2 раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баиндурашвили А.Г., Кенис В.М., Иванов С.В., Икоева Г.А. Реабилитация детей с нейроортопедической патологией на этапах хирургического лечения с применением роботизированной механотерапии // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 2. – С. 57–60.
2. Бодрова Р.А. Механотерапия с биологической обратной связью: эффективная реабилитация при травме спинного мозга // Доктор.Ру. – 2012. – № 10. – С. 46–47.
3. Гиниятуллин Н.И., Кузнецов Ю.Ф. Физиологические механизмы лечебных эффектов, полученных в результате применения механотерапевтических аппаратов серии «ормед» в комплексном лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника // Медицинский алфавит. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 12–18.
4. Даминов В.Д., Алексеева Т.В., Зиминова Е.В., Короткова И.С. и др. Роботизированная механотерапия в реабилитации больных с позвоночно-спинномозговой травмой // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 5. – С. 75–78.
5. Даминов В.Д., Зиминова Е.В., Канкулова Е.А., Кузнецов А.Н. Восстановление ходьбы методом сти-

муляции ствола мозга во время занятий на роботизированных комплексах // Вестник восстановительной медицины. – 2010. – № 6. – С. 55–59.

6. Икоева Г.А., Кивоев О.И., Положенко О.Д. Роботизированная механотерапия в реабилитации детей с церебральным параличом после комплексного ортопедо-хирургического лечения // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2012. – № 4. – С. 32–36.
7. Камадей О.О., Алексеев Г.Н., Повереннова И.Е., Кривошеков Е.П. Результаты применения хронической эпидуральной нейростимуляции в лечении болевых и спастических синдромов // «Поленовские чтения»: Матер. XII науч.-практ. конф. – 2013. – С. 82.
8. Кузнецов А.Н., Даминов В.Д., Рыбалко Н.В., Канкулова Е.А. Роботизированная локомоторная терапия в реабилитации пациентов с поражением нервной системы – от научных теорий в клиническую практику // Вестник восстановительной медицины. – 2011. – № 2. – С. 38–41.
9. Макарова М.Р., Лядов К.В., Кочетков А.В. Тренажерные аппараты и устройства в двигательной реабилитации неврологических больных // Доктор.Ру. – 2012. – № 10. – С. 54–62.
10. Селезнев А.Н., Дашко И.А., Дашко А.И. Реабилитация больных, перенесших декомпрессивно-стабилизирующие операции, в промежуточном периоде травматической болезни спинного мозга // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – № 1. – С. 59–63.
11. Тренировочный комплекс для восстановления двигательной активности ног: Патент на полезную модель ¹⁹RU¹¹ 56178¹³ U1 ⁵¹ / Герасименко Ю.П., Макаровский А.Н., Назаров А.М.; МПК А61Н1/00 (2006.01) А63В23/04 (2006.01).
12. Худяев А.Т., Мартель И.И., Самылов В.В., Мещерягина И.А. и др. Малоинвазивные методы лечения поврежденных периферических нервов // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 85–88.
13. Черникова Л.А. Роботизированные системы в нейрореабилитации // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 30–36.
14. Ясногородский В.Г., Карачевцева Т.В., Стрелкова Н.И. и др. Справочник по физиотерапии / Под ред. В.Г. Ясногородского. – М.: Медицина, 1992. – 512 с.
15. Park D.S., Kim M., Jung D.W., Lee B.S. Rowing machine for paraplegic patient // Pub. No.: WO/2012/008664 International Application No.: PCT/KR2010/009182 IPC: A63B 22/20 (2006.01), A61H 39/00 (2006.01), A63B 23/04 (2006.01) Applicants: National Rehabilitation Center [KR/KR].

Сведения об авторах

Мещерягина Иванна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной клинко-экспериментальной лаборатории патологии осевого скелета и нейрохирургии, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России (640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: ivalme@yandex.ru)

Рябых Сергей Олегович – кандидат медицинских наук, заведующий научной клинко-экспериментальной лаборатории патологии осевого скелета и нейрохирургии врач травматолог-ортопед высшей квалификационной категории ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России

Роскич Олег Сергеевич – кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург высшей квалификационной категории отделения нейрохирургии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России

В.Ф. Онопко ¹, А.П. Чemezov ², А.В. Аргунов ³**ВЛИЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У МУЖЧИН НА ИХ ФЕРТИЛЬНОСТЬ**¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)² Областной перинатальный центр (Иркутск)³ ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» (Иркутск)

Изучали роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у мужчин, приводящих к нарушению репродуктивной функции. Были обследованы больные, имеющие изменения в спермограмме, с отсутствием ИППП. При исследовании эякулятов этих больных выявлялись изменения всех основных его параметров: объем, время разжижения спермы, концентрация сперматозоидов в 1 мл, их количество во всем эякуляте, их подвижность, увеличение содержания патологических форм сперматозоидов. Выделенная микрофлора из уретры, предстательной железы в ряде случаев обладала устойчивостью к традиционно применяемым антибактериальным препаратам и требовала тщательного подбора эффективных антибиотиков, путем постановки антибиотикограмм. Полученные данные свидетельствовали о высоком количественном содержании условно-патогенных микроорганизмов в уретре, секрете предстательной железы и эякуляте, а также о преобладающей роли грамположительной кокковой микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у мужчин.

Ключевые слова: условно-патогенная микрофлора, сперматоагглютинация, астенозооспермия, олигозооспермия

**THE IMPACT OF NONSPECIFIC INFLAMMATORY PROCESSES
OF THE UROGENITAL TRACT ON MEN'S FERTILITY**V.F. Onopko ¹, A.P. Chemezov ², A.V. Argunov ³¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk² Regional Perinatal Center, Irkutsk³ Regional Dermatovenereologic dispensary, Irkutsk

We studied the role of opportunistic pathogens in the progression of inflammatory diseases of men's urogenital tract which result in fertility dysfunction. We examined the patients with qualitative and quantitative changes in spermogram, with the absence of sexually-transmitted infections. At the study of ejaculates of these patients we revealed changes of all main parameters: volume, period of sperm dilution, concentration of spermatozoa in 1 ml, their quantity in all ejaculate, their mobility, increase of contents of pathologic forms of spermatozoa. Microflora discharged from the urethra and the prostate in some cases had resistance to traditionally used antibacterial drugs and demanded careful selection of effective antibiotics by establishing the antibiograms. Obtained data testified to the high quantitative contents of opportunistic microorganisms in the urethra, prostate secretion and ejaculate and also to the prevailing role of gram-positive cocci microflora in the development of inflammatory diseases of urogenital tract in men.

Key words: opportunistic flora, conglutination of sperm, asthenozoospermia, oligospermia

Одной из наиболее распространенных причин нарушения мужской репродуктивной системы являются инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, в том числе предстательной железы [1]. Влияние микроорганизмов в сперме на фертильность начали изучать еще в 30-х годах прошлого века, когда было обнаружено явление агглютинации сперматозоидов в присутствии определенных видов бактерий [2]. Дальнейшие исследования показали, что лечение мужчин с бактериоспермией приводит к заметному улучшению качества спермы, на основании этого был сделан вывод о возможном сперматоцидном воздействии бактерий. Одновременно было продемонстрировано, что золотистый стафилококк, кишечная палочка, гемолитический стрептококк группы В обладают высокой спермицидной активностью [3]. Инфекционный процесс и его осложнения могут воздействовать изолированно или последовательно на различные органы мочеполовой системы: предстательную железу, семенные пузырьки, семявыносящие протоки, яички и их придатки [2]. Инфекция часто приводит к возникновению хрониче-

ского воспалительного процесса в половых железах, вызывающего токсическое воздействие на сперматогенный эпителий, нарушение гематотестикулярного барьера, реологических свойств и химических компонентов семенной жидкости, появлению АСАТ [1]. Кроме того, увеличение числа активированных лейкоцитов и повышенная секреция лимфокинов и монокинов вызывают вторичное воспаление органов репродуктивного тракта, а усиленное образование свободных радикалов кислорода может снижать оплодотворяющую способность сперматозоидов [3]. В одних случаях патоспермия инфекционного генеза является преходящей, в других – имеет стойкий характер, в третьих – изменения спермы прогрессирующе нарастают вплоть до развития азооспермии. Степень и частота нарушений репродуктивной функции, как и копулятивных расстройств, зависят от длительности и интенсивности воспалительного процесса в половых органах [2].

В то время как у микрококков, энтерококков, дифтероидов, негемолитического стрептококка эта активность отмечается при concentra-

ции $> 10^5$ КОЕ/мл, в некоторых случаях, когда эякулят содержит большое количество не только бактерий, но и лейкоцитов, сперматозоиды имеют низкую активность [6].

В последние годы значительно увеличилось число воспалительных заболеваний мужских половых органов, вызванных условно-патогенными микроорганизмами в связи с тем, что при экстремальных условиях (стресс, переохлаждение, травмы, облучение, интоксикации) непатогенная и условно-патогенная микрофлора становится патогенной и обуславливает воспалительные процессы. Установлено, что олигозооспермия и тератозооспермия отмечается при бактериальном простатите. Аналогичные изменения наступают при воспалительных заболеваниях яичек, их придатков, семенных пузырьков [1].

Цель исследования – изучить роль условно-патогенных микроорганизмов в развитии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у мужчин, приводящих к нарушению репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 124 пациента, имевших качественные и количественные изменения в спермограмме с отсутствием ИППП. Показатели исследования, характеризующие особенности видового состава микроорганизмов, из 25 выделенных культур из уретры у мужчин с инфекцией гениталий, свидетельствуют о разнообразии обнаруженных микроорганизмов, среди которых наиболее часто встречались: гемолитический стафилококк (20 %), эпидермальный стафилококк (16 %), фекальный энтерококк (12 %), кишечная палочка (12 %), коринебактерии (12 %), оральные стрептококки (8 %), энтеробактер клоака (8 %), золотистый стафилококк (4 %), стрептококк митис (4 %), стрептококк фециум (4 %). У 15 (62 %) больных были обнаружены микробные ассоциации, состоящие из двух микроорганизмов. Степень обсеменения составляла 10^3 КОЕ/мл и более. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании грамположительной кокковой условно-патогенной и сапрофитной микрофлоры в двухкомпонентных ассоциациях, которая обнаруживается в уретре и у здоровых мужчин.

Видовой состав микроорганизмов, выделенных у 40 (32,3 %) мужчин с симптомами простатита, представлен 64 культурами: эпидермальный стафилококк – 17 случаев (26,6 %); фекальный энтерококк – 10 случаев (15,6 %); коринебактерии – 8 случаев (12,5 %); гемолитический стафилококк и стафилококк варнери – 5 случаев (7,8 %); оральные стрептококки – 6 случаев (9,4 %); кишечная палочка – 4 случая (6,3 %); золотистый стафилококк, стрептококк митис и энтерококк фециум – 2 случая (3,1 %); пиогенный стрептококк, стафилококк каптитис – 1 случай (1,6 %); морганелла моргани – 1 случай (1,6 %). У 13 (32,5 %) пациентов микроорганизмы выделялись в ассоциациях, из них у 12 (30 %) – двухкомпонентные, у 1 (2,5 %) – трехкомпонентные. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании грамположительной кокковой условно-патогенной микрофлоры в количестве 10^3 КОЕ/мл и более.

Для изучения микробиологического состава эякулята было изучено 59 образцов спермы мужчин с нарушениями репродуктивной функции. Анализ полученных результатов показал: выделено 83 культуры условно-патогенных микроорганизмов, эпидермальный стафилококк обнаружили у 23 больных (27,7 %), фекальный энтерококк – у 16 (19,3 %), гемолитический стафилококк – у 10 (12 %), коринебактерии – у 8 (9,6 %), кишечную палочку, стафилококк варнери и оральные стрептококки – у 6 (7,2 %), стрептококк митис – у 4 (4,8 %), энтерококк фециум – у 2 (2,4 %), золотистый стафилококк – у 2 (2,4 %), протей мирабилис – у 1 (1,2 %) больного. Отмечается преобладание грамположительной кокковой условно-патогенной микрофлоры в количестве 10^3 КОЕ/мл и более. У 18 (30,5 %) больных микроорганизмы выделялись в ассоциациях, из них у 16 (27,1 %) – двухкомпонентные, у 2 (3,4 %) – трехкомпонентные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ количественного содержания микроорганизмов в уретре, секрете предстательной железы и эякуляте показал, что высокое микробное число (10^4 КОЕ/мл и более) наблюдалось у 23 (92 %) больных в уретре, у 33 (82,5 %) – в секрете предстательной железы, у 41 (69,5 %) – в эякуляте. Все проявления патогенных свойств выделенных штаммов микроорганизмов связаны с выработкой определенных химических субстанций, что приводит к проникновению микроорганизмов в половые железы и генерализации воспалительного процесса. Непосредственное длительное влияние бактериальных возбудителей и их токсинов, продуктов метаболизма изменяет морфологическую структуру предстательной железы, семенных пузырьков, яичек и их придатков, семявыносящих протоков, отрицательно сказывается на жизнеспособности сперматозоидов, что в конечном итоге приводит к бесплодию. При исследовании эякулятов этих больных выявлено изменение всех основных его параметров: объем, время разжижения спермы, концентрация сперматозоидов в 1 мл и их количество во всем эякуляте, их подвижность, увеличение содержания патологических форм сперматозоидов.

Так, у 18 (30,5 %) больных отмечалось увеличение времени разжижения эякулята, что указывает на недостаточное содержание в секрете предстательной железы ферментов – фибринолизина и фибриногеназы, которые принимают участие в разжижении спермы. У 18 больных (30,5 %) наблюдалось повышение вязкости спермы, как правило, сочетавшееся с увеличением времени разжижения и наличием в эякуляте большого количества слизи – продукта воспалительного процесса добавочных половых желез. У 53 больных (89,8 %) отмечалась сперматоагглютинация, причем она была наиболее выражена у больных с нормальной концентрацией сперматозоидов. У подавляющего большинства больных (35 (59,3 %)) с экскреторно-токсическим бесплодием отмечалась олигозооспермия различной степени выраженности.

При исследовании подвижности сперматозоидов установлено уменьшение количества сперматозоидов с быстрым и медленным поступательным движе-

нием и нарастание количества неподвижных сперматозоидов и сперматозоидов с непоступательным движением.

Морфологические изменения сперматозоидов широко варьировали у больных с экскреторно-токсическим бесплодием, при олигозооспермии 1, 2-й, 3-й степени наблюдались морфологические изменения более чем в 41 (69,5 %) случае.

Части пациентов (18 человек), у которых были отмечены наиболее выраженные морфологические изменения, был проведен тест на фрагментацию ДНК сперматозоидов. У 6 пациентов было выявлено увеличение сперматозоидов с фрагментированной ДНК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При обследовании и лечении супружеских пар, страдающих бесплодием, были проведены исследования, направленные на исключение наличия у них клинических и субклинических инфекций. Были получены данные, свидетельствуют о значительном влиянии условно-патогенных микроорганизмов на морфофункциональное состояние сперматозоидов. Выделенная микрофлора в ряде случаев обладала устойчивостью к традиционно применяемым антибактериальным препаратам и требовала тщательного подбора эффективных антибиотиков, путем постановки антибиотикограмм. При выборе схемы лечения у пациентов со снижением фертильности, обусловленной условно-патогенной микрофлорой, подбор антибактериальной терапии должен прово-

диться индивидуально с учетом количественного и качественного состава микрофлоры и чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян А.В., Чалый М.Е. Нарушение половой и репродуктивной функции у мужчин. – М.: Литтерра, 2006. – 188 с.
2. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. – М.: Практическая медицина, 2009. – 313 с.
3. Камалов А.А., Лопаткин Н.А. Мужские болезни. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 131–137.
4. Кульчавеня Е.В., Неймарк А.И. Простатит: Диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР, 2010. – 38 с.
5. Лопаткин Н.А. Клинические рекомендации. Урология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 295 с.
6. Рафальский В.А., Страчунский Л.С., Коган М.И., Петров С.Б. и др. Антибактериальная терапия осложненных инфекций мочевыводящих путей у амбулаторных пациентов // Урология. – 2004. – № 5. – С. 32–35.
7. Рыжаков Д.И., Артифесов С.Б. Мужское бесплодие и сексуальные дисфункции. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 308 с.
8. Сагалов А.В. Амбулаторно-поликлиническая андрология. – М.: Медицинская книга, 2006. – 238 с.
9. Ткачук В.Н. Хронический простатит. – М.: МВД, 2006. – 112 с.

Сведения об авторах

Онопко Виктор Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: urology@irk.ru)

Чемезов Александр Петрович – врач-уролог отделения вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра

Аргунов Алексей Васильевич – врач-уролог, дерматовенеролог ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер»

А.В. Осипов^{1,2}, А.В. Колбаско¹, А.Г. Чеченин¹, А.Л. Онищенко¹

ЧАСТОТА ТОКСИЧЕСКОЙ, КОМПРЕССИОННО-ИШЕМИЧЕСКОЙ, ДИАБЕТИЧЕСКОЙ И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ТЕЛЕУТОВ – КОРЕННЫХ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»
Минздрава России (Новокузнецк)

² МБЛПУ «Городская клиническая больница № 2» (Новокузнецк)

В исследовании, проведенном в популяции коренных сельских жителей Кемеровской области – телеутов, определена распространенность токсической, компрессионно-ишемической (туннельной) диабетической и атеросклеротической полиневропатии. Установлено, что частота полиневропатий различается в зависимости от пола, возраста, социального положения, профессии и места жительства. В мужской популяции преобладает токсическая полиневропатия в социально-профессиональной группе «неработающие» в возрасте 30–39 и 40–49 лет. Компрессионно-ишемическая полиневропатия наиболее распространена у женщин в возрасте 50–59 лет в социальных группах «неработающие» и «служащие». Диабетическая и атеросклеротическая полиневропатия наиболее распространены у женщин в возрасте 70 лет и старше в социально-профессиональной группе «пенсионеры».

Ключевые слова: популяция, полиневропатия, телеуты, распространенность

PREVALENCE OF TOXIC, COMPRESSION-ISCHEMIC, DIABETIC AND ATHEROSCLEROTIC POLYNEUROPATHY IN PRIMARY POPULATION OF THE KEMEROVO REGION – TELEUTS

A.V. Osipov^{1,2}, A.V. Kolbasko¹, A.G. Chechenin¹, A.L. Onishchenko¹

¹ Novokuznetsk State Postgraduate Medical Training Institute, Novokuznetsk

² City Clinical Hospital N 2, Novokuznetsk

In the study based on teleuts population, which are the primary in Kemerovo region, the prevalence of toxic, compression-ischemic, diabetic and atherosclerotic polyneuropathy were determined. It was established, that the frequencies of these diseases are different depending on the sex, age, social status, profession, house site. In men population toxic polyneuropathy prevails in social group of «unemployment» of 30–39 and 40–49 years. Compression-ischemic polyneuropathy has the highest frequency in women population of 50–59 years in «unemployment» and «clerks» social groups. Diabetic and atherosclerotic polyneuropathy prevail in women population of 70 years and older and the most impairment social group is «pensioners».

Key words: population, polyneuropathy, teleuts, prevalence

В Кузбассе скорость увеличения интенсивности вредного воздействия внешних факторов (химических, физических, биологических и социальных) вышла за пределы биологического приспособления человека к среде обитания. Дестабилизация окружающей среды имеет прямую связь с ухудшением здоровья населения [7].

Многие человеческие популяции Сибири проживают в условиях больших средовых и демографо-генетических контрастов по отношению друг к другу. Это, несомненно, отражается на специфике формирования патологий населения, в том числе и у аборигенов. В большей степени такую специфику представляют коренные жители Кузбасса – телеуты и шорцы. Изучение их здоровья и патологии позволит в известной степени прогнозировать болезни настоящего и будущих поколений как у аборигенов, так и у пришлого населения. Многостороннее изучение проблем здоровья коренного населения Кемеровской области возможно только в одномоментном комплексном исследовании врачами разных специальностей, что достигается в условиях специальных экспедиций, работающих по единой методологии [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Неврологические проявления поясничного остеохондроза широко рас-

пространены и являются причиной временной и стойкой утраты трудоспособности. Распространенность и клиника неврологических проявлений поясничного остеохондроза описаны многими авторами [1, 3, 4, 7, 10, 13, 17, 18], однако сведений о распространенности этой патологии в отечественной и зарубежной литературе в популяции телеутов мы не встретили, что и послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: определить частоту неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телеутов – коренных жителей Кузбасса.

Задачи исследования:

1. Установить распространенность, структуру и особенности формирования неврологических проявлений поясничного остеохондроза коренного сельского населения – телеутов Кузбасса.
2. Оценить влияние социальных, профессиональных и медико-биологических факторов на особенности формирования неврологических проявлений поясничного остеохондроза у коренных сельских жителей Кузбасса – телеутов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспедиция была проведена врачами 9 кафедр Новокузнецкого ГИУВа и специалистами ГКБ № 3 г.

Кемерово в рамках региональной программы по инициативе губернатора Кемеровской области «Кузбасс – экология человека межгорных котловин...» (2005 г.).

Генеральная совокупность телеутов Кузбасса, проживающих в 7 сёлах Беловского и Гурьевского районов на момент обследования составляла 1419 лиц обоего пола. Нами была осмотрена репрезентативная выборка, составлявшая на момент исследования 460 телеутов (156 мужчин, 304 женщины), что составляло 32,4 % от генеральной совокупности. Как основной применялся клинический неврологический метод, включающий в себя сбор жалоб, анамнез болезни, клинический неврологический осмотр. Для достижения поставленной цели был проведен анализ по возрастным группам: 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70 лет и старше. Были выделены три территории проживания: Беловская сельская территория, Шандинская сельская территория, Бековская территория. Выделены социальные и профессиональные группы («школьники», «служащие», «рабочие угледобывающих производств», «рабочие других производств», «неработающие», «пенсионеры»).

Поскольку проведенное нами исследование относится к общей проблеме этнической неврологии, на первом этапе исследования нами был проведен анализ эпидемиологической распространенности всех болезней нервной системы у коренных жителей Кемеровской области – телеутов для установления удельного веса каждой нозологической формы в структуре болезней нервной системы [6, 7]. Общая неврологическая заболеваемость изучалась с целью определения нозологического спектра, относительной частоты отдельных групп болезней и наиболее общих закономерностей их распространения и динамики в различных этнических, возрастно-половых и социально-производственных группах сельских аборигенов Кемеровской области – телеутов, в связи с конкретными социально-экономическими и природными факторами окружающей среды [5, 10, 12]. Для установления не случайности различий и наличия функциональной связи между изучавшимися явлениями использовался критерий χ^2 . При этом использован 95% доверительный интервал ($p \geq 0,05$, $p \leq 0,05$), как это обычно принято для клинических исследований. Все коэффициенты и показатели рассчитывались в программе SPSS Statistics 17.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в обследованной популяции обнаружена на уровне 230 ‰ или 17 % от общей неврологической заболеваемости, шейного остеохондроза – 133 ‰ и 9,8 % соответственно. Наибольшие гендерные отличия в показателях выявлялись в возрасте 30–59 лет. Так, в возрасте 30–39 лет распространенность у мужчин в 1,73 раза выше, чем у женщин, в возрасте 40–49 лет – в 1,63 раз, в возрасте 50–59 лет – в 2,8 раза. При повозрастном анализе этих показателей выявлялось нарастание у мужчин с максимальной частотой 560 ‰ в возрасте 50–59 лет с последующим снижением до 214 ‰ в воз-

расте 60–69 лет и до 91 ‰ в 70 лет и старше. Средняя распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в возрасте 20–69 лет у мужчин составляла 379,8 ‰. У женского населения наблюдалось более ровное распределение частоты неврологических проявлений поясничного остеохондроза в широкой возрастной группе 20–69 лет и в среднем составило 225 ‰ в данной возрастной группе.

Данные о распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза показаны в таблице 1.

Таблица 1
Распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в популяции телеутов на 1000 осмотренных лиц обоего пола и в абсолютных показателях

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	‰	абс.	‰	абс.	‰
15–19 лет	1	71	1	48	2	57
20–29 лет	5	250	8	222	13	232
30–39 лет	9	450	9	243	18	383
40–49 лет	17	425	19	246	36	307
50–59 лет	14	560	11	183	25	294
60–69 лет	3	214	7	184	10	192
70 и старше	1	91	1	28	2	43
В среднем	50	320	56	184	106	230

Отмечались статистически значимые гендерные отличия распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза: у мужчин – 320 ‰ или 30,6 % от частоты болезней нервной системы, а у женщин – 184 ‰ и 12,9 % ($\chi^2 = 10,046$; $p = 0,002$).

При исследовании распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза в различных населенных пунктах и территориях проживания телеутов. Наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза отмечалась у мужчин Беловской сельской территории и составляла 379 ‰, что в 1,89 раза больше, чем у мужчин Шандинской сельской территории, и в 1,06 раза выше, чем у мужчин Бековской сельской территории. Наибольший показатель распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза у женщин Бековской сельской территории был на уровне 223 ‰. Этот показатель в 3,98 раза больше, чем у женщин Шандинской сельской территории, и в 1,2 раза больше, чем у женщин Беловской сельской территории. В целом в популяции Шандинской сельской территории наименьшие показатели распространенности были у лиц обоего пола. Преобладание неврологических проявлений поясничного остеохондроза на Бековской сельской территории связано с большей занятостью ее жителей тяжелым физическим трудом.

При сравнении между собой мужского и женского населения одной территории отмечалось преобладание показателей распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза у

мужчин. Так, распространенность этой патологии у мужчин Бековской сельской территории – 356 ‰, что в 1,59 раза больше, чем у женщин этой территории. У мужчин Шандинской сельской территории показатель составлял 200 ‰, что в 3,6 раза выше, чем у женщин этой территории – 56 ‰. Соответственно, у мужчин Беловской сельской территории показатель распространенности неврологических проявлений поясничного остеохондроза был на уровне 379 ‰, что в 2,0 раза выше, чем у женщин, что связано с тяжелым физическим трудом у мужчин.

В различных социально-профессиональных группах была выявлена различная частота неврологических проявлений поясничного остеохондроза. В целом выявлялась более высокая распространенность у мужчин среди работающих групп населения с преобладанием в группе «рабочие угледобывающих производств». Наибольшая распространенность у мужчин в группе «рабочие угледобывающих производств» – 654 ‰, затем в группе «рабочие других производств» – 435 ‰, в группе «служащие» – 400 ‰, в группе «пенсионеры» – 184 ‰, в группе «неработающие» – 91 ‰. В группе «неработающие» отмечен наименьший показатель, что можно объяснить отсутствием тяжелого физического труда и относительно молодым возрастом представителей этой группы.

В женской популяции наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза отмечена в группе «рабочие других производств» и составляла 254 ‰, затем в группе «служащие» – 237 ‰, в группе «неработающие» – 162 ‰, в группе «пенсионеры» – 149 ‰.

Таким образом, неврологические проявления поясничного остеохондроза у мужчин были наиболее распространены в возрасте 50–59 лет с частотой 560 ‰, у женщин в 40–49 лет – с частотой 246 ‰. На Беловской сельской территории у мужчин имела наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза – 400 ‰. В группе «рабочие угледобывающих производств» распространенность поясничного остеохондроза у мужчин составляла 654 ‰, у женщин в группе «рабочие других производств» – 254 ‰.

Неврологические синдромы поясничного остеохондроза в большинстве случаев были представлены для поясничного остеохондроза рефлекторным синдромом люмбагии, экстравертебральным синдромом люмбоишалгии, грушевидной мышцы и др. Проводился анализ распространенности синдромов неврологических проявлений поясничного остеохондроза и исследование наиболее часто встречаемого синдрома люмбагии в разных возрастных группах.

Синдром люмбагии чаще встречался у мужчин. Начиная с возрастной группы 15–19 лет, распространенность синдрома люмбагии у мужчин и у женщин составляла 71 ‰ и 47 ‰ соответственно. В следующей возрастной группе 20–29 лет в мужской популяции синдром люмбагии встречался в 1,5 раза чаще, чем у женщин – 250 ‰ и 178 ‰ соответственно. В возрастной группе 30–39 лет у мужчин

пиковое значение данного синдрома – 600 ‰, тогда как у женщин – 260 ‰. В возрастной группе 50–59 лет частота синдрома люмбагии в 2,1 раза выше в мужской популяции, чем в женской – 320 ‰ и 150 ‰ соответственно. В возрастной группе 60–69 лет вновь отмечалось увеличение частоты данного синдрома в женской популяции, по сравнению с мужской, – 184 ‰ и 71 ‰ соответственно, что в 2,6 раза больше. В возрастной группе 70 лет и старше выявлялась незначительная распространенность данного синдрома только у женщин, составляющая 28 ‰. В результате синдром люмбагии в 1,3 раза чаще встречался в мужской популяции. Распространенность синдрома люмбагии преобладала в трудоспособном возрасте в возрастном диапазоне 20–59 лет.

Помимо синдрома люмбагии в исследовании была выявлена частота экстравертебральных синдромов. Экстравертебральные синдромы при неврологических проявлениях поясничного остеохондроза были представлены синдромом люмбоишалгии, грушевидной мышцы, квадратной мышцы поясницы, напрягателя широкой фасции бедра, крампи, тазобедренного периартроза. Статистически значимых гендерных отличий распространенности этих синдромов не выявлено.

Компрессионные синдромы неврологических проявлений поясничного остеохондроза представлены преимущественно в возрастной группе 40–49 лет и составляли у мужчин 12,5 ‰, у женщин – 8,9 ‰ в общей частоте синдромов поясничного остеохондроза. Наиболее часто поражался четвертый, пятый поясничный и первый крестцовый корешок. Статистически значимых гендерных отличий распространенности компрессионных синдромов не выявлено.

По характеру течения неврологических проявлений поясничного остеохондроза у телеутов характерно рецидивирующее и хронически рецидивирующее течение. Не отмечалось регрессионного течения, оно было либо прогрессионным, либо прогрессионным. Частота обострений у большинства обследованных составляла 3–5 раз в год с увеличением в осенне-летний период, с длительностью 2–4 дня.

У 60 % больных выраженность клинических проявлений по критериям нарушения приспособительной активности не превышала первой и второй степени. При обострении третья степень отмечалась у 30 % обследованных лиц. Обострения четвертой степени были замечены у 7–8 %, крайне тяжелые обострения (пятой степени) были редки и не превышали 1–2 %.

ВЫВОДЫ

1. Общая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза в популяции телеутов составила 230 ‰.
2. Наибольшая распространенность неврологических проявлений поясничного остеохондроза выявлена у мужчин в возрасте 50–59 лет – 520 ‰.
3. Частота неврологических проявлений поясничного остеохондроза у мужчин преобладала в социально-профессиональной группе «рабочие угледобывающих производств» – 654 ‰.

4. У мужчин синдром люмбагии был выявлен с частотой 307 %, у женщин – 174 %. Экстравертебральные и компрессионные синдромы поясничного остеохондроза преобладали у мужчин – 455 % и 45 % соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселовский В.П. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. – Казань, 1990. – 288 с.
2. Голубев В.Л., Вейн А.М. Неврологические синдромы: Руководство для врачей. – М.: Эйдос Медиа, 2002. – 832 с.
3. Ефимов П.А. Роль предрасполагающих факторов в клинической манифестации синдромов поясничного остеохондроза // Спондилогенные и миогенные заболевания нервной системы. – Казань, 1983. – С. 22–27.
4. Зиняков Н.Т., Лиев А.А., Беляков В.В. Клинические варианты дискогенной корешковой компрессии: новый диагностический подход // Мануальная терапия – 2005. – № 4. – С. 57–62.
5. Иваничев Г.А. Патогенетические аспекты формирования и проявления классических болевых мышечных синдромов // Мануальная терапия. – 2006. – № 2 (22). – С. 47–54.
6. Коган О.Г., Шмидт И.Р., Толстоколов А.А. Методологические основы диспансеризации при заболеваниях нервной системы. – Новосибирск: Наука, 1987. – 255 с.
7. Магомедов М.К., Титова Г.П. Основы морфогенеза остеохондроза и грыж межпозвонковых

дисков // Мануальная терапия. – 2006. – № 1 (21). – С. 63–69.

8. Никонов С.В. Мануальная терапия в комплексном лечении больных с компрессионными синдромами поясничного остеохондроза в зависимости от пространственного расположения межпозвонковых грыж // Мануальная терапия. – 2005. – № 1 (17). – С. 26–31.
9. Петров К.Б. Неспецифические рефлекторно-мышечные синдромы при функциональной патологии двигательной системы (патофизиология, клиника, реабилитация): дис. ... докт. мед. наук. – Новокузнецк, 1998. – 445 с.
10. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Руководство для врачей. – Казань, 1997. – Т. 1. – 554 с.
11. Попелянский Я.Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Руководство для врачей. – Казань, 1997. – Т. 2. – 488 с.
12. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения: Введение в экологическую эпидемиологию. – М., 2001. – 264 с.
13. Саяпин В.С., Шмидт И.Р. Мануальная терапия как метод выбора в лечении и профилактике неврологических проявлений остеохондроза позвоночника и биомеханических нарушений у коренных жителей Юга горного Алтая // Мануальная терапия. – 2002. – № 3 (7). – С. 26–31.
14. Шмидт И.Р. Остеохондроз позвоночника. – Новосибирск, 1992. – 237 с.

Сведения об авторах

Осипов Алексей Викторович – врач-невролог МБЛПУ «Городская клиническая больница № 2», соискатель кафедры неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России (654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5, e-mail: osipov-allway@yandex.ru)

Чеченин Андрей Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, мануальной терапии и рефлексотерапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

Колбаско Анатолий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ректор ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

Онищенко Александр Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

М.Н. Простомолотов

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ЭПИДУРАЛЬНОГО ФИБРОЗА

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России (Санкт-Петербург)

Известно, что сохранение желтой связки при микродискэктомии позволяет улучшить результаты лечения больных с грыжами межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника, способствуя профилактике эпидурального фиброза, являющегося одной из причин возникновения постдискэктомического синдрома.

Микродискэктомия с использованием высокооборотной дрели расширяет возможности сохранения желтой связки при выполнении микродискэктомии в условиях узкого междужкового промежутка, выраженных явлений спондилоартроза, остеоартроза в области пояснично-крестцового отдела позвоночника и способствует профилактике эпидурального фиброза.

Предложенный способ сохранения желтой связки при микродискэктомии отличается от существующих тем, что выполняется интерламинэктомия с помощью высокооборотной дрели путем обработки дужки выше- и нижележащего позвонков; освобождается желтая связка от места ее прикрепления к костным структурам с сохранением ее прикрепления к межостистой связке на участке длиной 3–4 мм в области медиального края дужки вышележащего позвонка. Желтая связка отводится на лигатуре, а после удаления грыжи диска возвращается в исходное положение и фиксируется к окружающим тканям.

Ключевые слова: микродискэктомия, сохранение желтой связки, эпидуральный фиброз

METHODS OF PREVENTION OF EPIDURAL FIBROSIS

M.N. Prostromolotov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

It is known, that preservation of ligamentum flavum while microdiscectomy allows to improve results of treatment in patients with lumbar intervertebral disk herniations, promoting prevention of epidural fibrosis that may cause failed back syndrome.

Microdiscectomy with flavopreservation with the help of high-speed drill increases possibilities of ligamentum flavum saving while microdiscectomy in a case of narrow interlaminar interval, expressed spondylarthrosis and osteoarthritis in the lumbosacral vertebral area at different levels and promotes to prevention epidural fibrosis.

The offered way of a ligamentum flavum preservation while microdiscectomy differs from existing in carrying out interlaminectomy with the help of high-speed drill by processing of the up- and underlaying vertebrae and ligamentum flavum is released from a place of its attachment to bone structures with preservation of its attachment to an interspinous ligament in length of 3–4 mm in the site of medial edge of the lamina of an overlying vertebra. The ligamentum flavum is taken away by the ligature and after excision of a disk hernia it comes back to original position and is fixed with surrounding tissues.

Key words: microdiscectomy, flavopreservation, epidural fibrosis

ВВЕДЕНИЕ

По данным ряда авторов, частота развития эпидурального фиброза достигает 8–25 % среди других причин неудовлетворительных исходов отдаленного периода поясничных микродискэктомий [2, 12, 13].

Эпидуральный фиброз в послеоперационном периоде вследствие компрессии невралгических структур способствует хронизации боли, довольно трудно поддается лечению, что приводит к значительному проценту инвалидизации больных и серьезным экономическим потерям [1, 6].

Механизмы избыточного формирования соединительной ткани в эпидуральном пространстве в ответ на операционную травму еще до конца не изучены. Достоверно неясно, почему при одинаковых условиях у пациентов после операции развивается либо вообще отсутствует эпидуральный фиброз разной степени выраженности.

Раньше считалось, что фиброзная ткань прорастает в эпидуральное пространство из

поврежденного диска. В работах Laroca и Macnab основной причиной фиброза является миграция фибробластов, в основном, из поврежденных при доступе параспинальных мышц.

Дополнительными факторами, стимулирующими развитие рубцово-спаечного процесса, могут являться продукты распада крови, что обуславливает необходимость постановки дренажа после оперативного пособия.

В первые 3 недели в зоне операции формируется грануляционная, а затем – фиброзная ткань с образованием эпидурального рубца. Рубцовая ткань «в месте оперативного вмешательства в той или иной степени развивается спустя три месяца» [6]. К 6 месяцам отек в эпидуральном пространстве окончательно сменяется фиброзом, который может незначительно уменьшаться в объеме в течение первого года после оперативного пособия [18].

Не всегда выраженность эпидурального фиброза «пропорциональна» болевому синдрому, что, по-видимому, объясняется степенью компрессии корешка

рубцово-спаечным процессом перирадикулярно и различными возможностями применяемых рентгенологических методов диагностики в послеоперационном периоде.

Возникает вопрос профилактики эпидурального фиброза.

Известен способ дооперационного прогнозирования развития эпидурального фиброза у больных с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника путем лабораторного изучения показателей системы гемостаза: растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), фибриногена, эуглобулинового (ЭУ) лизиса при активации стрептокиназой, антитромбина-III (АТ-III) [8].

В случае нарушения показателей системы гемостаза в дооперационном периоде (увеличение РФМК более чем на 33,3 % от нормы, повышение концентрации фибриногена в крови на 51,6 %, увеличение времени ЭУ лизиса при активации стрептокиназой на 45,2 % и снижение АТ-III на 28,5 %) больных относят к группе риска по развитию послеоперационного фиброза в эпидуральном пространстве, что является показанием для проведения мероприятий по его профилактике.

Однако при применении данного способа учитывается одна группа факторов, отсутствует возможность определения высокой и низкой степени риска развития фиброза в эпидуральном пространстве после поясничной микродискэктомии.

Разработан способ прогнозирования выраженности эпидурального фиброза с учетом антропометрических, иммунологических и иммуногенетических данных, учитывающий около 20 различных показателей. Недостатком применения данного способа является возможность получить неопределенный прогноз [4].

Решать проблему можно интраоперационно.

Интраоперационное местное применение урокиназы, митомицина-С, тканевого активатора плазминогена, гиалуроновой кислоты, глюкокортикостероидов, лучевой терапии не привело к ожидаемым результатам [15, 16].

Некоторые авторы применяют пластинку из гемостатической губки на ТМО и корешок в конце операции, что, по их мнению, способствует улучшению состояния пациентов в послеоперационном периоде [7]; отмечен положительный эффект материала «ТахоКомб», обладающего гемостатическим и нейротропным действием, удобного в применении [10]. Разработан способ пластики послеоперационного дефекта после выполнения микродискэктомии с помощью дорсолумбальной фасции [9]. Использование биодegradируемого материала для профилактики эпидурального фиброза, согласно данным отдаленных результатов лечения пациентов, оказывает положительное влияние [13].

Немаловажную роль в профилактике рубцово-спаечного процесса играют органосохраняющие операции. Сохранение желтой связки при микродискэктомии уменьшает формирование

перидурального и перирадикулярного рубца, так как желтая связка в данном случае выполняет функцию естественного анатомического барьера, прилежащего к твердой мозговой оболочке [14, 17, 20].

Существуют различные способы сохранения желтой связки: флавотомия (разделение волокон и разведение их в стороны), латеральная флавэктомия (отсечение желтой связки от нижнелатеральной зоны прикрепления) по типу «фартука» (выкраивание лоскута в виде фартука) [2, 5, 11].

Важным условием всех вышеуказанных методик является наличие широкого междужкового промежутка с проекцией основания корешка в данной области.

Таким образом, одним из направлений улучшения результатов хирургического лечения является профилактика развития эпидурального фиброза путем контроля над процессом образования соединительной ткани или путем защиты нервно-сосудистых структур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Разработан способ сохранения желтой связки с использованием высокооборотной дрели (патент № 2475198).

Предложенный метод отличается от существующих тем, что выполняется интерламинэктомия с помощью высокооборотной дрели. Сначала обрабатывается дужка вышележащего позвонка с применением фрезы диаметром 4,2 мм. По мере истончения костной структуры производят замену исходной фрезы на фрезу меньшего диаметра (2,2 мм) для более экономной резекции дужек. В процессе вышеуказанных манипуляций желтая связка освобождается от места ее прикрепления к костным структурам с сохранением ее прикрепления к межкостистой связке на участке длиной 3–4 мм в области медиального края дужки вышележащего позвонка. Скорость вращения дрели – 35000 об./мин. Желтая связка отводится на лигатуре, а после удаления грыжи диска возвращается в исходное положение и фиксируется к окружающим тканям одним–двумя швами. Операция выполнялась с применением бинокулярной лупы или операционного микроскопа Karl Zeiss Pentero под увеличением 3,3 и 8–12 соответственно.

Данный способ расширяет возможности сохранения желтой связки при микродискэктомии в случае узкого междужкового промежутка, что является главным отличием от других способов сохранения желтой связки.

По данной методике нами прооперировано 25 пациентов с грыжами дисков L4–L5, L5–S1 пояснично-крестцового отдела позвоночника в период с 2012 по 2013 гг. Из наблюдения исключались случаи сакрализации, люмбализации позвонков, стеноза позвоночного канала, экстрафораминальных грыж дисков, подсвязочной миграции грыж более чем на 7 мм краниально и каудально, боковых (фораминальных грыж), а также пациенты с признаками нестабильности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В ближайшем

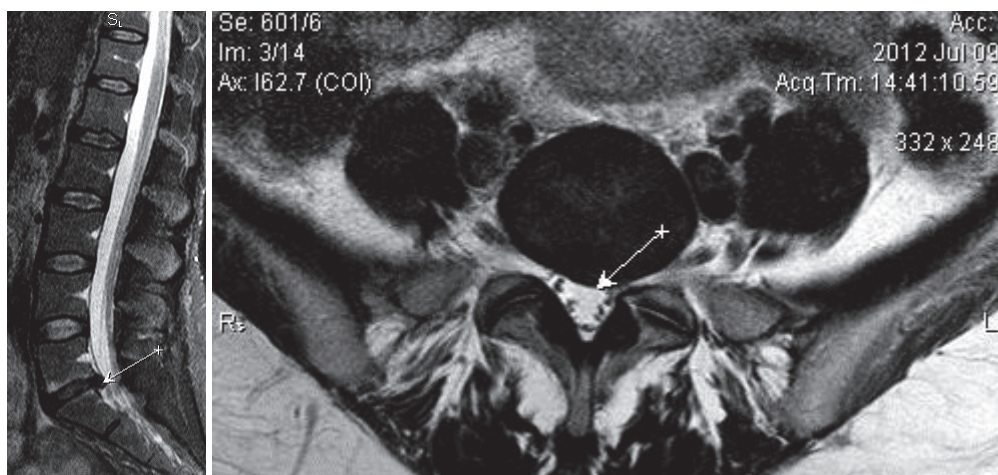


Рис. 1. Пациентка Г., 33 года, грыжа диска L5–S1 слева, до операции.

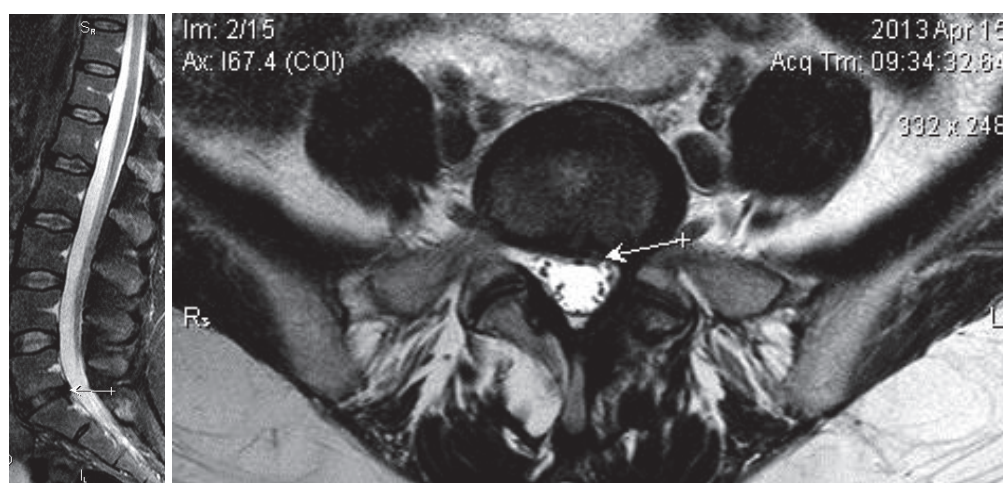


Рис. 2. Пациентка Г., 33 года, грыжа диска L5–S1 слева, после операции.

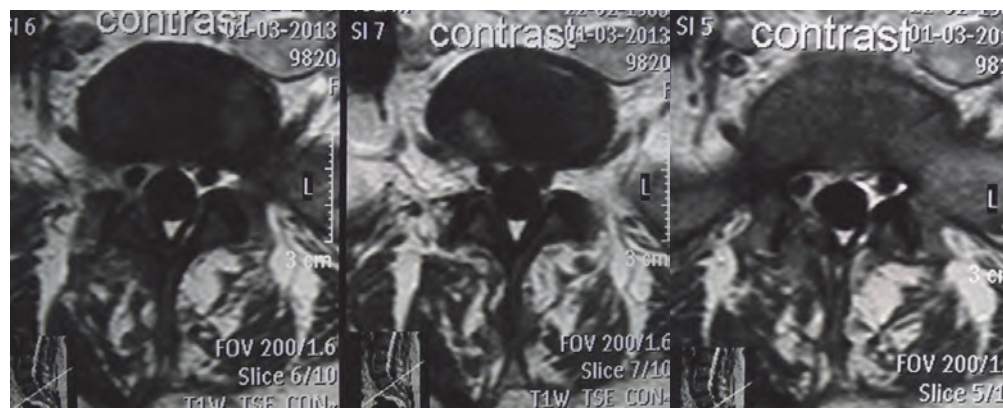


Рис. 3. Больная Т., 45 лет, грыжа диска L5–S1 справа, после операции.

послеоперационном периоде все пациенты отмечали значительное улучшение, осложнений не было.

Нескольким пациентам выполнен МРТ-контроль (в том числе с контрастированием) с целью оценки выраженности рубцово-спаечных изменений в зоне оперативного вмешательства через 6–10 месяцев.

На рисунке 1 приведены дооперационные снимки пациентки с грыжей диска L5–S1 слева.

После микродискэктомии с сохранением желтой связки слева с использованием высокооборотной

дрели определяются минимальные изменения эпидурально и частично перирадикулярно без компрессии невралгических структур (рис. 2).

Больная Т., 45 лет, состояние после микродискэктомии на уровне L5–S1 справа с сохранением желтой связки с использованием высокооборотной дрели (МРТ с контрастированием через 7 мес. после оперативного пособия) – минимальные проявления рубцово-спаечного процесса без компрессии невралгических структур (рис. 3).

МРТ с контрастированием более наглядно демонстрирует проявления как эпидурального так и перирадикулярного фиброза, что может оказывать влияние на дальнейшую тактику лечения пациента. Все повторно обследованные пациенты вернулись к работе и повседневной деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование заявляемого способа расширяет возможности сохранения желтой связки при выполнении микродискэктомии в условиях узкого межпозвоночного промежутка, дает возможность прямой визуализации и манипуляций на невральных структурах, грыже диска, сохраняет связочный аппарат позвоночного сегмента, способствует уменьшению проявлений эпидурального и перирадикулярного фиброза.

Возможно, сочетание вышеуказанных методов профилактики рубцово-спаечного процесса в определенной правильной комбинации позволит повлиять на решение проблемы в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуца О.А., Шевелев И.Н., Арестов С.О. Опыт эндоскопических вмешательств при патологии позвоночника // Ж. Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2007. – № 2. – С. 26–32.
2. Дралюк М.Г., Руденко П.Г., Чумаков В.П. Микродискэктомия с сохранением желтой связки // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 3. – С. 64–67.
3. Епифанцев А., Луцки А., Чижикова Т. и др. Failed back surgery syndrome при поясничном остеохондрозе // Матер. IV съезда нейрохирургов России. – М., 2006. – С. 40.
4. Исаева Н.В., Дралюк М.Г., Николаев В.Г. Прогнозирование степени риска развития эпидурального фиброза у больных после хирургического удаления грыж поясничных межпозвоночных дисков // Неврологический вестник. – 2010. – Т. XLII, Вып. 2. – С. 68–73.
5. Кадыров А.А., Абдухаликов А.К., Абдухаликова Х.А. Лечение болезни оперированного позвоночника // Сибирский международный нейрохирургический форум: тез. докл. – Новосибирск, 2012. – С. 164.
6. Козырев С.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике послеоперационных изменений при микродискэктомиях поясничного отдела позвоночника: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 89 с.
7. Костылев А.Н., Дерин М.А., Калинин С.А., Майоров А.Ю. Комплексный подход к лечению пояснично-крестцовых болевых синдромов // Сибирский международный нейрохирургический форум: тез. докл. – Новосибирск, 2012. – С. 141.
8. Матвеев В.И., Древалль О.Н., Пархисенко Ю.А., Глушенко А.В. Профилактика послеоперационного эпидурального фиброза // Постдискэктомический синдром. – Воронеж: Воронеж, гос. ун-т, 2005. – С. 181–207.
9. Нуралиев Х.А. Профилактика рубцово-спаечного эпидурита при хирургическом лечении остеохондроза поясничного отдела позвоночника // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 1 (51). – С. 32–34.
10. Сагун А.Е., Любичев И.С. Профилактика послеоперационного рубцово-спаечного процесса в хирургии грыж межпозвоночных дисков // Всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения»: тез. докл. – СПб., 2012. – С. 167.
11. Слынько Е.И., Вербов В.В. Микродискэктомия с сохранением желтой связки. Результаты клинического применения методики // Украинский нейрохирургический журнал. – 2003. – № 1. – С. 54–60.
12. Топтыгин С.В., Парфенов В.Е., Щербук Ю.А. Использование дифференцированных микрохирургических доступов и интраоперационного эндовидеомониторинга для предупреждения рецидивов пояснично-крестцовых радикулитов // Всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения»: тез. докл. – СПб., 2002. – с. 287–288.
13. Чапандзе Г.Н., Древалль О.Н., Кузнецов А.В. и др. Использование биодеградируемого материала при поясничной микродискэктомии // Сибирский международный нейрохирургический форум: тез. докл. – Новосибирск, 2012. – С. 159.
14. Aydin Y., Ziyal I.M., Duman H. et al. Clinical and radiological results of lumbar microdiscectomy technique with preserving of ligamentum flavum comparing to the standard microdiscectomy technique // Surg. Neurol. – 2002. – Vol. 57 (1). – P. 5–13.
15. Bora H., Aykol S.V., Akyurek N. et al. Inhibition of epidural scar tissue formation after spinal surgery: external radiation vs. spinal membrane application // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – Vol. 51. – P. 507–513.
16. Brotchi J., Pirotte B., de Witte O. et al. Prevention of epidural fibrosis in a prospective series of 100 primary lumbo-sacral discectomy patients: follow-up assessment at re-operation // Neurol. Res. – 1999. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. S47–S50.
17. De Divitiis E., Cappabianca P. Lumbar discectomy with preservation of the ligamentum flavum // Surg. Neurol. – 2002. – Vol. 58 (1). – P. 68.
18. Ross J., Obuchowski N., Zepp R. The postoperative lumbar spine: evaluation of epidural scar over 1-year period // Am. J. Neuroradiol. – 1999. – Vol. 7. – 513–524.
19. Yaksich I. Failed back surgery syndrome: problems, pitfalls and prevention // Ann. Acad. Med. Singapore. – 1993. – Vol. 22, N 3. – P. 414–417.
20. Song J., Park Y. Ligament-sparing lumbar microdiscectomy: technical note // Surg. Neurol. – 2000. – Vol. 53 (6). – P. 592–596.

Сведения об авторах

Простомолотов Максим Николаевич – заочный аспирант кафедры нейрохирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; e-mail: maxim198666@yandex.ru)

В.М. Прохоренко ^{1,2}, А.Б. Слободской ³, С.И. Чорний ², И.С. Бадак ³, И.В. Воронин ³,
А.Г. Дунаев ³, А.Г. Лежнев ³

ПЕРВИЧНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯХ

¹ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск)

² ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» (Новосибирск)

³ ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов)

Под нашим наблюдением находилось 123 пациента (57 мужчин, 66 женщин) со сроками наблюдения до 7 лет, с переломами, переломо-вывихами области плечевого сустава и застарелыми повреждениями этой области. Возраст больных составлял от 38 до 83 лет, в среднем – 55,8 лет. 44 пациентам были выполнены различные виды остеосинтеза и 79 больным – эндопротезирование плечевого сустава. Доказано, что у больных старшей возрастной группы с выраженным остеопорозом, тяжелой сопутствующей патологией плечевого сустава (артрозами 2–3-й степени, поражением сустава при ряде системных заболеваний и др.), а также при лечении последствий травм предпочтительно должно отдаваться эндопротезированию плечевого сустава, как более эффективному методу лечения.

Ключевые слова: плечевой сустав, переломы плечевой кости, эндопротезирование

PRIMARY ENDOPROTHESIS OF SHOULDER JOINT AT HEAVY TRAUMATIC DAMAGES OF PROXIMAL SEGMENT OF A SHOULDER BONE AND THEIR CONSEQUENCES

V.M. Prokhorenko ^{1,2}, A.B. Slobodskoy ³, S.I. Chorniy ², I.S. Badak ³, I.V. Voronin ³,
A.G. Dunaev ³, A.G. Lezhnev ³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

² Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

³ Regional Clinical Hospital, Saratov

Under our supervision there were 123 patients with terms of supervision till 7 years, with fractures, fracture-dislocations of an area of a shoulder joint and chronic damages of this area. There were 57 men and 66 women. All the patients were from 38 to 83 years old, the average age was 55,8 years. 44 patients had various kinds of an osteosynthesis and 79 – endoprosthesis of a shoulder joint. It was proved, that in patients of the senior age group, the expressed bony rarefaction, a heavy accompanying pathology of a shoulder joint (arthrosis of 2–3 grades, defeat of a joint at a number system diseases, etc.) and also at the treatment of consequences of traumas are unconditional, the preference should be given to endoprosthesis of a humeral joint, as to more effective method of treatment.

Key words: shoulder joint, fractures of a humeral bone, endoprosthesis

Переломы и переломовывихи головки и проксимальной части плечевой кости встречаются достаточно часто и составляют до 32–65 % от переломов плечевой кости и 2,2–6,6 % от переломов костей конечностей [2, 4, 8]. С возрастом количество пациентов с такими повреждениями увеличивается, в связи с развитием остеопороза и других заболеваний, и составляет соответственно 45–75 и 5,4–17 % [3, 7, 11]. Лечебная тактика при переломах головки и хирургической шейки плечевой кости преимущественно хирургическая и заключается в применении различных видов остеосинтеза [3, 10]. Однако его результаты зачастую оставляют желать лучшего. Так, осложнения консолидации различной степени тяжести при переломах области плечевого сустава составляют 10,5–20,3 % при консервативном лечении, а при различных видах остеосинтеза в 30,8–50 % [1, 5, 6, 9, 12–15].

Цель исследования: изучить ближайшие и среднесрочные результаты эндопротезирования плечевого сустава при тяжелых переломах и

переломовывихах проксимального отдела плечевой кости и их последствиях и сравнить их с аналогичными результатами после остеосинтеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 123 пациента (57 мужчин, 66 женщин) со сроком наблюдения до 7 лет с переломами, переломовывихами области плечевого сустава и застарелыми повреждениями этой области. Возраст больных составлял от 38 до 83 лет, в среднем – 55,8 лет. Количество пациентов с травмами плечевого сустава, которым проводилось оперативное лечение в областной больнице г. Саратова, – 86, в Новосибирском НИИТО – 37. 44 пациентам были выполнены различные виды остеосинтеза и 79 больным – эндопротезирование плечевого сустава. Показания к операции и их количество представлены в таблице 1.

Из анализа таблицы видно, что немногим более половины операций выполнено по поводу острой травмы повреждений головки и

хирургической шейки плечевой кости, особенно у пожилых пациентов. Они составили 55,3 % от всех оперированных. С застарелыми повреждениями головки и проксимального отдела плечевой кости лечилось 44,7 % пациентов.

Таблица 1
Виды повреждений проксимального отдела плечевой кости и количество выполненных операций

	Нозологические формы	Кол-во операций
1	3- и более фрагментарные переломы головки и хирургической шейки плечевой кости	43
2	2- фрагментарные переломы головки и хирургической шейки плечевой кости	25
3	Застарелые переломы головки и хирургической шейки плечевой кости	55
ВСЕГО:		123

Характер оперативного пособия при различных видах повреждений проксимального отдела плечевой кости представлен в таблице 2

Таблица 2
Характер оперативного пособия в зависимости от характера повреждения проксимального отдела плечевой кости

Характер повреждений плечевого сустава	Первичное эндопротезирование	Остеосинтез плечевой кости
3- и более фрагментарные переломы головки и хирургической шейки плечевой кости	21	22
2-фрагментарные переломы головки и хирургической шейки плечевой кости	8	17
Застарелые переломы, ложные суставы головки и проксимального отдела плечевой кости	50	5
ВСЕГО	79	44

Анализируя таблицу 2, можно отметить, что при 2-фрагментарных переломах в 2 раза чаще проводился остеосинтез плечевой кости, а при 3- и более фрагментарных переломах количество выполненных операций остеосинтеза и эндопротезирования примерно одинаково. При последствиях травм плечевого сустава преимущество отдавалось эндопротезированию, которое выполнено в этой группе больных в 90,9 % случаев.

Для эндопротезирования плечевого сустава в 44 случаях использованы однополюсные монополярные эндопротезы фирм ЭСИ (Россия), DePuy (США), Ceraver (Франция), в 9 случаях – однополюсные биполярные эндопротезы фирмы ЭСИ (Россия), в 8 случаях – тотальный эндопротез фирм DePuy (США), Ceraver (Франция), в 18 случаях использован реверсивный эндопротез (DePuy (США)). При 32 операциях использованы наkostные пластины (типа «лист клевера») и шурупы, в 4 случаях – в сочетании с серкляжными швами. У 12 пациентов применялись аппараты внешней фиксации, различных компоновок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения у больных с переломами области плечевого сустава и проксимального конца плечевой кости и их последствиями при применении различных видов остеосинтеза и эндопротезирования изучены у 123 больных в сроки от 6 месяцев до 7 лет после операции. Мужчин – 57, женщин – 66, в возрасте от 38 до 83 лет. Пациентов после эндопротезирования плечевого сустава обследовано 79 человек, после различных методов остеосинтеза – 35. В том числе с тремя и более фрагментарными переломами головки и хирургической шейки плечевой кости – соответственно 21 и 16 больных; с двумя фрагментарными переломами головки и хирургической шейки – соответственно 7 и 14 пациентов; по поводу застарелых повреждений головки и хирургической шейки – 50 и 5 больных.

Оценка результатов проводилась по шкале Свансона для плеча (A.B. Swanson shoulder score 1989). Тест позволяет оценить выраженность болевого синдрома, амплитуду движений в плечевом суставе, активность повседневной жизни. Максимальное число баллов (30) по этой шкале соответствует нормальному состоянию плечевого сустава. Хорошие и отличные результаты (от 20 до 30 баллов), получены у 52 больных (65,8 %) после эндопротезирования плечевого сустава и у 19 пациентов (54,3 %) после остеосинтеза перелома. Удовлетворительные результаты лечения (10–19 баллов) имели место у 23 больных (29,1 %) после эндопротезирования плечевого сустава и у 11 (31,4 %) – после остеосинтеза плечевой кости. Неудовлетворительные результаты (менее 10

Таблица 3
Результаты лечения больных с переломами проксимального отдела плечевой кости по шкале Свансона (1989), при разных методах хирургического пособия (в числителе – абс. числа / в знаменателе %)*

Результаты	Хорошие и отличные (от 20 до 30 баллов)	Удовлетворительные (от 10 до 19 баллов)	Неудовлетворительные (менее 10 баллов)
Эндопротезирование (n = 79)	52 / 65,8	23 / 29,1	4 / 5,1
при острой травме (n = 29)	20 / 69	8 / 27,6	1 / 3,4
при последствиях травмы (n = 50)	31 / 62	16 / 32	3 / 6
Остеосинтез (n = 35)	19 / 54,3	11 / 31,4	5 / 14,3
при острой травме (n = 30)	19 / 63,4	10 / 33,3	1 / 3,3
при последствиях травмы (n = 5)	–	1 / 20,0	4 / 80,0

Примечание: $p \leq 0,005$; * – процентное соотношение по результатам лечения по каждой группе рассчитывалось по количеству пациентов только в этой группе.

баллов) отмечены у 4 пациентов (5,1 %), перенесших эндопротезирование плечевого сустава и у 5 (14,3 %) – после остеосинтеза (табл. 3). Анализируя таблицу, можно отметить, что хорошие и отличные результаты лечения после эндопротезирования и остеосинтеза проксимального отдела плечевой кости наблюдались примерно одинаково часто (65,8 и 54,3 %). Удовлетворительные исходы также сопоставимы в группах сравнения (29,1 и 31,4 %). При этом неудовлетворительные результаты после эндопротезирования плечевого сустава отмечены в 4-х случаях (5,1 %), а после остеосинтеза проксимального отдела плечевой кости у 5 пациентов (14,3 %), т.е. в 2,8 раза больше.

По результатам анализа результатов лечения в группах в зависимости от возраста больных, установлены следующие закономерности. Пациентов старшей возрастной группы (≥ 60 лет) лечилось 56 человек (80,8 % от общего числа больных, получивших травму проксимального отдела плечевой кости). Из них 35 выполнено первичное эндопротезирование плечевого сустава и 21 – остеосинтез. После перенесенного эндопротезирования плечевого сустава у 65,8 % пациентов отмечены хорошие и отличные результаты и у 29,1 % – удовлетворительные. У 4 больных (5,1 %) имел место неудовлетворительный результат эндопротезирования, в связи с развитием глубокого нагноения области эндопротеза с последующим удалением импланта, развитием рецидивов вывиха эндопротеза, потребовавшего повторных операций. В группе больных пожилого возраста, которым был выполнен остеосинтез ($n = 21$) по поводу острой травмы проксимального отдела плечевой кости, результаты лечения отличались. Так, хорошие и отличные результаты имели место у 10 пациентов (47,6 %), удовлетворительные – также у 10 больных (47,6 %). В одном случае (4,8 %) получен неудовлетворительный результат в связи с развитием тяжелого гнойно-воспалительного процесса в ране.

При анализе результатов лечения у больных с последствиями острой травмы проксимального отдела плечевого сустава ($n = 21$) установлено, что в различные сроки после травмы у 9 пациентов патологический процесс осложнился развитием ложных суставов, у 12 – несросшихся и неправильно сросшихся переломов. У 18 пациентов этой группы (85,7 %) имели место комбинированные контрактуры плечевого сустава различной степени тяжести, зачастую с ограничением функции конечности до 50 % и более. 50 пациентам (90,9 %) с последствиями травм проксимального отдела плечевой кости выполнено эндопротезирование плечевого сустава. При этом, хорошие и отличные результаты при наблюдении за больными до 7 лет имели место в 31 случае (62 %), удовлетворительные отмечены у 16 пациентов (32 %) и у 3 больных диагностирован неудовлетворительный результат; у одного пациента – в связи с развитием глубокого нагноения области эндопротеза, удалением последнего, длительным консервативным лечением

и ревизионным эндопротезированием через 2,5 года; у трех пациентов – в связи с развитием рецидивов вывиха эндопротеза, потребовавшего повторных операций. Пяти пациентам с тяжелыми последствиями травм проксимального отдела плечевой кости выполнен накостный остеосинтез пластинами, в 3-х случаях в сочетании с костной аутопластикой. При анализе результатов лечения у этих больных установлено, что только у 1 пациента этой группы отмечен удовлетворительный результат (14 баллов). У остальных 4 лечившихся ближайшие и среднесрочные исходы расценены как неудовлетворительные (менее 10 баллов), в связи со значительным ограничением функции конечности и стойким болевым синдромом. Эти больные получали длительные курсы консервативного реабилитационно-восстановительного лечения, а в 2 случаях выполнены ревизионные операции – удаление металлоконструкций с последующим эндопротезированием плечевого сустава.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

1. Больной К., 31 года поступил в ортопедическое отделение ОКБ г. Саратова 11.05.12 г. Диагноз: Застарелый фрагментарно-оскольчатый перелом головки и шейки левой плечевой кости. В октябре 2012 г. пациент получил тяжелую сочетанную политравму, в течение 8 месяцев лечился по поводу тяжелой травмы грудной клетки и ЧМТ (рис. 1, 2). 14.05.12 выполнено эндопротезирование левого плечевого сустава биполярным эндопротезом ЭСИ («Зоя») (рис. 3). Послеоперационный период протекал гладко. В течение 4–5 мес. проводилось активное реабилитационно-восстановительное лечение (ЛФК, массаж, гидромассаж, пассивные и активные движения в суставе). В результате объем движений в суставе восстановился до 40–50 % от нормы. Больной активен в социальном плане, отказался от МСЭК, работает на прежней работе, самостоятельно водит автомобиль. Результатами операции доволен.



Рис. 1. Рентгенограмма пациента К., 31 год, при поступлении.

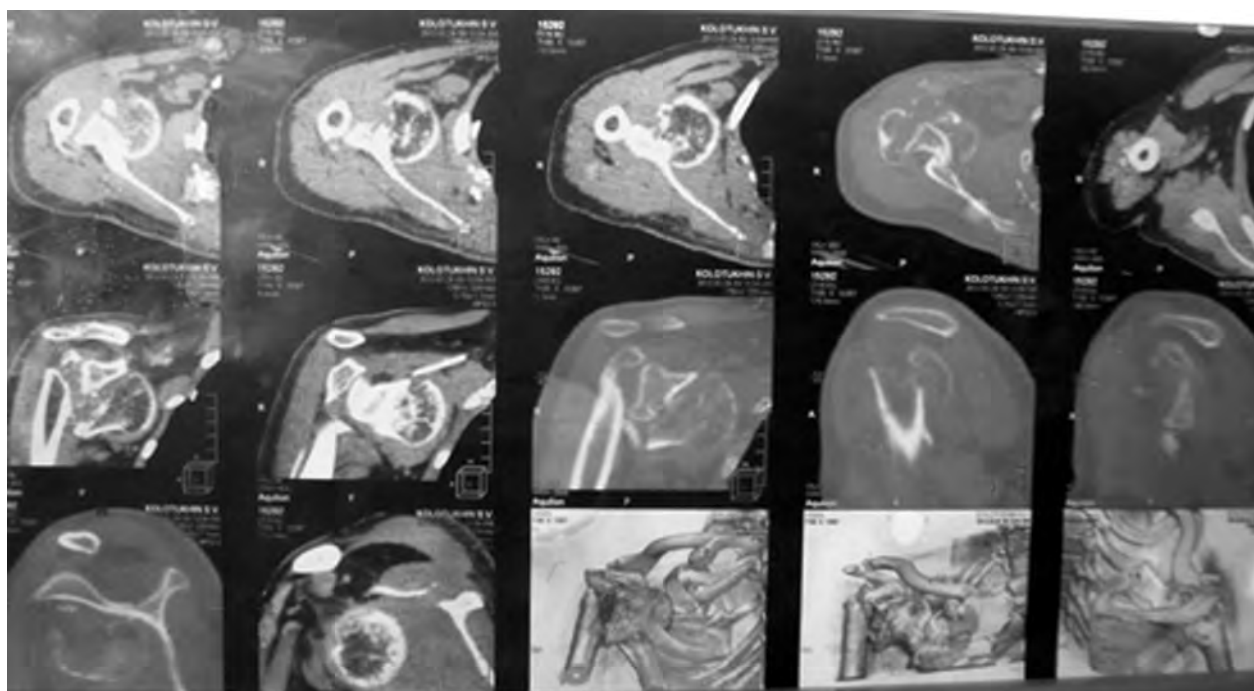


Рис. 2. Снимки МРТ пациента К., 31 год, при поступлении.

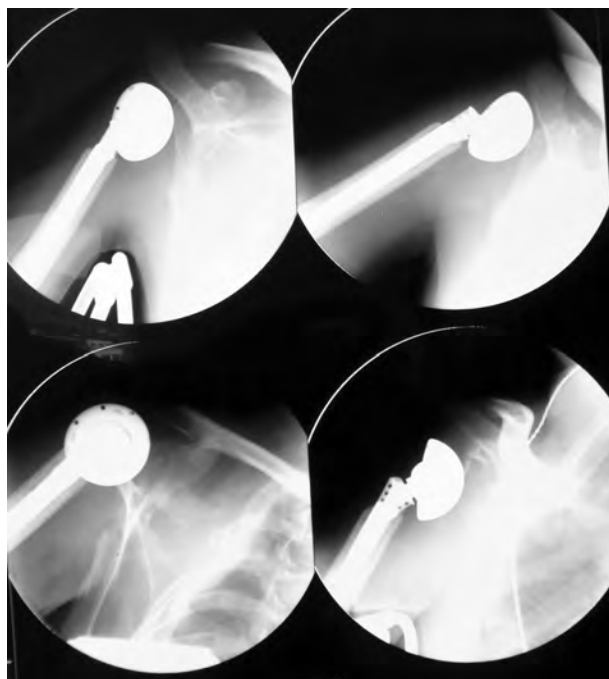


Рис. 3. Эндопротезирование левого плечевого сустава пациента К., 31 год.

2. Больной М. (52 года) получит травму в ноябре 2007 г. – перелом хирургической шейки правой плечевой кости. В травматологическом стационаре по месту жительства проведена открытая репозиция, остеосинтез плечевой кости пластиной. Через 1 год на контрольной рентгенограмме выявлен асептический некроз головки, ложный сустав шейки правой плечевой кости, разрушение металлоконструкции (рис. 4). Пациент с жалобами на боли и ограничение движений в правом плечевом суставе обратился в Новосибирский НИИТО (рис. 5). 27.05.2009 г.

проведено удаление металлоконструкции, эндопротезирование правого плечевого сустава эндопротезом DePuy Global Agvanage (рис. 6). После курсов реабилитации достигнуто увеличение объема движений и устранение болевого синдрома в правом плечевом суставе (рис. 7).



Рис. 4. Контрольная рентгенограмма пациента М., 52 года.



Рис. 5. Фотография пациента М., 52 года, при поступлении.



Рис. 6. Рентгенограмма пациента М., 52 года, после удаления металлоконструкции и эндопротезирования правого плечевого сустава.



Рис. 7. Фотография пациента М., 52 года, после операции.

3. Больная П. (59 лет) госпитализирована в Новосибирский НИИТО 19.10.2010 г. с диагнозом: искусственный дефект проксимальных отделов плечевых костей после оскольчатого перелома (рис. 8, 9). Травма в январе 2010 г. – упала с высоты около 3 метров. В травматологическом стационаре по месту жительства проведено удаление фрагментов плечевой кости. После клинко-рентгенологического обследования 21.10.2010 г. проведен 1 этап оперативного лечения – эндопротезирование левого плечевого сустава реверсивным эндопротезом DePuy Delta Xtend (рис. 10). Рана зажила первичным натяжением. После операции амбулаторно проводилось восстановительное лечение (ЛФК, массаж, физиолечение). Достигнут практически полный объем движений в левом плечевом суставе (рис. 11).



Рис. 8. Рентгенограмма пациентки П., 59 лет, при поступлении.



Рис. 9. Фотография пациентки П., 59 лет, при поступлении.



Рис. 10. Рентгенограмма пациентки П., 59 лет, после эндопротезирования левого плечевого сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выбор лечебной тактики при переломах головки и шейки плечевой кости, а также их последствий, является сложной и проблематичной задачей. Традиционные методы остеосинтеза дают осложнения более чем в 7 % случаев при острой травме, а при лечении последствий переломов проксимального отдела плечевой кости – до 80 % неудовлетворительные результаты лечения. У больных пожилого возраста при выраженном остеопорозе и наличии другой сопутствующей патологии плечевого сустава, выбор лечебной тактики только осложняется. Безусловно, эндопротезирование плечевого сустава не является методом выбора. Определение показаний к эндопротезированию плечевого сустава должно



Рис. 11. Фотография пациентки П., после операции.

быть очень взвешенным. Однако, при анализе наших результатов лечения острых и застарелых травм плечевого сустава, у больных старшей возрастной группы предпочтение должно отдаваться эндопротезированию плечевого сустава как более эффективному методу лечения.

ВЫВОДЫ

1. Эндопротезирование плечевого сустава является высокоэффективным методом лечения переломов проксимального отдела плечевой кости у больных старшей возрастной группы.
2. При лечении последствий тяжелых травм проксимального отдела плечевой кости (ложных суставов, несросшихся и неправильно сросшихся переломов), особенно в сочетании с контрактурами в плечевом суставе различной степени тяжести, эндопротезирование плечевого сустава должно рассматриваться как метод выбора у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зоря В.И., Зарайский А.С. Лечение деформирующего артроза плечевого сустава // Вестник травматологии и ортопедии. – 2011. – № 3. – С. 79–88.
2. Лоскутов А.Е., Томилин В.Н. Эндопротезирование при полифрагментарных переломах головки плечевой кости // Травма. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 436–440.
3. Маков В.А., Маков А.В., Федоряка А.В. Результаты лечения больных с переломами и переломо-вывихами головки плечевой кости // Травма. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 456–457.
4. Маркин В.А. Литературный обзор современных методов оперативного лечения переломов проксимального отдела плечевой кости // Остеосинтез. – 2008. – № 2 (3). – С. 33–40.

5. Ненашев Д.В., Варфоломеев А.П., Майков С.В. Анализ отдаленных результатов эндопротезирования плечевого сустава // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 2. – С. 71–78.

6. Прохоренко В.М., Чорний С.И. Результаты эндопротезирования плечевого сустава // Матер. I конгр. травматологов-ортопедов «Травматология и ортопедия столицы. Настоящее и будущее». – М., 2012. – С. 130.

7. Слободской А.Б., Бадак И.С. Эндопротезирование плечевого сустава // Гений ортопедии. – 2011. – № 4. – С. 71–76.

8. Сухин Ю.В., Бодня А.И., Гуриенко А.В., Павличко Ю.Ю. Наш опыт применения однополостного цементного эндопротезирования при многофрагментарных переломах проксимального отдела плечевой кости // Травма. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 316–319.

9. Чорний С.И., Прохоренко В.М., Фоменко С.М. Эндопротезирование плечевого сустава // Тезисы докладов IX съезда травматологов-ортопедов России. – Саратов, 2010. – С. 549–550.

10. Шевцов В.И., Волокитина Е.А., Камшилов Б.В., Каминский А.В. Эндопротезирование крупных суставов верхней конечности в ФГУ «РНЦ «ВТО» им.

акад. Г.А. Илизарова // Актуальные вопросы хирургии верхней конечности: материалы научн.-практ. конф. с междунар. участием. – Курган, 2009. – С. 134.

11. Эндопротезирование суставов верхних конечностей / А.Б. Слободской [и др.] // Вестник ортопедии, травматологии и протезирования. – Киев, 2011. – № 3. – С. 16–22.

12. Allende C., Bustos D., Bruno P. Revision with plates of humerus nonunions secondary to intramedullary nailing // Materials SICOT 2011, XXV Triennial World Congress. – Prague, Czech Republic, Abstract no.: 28437. – P. 34.

13. Baltov A., Tzachev N., Zlatev B., Iotov A. Treatment of humeral shaft non-unions after intramedullary and interlocked intramedullary nailing // Materials SICOT 2011, XXV Triennial World Congress. – Prague, Czech Republic, Abstract no.: 28202. – P. 35.

14. Neglected bilateral traumatic anterior fracture dislocation of the shoulder: a case report / A. Joshi // Materials SICOT 2011, XXV Triennial World Congress. – Prague, Czech Republic, Abstract no.: 29404. – P. 607.

15. Salphale Y., Gadegone W. Can we still rely on rush nails for fractures of the humeral diaphysis? // Materials SICOT 2011, XXV Triennial World Congress. – Prague, Czech Republic, Abstract no.: 28396. – P. 33.

Сведения об авторах

Прохоренко Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заместитель директор ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» по лечебной и научной работе, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (630091, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17; тел.: 8 (383) 224-54-74; e-mail: VProhorenko@mail.ru)

Слободской Александр Борисович – доктор медицинских наук, заведующий отделением ортопедии Областной клинической больницы г. Саратова

Чорний Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, руководитель функциональной группы эндопротезирования суставов верхней конечности травматолого-ортопедического отделения № 3 ФБГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна»

Бадак Игорь Сергеевич – врач отделения ортопедии Областной клинической больницы г. Саратова

Воронин Иван Владимирович – кандидат медицинских наук, врач отделения ортопедии Областной клинической больницы г. Саратова

Дунаев Алексей Георгиевич – врач отделения ортопедии Областной клинической больницы г. Саратова

Лежнев Андрей Георгиевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Г.И. Саблина, П.А. Ковтонюк, Н.Н. Соболева

КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАТОЛОГИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ СУСТАВОВ**ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск)**

Изучена встречаемость патологии височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) у детей 9–11 лет, составившая 20,9 %. Выявлено, что для данной возрастной группы типичен привычный вывих, возникающий на фоне асимметричной окклюзии с тесным положением зубов во фронтальном и боковых участках зубных рядов. Установлено, что клинические признаки заболеваний ВНЧС у детей и взрослых различаются: для детей нехарактерны болевой симптом и шумовые эффекты при движении нижней челюсти, присущие взрослым. По данным амбулаторных карт пациентов, обратившихся за консультацией и лечением, определена структура нозологических форм патологии в различные периоды прикуса. Выявлено, что патология начинается формироваться уже в дошкольном возрасте, и в дальнейшем ее частота нарастает. Анализ заболеваемости по половому признаку показал, что подвержены заболеваниям ВНЧС преимущественно лица женского пола. Причем у них прослеживается возрастная тенденция к усугублению патологии, проявляющемуся в дальнейшем в возникновении дислокаций внутрисуставных дисков. Предложена тактика дифференцированного подхода к лечению заболеваний височно-нижнечелюстных суставов, показавшая достаточную эффективность.

Ключевые слова: нижняя челюсть, височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция, вывих, внутрисуставной диск

CLINICAL AND ROENTGENOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT PATHOLOGY

G.I. Sablina, P.A. Kovtonyuk, N.N. Soboleva

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

The article presents the occurrence of temporomandibular joint pathology (20,9 %) in children of prepubertal age. It was revealed that habitual dislocation that appears on the background of asymmetric occlusion with close position of teeth in frontal and lateral areas of dentition is typical for this age group. It was determined that clinical signs of TMJ pathology in children and adults are different: pain syndrome and noise effect at the lower jaw movements are not typical for children in contrast to the adults. According to the data of outpatient's cards the structure of nosologic forms of pathology during different periods of occlusion formation is defined. It was determined that TMJ pathology begins to form in preschool age and later on its frequency increases. The analysis of morbidity by sex showed that women have TMJ pathology more often and also they have age tendency to the aggravation of the pathology that develops in future in appearance of dislocations of intraarticular disks. The article suggests the differentiated approach tactics for the treatment of TMJ diseases that was rather effective.

Key words: lower jaw, temporomandibular joint, dysfunction, dislocation, intraarticular disk

Диагностика и лечение патологии височно-нижнечелюстных суставов (ВНЧС) у детей и взрослых остается одной из сложных задач в стоматологии. В последние годы все больше пациентов обращаются за медицинской помощью. Круг специалистов, к которым обращаются эти пациенты, типичен: хирурги-стоматологи, ортодонты, ортопеды, неврологи, остеопаты. Пациенты, не предъявляющие жалоб, выявляются «случайно» и у стоматолога-терапевта при проведении санационных мероприятий. По данным Д.В. Кравченко (2007)? ежегодный прирост количества пациентов с патологией ВНЧС по медицинской документации ЦНИИС возрос с 10 до 17 %.

Известно, что предпосылки к проявлению патологии у взрослых часто формируются уже в детском возрасте. Ф.Я. Хорошилкина (2006) отмечает, что при обследовании 151 пациента с зубочелюстными аномалиями (ЗЧА) у 86 из них выявлены симптомы мышечно-суставной дисфункции; у 78 % методами зонографии, КТ и МРТ обнаружены морфологические нарушения в ВНЧС. Кроме того, у 24 % детей с ЗЧА без клинических признаков патологии ВНЧС она была выявлена рентгенологически. Ю.Н. Науменко (2011)

также указывает на то, что даже при незначительных аномалиях зубных рядов и отдельных зубов выявляются рентгенологические и микроциркуляторные нарушения в ВНЧС.

Цель настоящего исследования: выявление частоты встречаемости патологии ВНЧС у детей препубертатного возраста, анализ структуры патологии ВНЧС по нозологическим формам на основе клинического материала и определение тактики лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 139 детей в возрасте 9–11 лет, учащихся школы № 22 г. Иркутска. Симптоматика патологии суставов и окклюзии изучалась по специально разработанной «Карте опроса и осмотра» [3]. Также были проанализированы амбулаторные карты 52 пациентов от 4 до 35 лет, консультированных и лечившихся на кафедре. Предварительный диагноз определялся на основании жалоб пациентов, анамнеза заболевания, данных объективного обследования и уточнялся зонографией, ортопантомографией, компьютерной и магнитно-резонансной томографией (ОРПТГ, КТ, МРТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические признаки патологии ВНЧС были выявлены у 29 из 139 обследованных детей, что составило $20,9 \pm 3,4$ %. Наиболее частым признаком патологии было увеличение объема движений нижней челюсти, т.е. чрезмерно широкое открывание рта, характеризующее привычный вывих нижней челюсти. Данный симптом был выявлен у 13,7 % из общего количества обследованных детей.

Внутрисуставные щелчки выявлялись у 7,2 % детей; из них в 5,8 % случаев щелчки были односторонними и лишь в 1,4 % – двусторонними. По нашему мнению, при возникновении изменений в одном суставе позднее проявляются изменения и в другом, которые первоначально не диагностировались за счет компенсации элементов сустава. В генезе дисфункции ВНЧС, сопровождающейся односторонними щелчками, существенную роль следует отводить асимметричному формированию окклюзии и росту челюстных костей. Выявлена высокая распространенность асимметрии нижней трети лица, сочетающаяся с симптомами тесного положения (скученности) зубов во фронтальном и боковых участках зубных рядов, составивших 19,4 % от обследованных (рис. 1, 2).



Рис. 1. Асимметричное формирование лица пациентки А., 10 лет.

При широком открывании рта смещение нижней челюсти в сторону наблюдалось у 13,7 % детей (рис. 3), нормализация же центра челюстей при смыкании достигалась у 12,2 % из них.

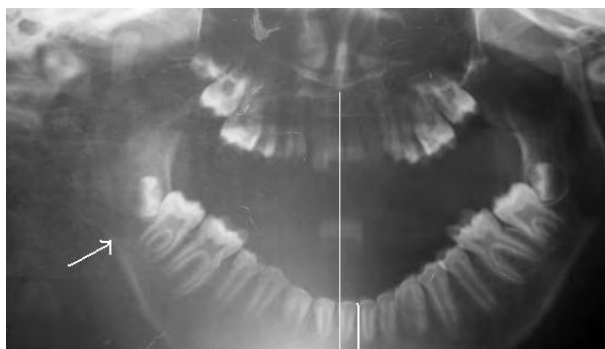


Рис. 3. Вывих нижней челюсти справа у пациентки А., 10 лет.

Анализ данных, выявленных при обследовании детей 9–11 лет, также позволил акцентировать наше внимание на некоторых особенностях. Важными симптомами в диагностике дисфункции ВНЧС являются нарушения движений нижней челюсти при открывании рта, шумовые эффекты (щелчки), асимметрии (несовпадение центров зубных рядов, челюстей и лица). В то же время такие клинические признаки, как боль в суставе (в покое или при открывании рта), ее иррадиация в прилежащие анатомические области, болезненность жевательных мышц или зон мышечковых отростков при пальпации, крепитация, сопутствующие обычно патологии ВНЧС у взрослых, для детей данной возрастной группы не типичны.

С патологией ВНЧС за медицинской помощью на кафедру обратилось 52 человека в возрасте от 4 до 35 лет. После углубленного обследования пациентов устанавливался диагноз патологии ВНЧС. Структура нозологических форм представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 можно заключить, что из всей патологии ВНЧС преобладали вывихи нижней челюсти. Патология ВНЧС в виде вывиха внутрисуставного диска и деформирующего остеоартроза составила меньшую часть в структуре заболеваний. У 14 пациентов рентгенологически уточнить нозологическую форму патологии не представилось возможным в связи с неопределенностью рентгенологической картины (нечеткость изображения, несоответствующая

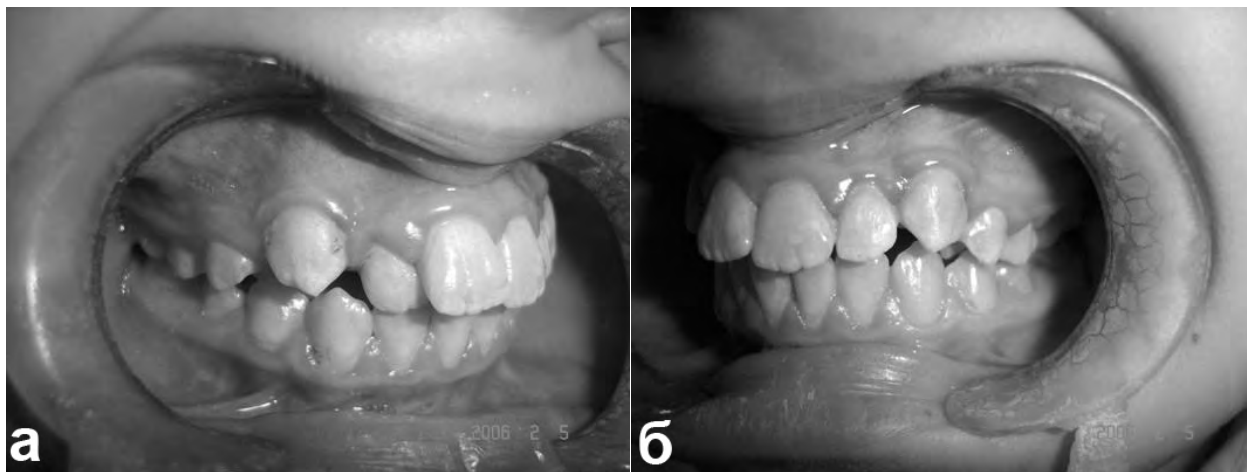


Рис. 2. Асимметричное формирование окклюзии у пациентки А., 10 лет (а); асимметричная скученность фронтальных зубов (б).

Таблица 1

Распределение патологии ВНЧС по нозологическим формам

Форма патологии ВНЧС	Кол-во пациентов (абс.)	Кол-во пациентов (М ± m)
Вывих нижней челюсти	21	40,38 ± 6,80
Вывих внутрисуставного диска	8	15,38 ± 5,00
Деформирующий остеоартроз	9	17,31 ± 5,25
Дисфункция ВНЧС (неуточнённая)	14	26,92 ± 6,15
Всего	52	100

Таблица 2

Распределение патологии ВНЧС по полу и периоду прикуса

Формы патологии ВНЧС	Женский пол			Мужской пол		
	Период прикуса			Период прикуса		
	временный	сменный	постоянный	временный	сменный	постоянный
Вывих нижней челюсти	2	5	9	–	3	2
Вывих внутрисуставного диска	–	–	8	–	–	–
Деформирующий остеоартроз	–	2	3	–	1	3
Дисфункция неуточнённая	–	1	9	–	1	3
Всего	2	8	29	–	5	8

укладка, неадекватный выбор метода исследования) и их отказ от повторной рентгенографии.

Распределение патологии ВНЧС по полу пациентов и возрастному периоду прикуса отражено в таблице 2.

Данные таблицы 2 позволяют отметить, что с патологией ВНЧС обращались преимущественно лица женского пола – 39 человек (75,0 %) из общего числа обследованных, что согласуется с данными В.А. Сёмкина с соавт. (2011). Патология выявлена уже во временном прикусе у 2 девочек в возрасте 4 и 5 лет. Вывих диска также выявлен у лиц женского пола, но в периоде постоянного прикуса. Дислокацию внутрисуставного диска у лиц мужского пола не диагностировали.

Установлено, что вывих нижней челюсти у 7 пациентов из 21 был односторонний (у 3 – справа, у 4 – слева), а у 14 пациентов – двусторонний. У лиц с постоянным прикусом, как правило, отмечалась скученность передних зубов, которая сочеталась с выраженной косой, дистальной окклюзией и/или сагиттальной резцовой дизокклюзией. О.И. Арсенина с соавт. (2009) отмечала, что нарушение функции ВНЧС является одним из постоянных симптомов дистальной окклюзии. На ОРПТГ, КТ, МРТ отображались головки нижней челюсти, располагающиеся впереди суставных бугорков, с одной или двух сторон, часто асимметричные по форме и размерам. По контуру основания нижней челюсти в области прикрепления жевательных мышц определялись глубокие симметричные или асимметричные вырезки, свидетельствующие о дистонии жевательных мышц.

Вывихи нижней челюсти дифференцировали с вывихами внутрисуставных дисков. При вывихах дисков пациенты предъявляли жалобы на боль в области сустава, затрудненное открывание рта. Из анамнеза

выявлялись длительно ранее существовавшие щелкающие звуки, которые в последующем исчезали, и появлялся болевой симптом периодического или постоянного характера, усиливающийся при открывании рта и жевательной нагрузке. У большинства пациентов по утрам появлялся симптом «заклинивания», то есть затрудненное открывание рта. При осмотре пациентов открывание рта чаще было ограниченным, подбородок смещался в сторону. Иногда пальпаторно определялись глухие, щелкающие звуки в ВНЧС с противоположной поражению стороны. Известно, что вывих диска может быть одно- и двусторонним, передним или задним, вправляемым и не вправляемым. Дифференцировку положений диска прослеживали на МРТ. Из 8 клинически диагностируемых случаев вывихов диска 6 были односторонними и рентгенологически характеризовались, как передняя дислокация диска без редукции (невправляемые), а в 2 случаях – с редукцией (вправляемые).

Деформирующий остеоартроз преобладал как одностороннее поражение и сопровождался симптомами, характерными для дисфункции ВНЧС: звуковыми, болевыми, девиацией, ограничением открывания рта и др. В диагностике учитывалась значимая информативность анамнестических данных (травмы, гнойные отиты, синдромы) и клинические симптомы. Диагноз уточнялся при лучевом исследовании. Как правило, деформирующий остеоартроз сочетался с гнатическими формами зубочелюстно-лицевых деформаций. У таких пациентов на снимках выявлялись изменения контуров и формы головок нижней челюсти, суставных бугорков и ямок, асимметрия длины и ширины ветвей и тела нижней челюсти, глубины нижнечелюстных вырезок, аномалии окклюзии (косая окклюзия). Асимметричное укорочение зубных рядов, изменение оси наклона зубов, смещение

средней линии зубных рядов и челюстей отмечено у 88,9 % пациентов.

При лечении пациентов с вывихом нижней челюсти мероприятия были направлены на устранение гипермобильности в ВНЧС: ограничение открывания рта, щадящий режим приема пищи, применение протезов с вертикальной тягой или ортопедического воротника [6]. При сочетании вывиха нижней челюсти с ЗЧА нормализацию внутрисуставных взаимоотношений анатомических структур достигали за счет ортодонтической перестройки окклюзии и положения нижней челюсти. Хорошие результаты лечения получены у пациентов, использовавших на завершающем этапе трейнеры, ЛМ-активаторы, что еще раз подтверждает их эффективность для лечения дистальной окклюзии [1, 2, 5, 7]. При болевом синдроме назначали нестероидные противовоспалительные препараты, электрофорез с 6% раствором йодида калия, лазеро- и магнитотерапию.

При вывихах внутрисуставного диска назначали противовоспалительную и обезболивающую терапию. Одновременно изготавливали окклюзионные шины, которые выполняли диагностическую и лечебную функции. Декомпрессионные шины позволяли устранить болевой синдром, увеличить открывание рта и нормализовать взаимоотношения диска и головки (рис. 4).



Рис. 4. Вывих диска ВНЧС до лечения (а); состояние после применения окклюзионной шины (б).

Лечение завершалось нормализацией окклюзии на несъемной технике в сочетании с эластопозиционерами. Существенное значение имела миогимнастика, направленная на центрирование нижней челюсти.

Лечение пациентов с деформирующим остеоартрозом комплексное, крайне сложное и длительное. Его цель – коррекция асимметричного роста челюстей, исправление контуров нижней трети лица, восстановление функции дыхания, повышение эффективности жевания. За счет ортодонтического лечения достигалось исправление формы и размеров зубных рядов, положения зубов, смещение нижней челюсти в новую позицию и ее удержание.

Сведения об авторах

Саблина Галина Иннокентьевна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования» Минздрава России (664079, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100; тел.: 8 (3952) 35-97-68; e-mail: soboleva-ort@nm.ru)

Ковтонюк Пётр Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент

Соболева Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии ГБОУ ДПО «Иркутская государственная академия последипломного образования» Минздрава России

Выявлено, что частота встречаемости дисфункции ВНЧС в препубертатном периоде составляет $20,9 \pm 3,4$ % детей. Патология ВНЧС в виде вывиха нижней челюсти формируется у детей, начиная с прикуса временных зубов, и усугубляется с возрастом. Выраженная патология ВНЧС, характеризующаяся вывихом диска, составляет значимую долю в структуре нозологических форм. Подвержены патологии ВНЧС лица женского пола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсенина О.И., Надточий А.Г., Попова А.В. и др. Состояние височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов до и после ортодонтического лечения. Часть 1 // Ортодонтия. – 2009. – № 2. – С. 39–48.
2. Арсенина О.И., Надточий А.Г., Попова А.В., Попова Н.В. Состояние височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с дистальной окклюзией зубных рядов до и после ортодонтического лечения. Часть 2 // Ортодонтия. – 2009. – № 3. – С. 47–50.
3. Ковтонюк П.А., Саблина Г.И., Татарникова Е.Н., Подскрёбкина Л.В. и др. Некоторые ортодонтические аспекты патологии височно-нижнечелюстного сустава у детей // Актуальные проблемы и перспективы развития стоматологической службы: Сб. науч.-практ. конф., посв. 85-летию стоматологической службы Республики Саха. – Якутия, 2005. – С. 308–312.
4. Кравченко Д.В. Диагностика и малоинвазивные методы лечения пациентов с функциональными нарушениями височно-нижнечелюстного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 23 с.
5. Науменко Ю.Н., Ишмурзин П.В., Данилова М.А. Влияние ортодонтического лечения на состояние височно-нижнечелюстного сустава: комплексный анализ изменений // Ортодонтия. – 2011. – № 1. – С. 52–56.
6. Петросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. – Краснодар: Совет. Кубань, 2007. – 304 с.
7. Рублева И.А., Лугуева Д.Ш., Слабковская А.Б. и др. Оценка влияния ортодонтических аппаратов для выдвижения нижней челюсти на постуральное равновесие // Ортодонтия. – 2011. – № 4. – С. 18–21.
8. Семкин В.А., Рабухина Н.А., Волков С.И. Патология височно-нижнечелюстных суставов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 168 с.
9. Хорошилкина Ф.Я. Ортодонтия. Дефекты зубов, зубных рядов, аномалии прикуса, морфофункциональные нарушения в челюстно-лицевой области и их комплексное лечение. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 137–154.

**В.А. Сороковиков, З.В. Кошкарёва, С.Н. Ларионов, А.В. Горбунов, О.В. Скляренко,
Б.Э. Потапов, М.Б. Негреева, В.С. Копылов**

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГРЫЖАМИ МЕЖПОЗВОНКОВЫХ ДИСКОВ НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

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

В статье проанализированы результаты обследования и проведенного лечения пациентов с патологией позвоночника в поясничном отделе. Приведены данные об актуальности проблемы патологии позвоночника (частота встречаемости, инвалидизация). На основе собственного опыта авторы предлагают комплексный подход лечения пациентов с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом, осложненными грыжами диска и болевым синдромом, основанный на определенном алгоритме в виде программы лечения. В неврологическом статусе у пациентов преобладала клиника люмбагии и люмбаишалгии (45,2 %). Корешковые нарушения (радикулопатия, радикулоневрит) отмечены у 13,1 % пациентов. Болевой синдром по шкале ВАШ соответствовал 7–6 (40 % пациентов) и 5–4 баллам (60 % пациентов). Протрузии дисков (выбухание диска до 4 мм) выявлены в 24,3 % случаев. Срединные и парамедианные грыжи дисков (выбухание диска от 4 до 8 мм) выявлены у 57,4 % пациентов. Задне-боковые грыжи дисков (выбухание от 4 до 7 мм) – у 18,3 %. При оценке эффективности лечения 115 больных у 99 из них отмечены благоприятные результаты лечения в сроки до года.

Ключевые слова: остеохондроз, грыжа диска, диагностика, консервативное лечение, лазерная вапоризация, эффективность лечения

EXPERIENCE OF TREATMENT OF PATIENTS WITH INTERVERTEBRAL HERNIAS ON LUMBAR LEVEL

**V.A. Sorokovikov, Z.V. Koshkareva, S.N. Larionov, A.V. Gorbunov, O.V. Sklyarenko,
V.E. Potapov, M.B. Negreeva, V.S. Kopylov**

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article is devoted to the analysis of the results of examination and treatment of patients with spine pathology in lumbar segment. The data on the actuality of the problem of spine pathology (frequency of occurrence, invalidization). On the basis of their experience the authors propose complex approach to the treatment of patients with discogenic lumbar-sacral radiculitis, complicated by the disks hernias and pain syndrome, based on the definite algorithm in the form of treatment program. Lumbodinia and lumbar ischialgia prevailed in neurological status of the patients (45,2 %). Radicular disorders (radiculopathy, radiculoneuritis) are registered in 13,1 % of patients. Pain syndrome by the visually analogue scale corresponded to 7–6 (40 % of patients) and 5–4 points (60 % of patients). Protrusion of the disks (bulging of the disk up to 4 mm) are revealed in 24,3 % of cases. Median and paramedian hernias of disks (bulging of the disk from 4 to 8 mm) are revealed in 57,4 % patients. Posterolateral hernias of disks (bulging of the disk from 4 to 7 mm) are revealed in 18,3 % of patients. At the estimation of the effectiveness of treatment of 115 patients favorable results of treatment in the terms up to 1 year were registered in 99 of them.

Key words: osteochondrosis, disk hernia, diagnostics, conservative treatment, laser vaporization, effectiveness of treatment

Дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника на протяжении десятков лет остаются одной из ведущих проблем нейрохирургии и ортопедии, сопровождаются значительными нарушениями функции опоры позвоночника, стояния и локомоторного акта ходьбы. Вышеуказанная патология отнесена к социально значимым заболеваниям по нескольким позициям:

- 1) частота дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника колеблется от 10 % до 90 % среди взрослого и детского населения страны [1];
- 2) частота инвалидности среди заболевших достигает до 42 % в структуре заболеваний позвоночника [3, 12];
- 3) страдает трудоспособный возраст – 35–60 лет [13].

Такой высокий процент инвалидизации обусловлен тем, что четкая систематизация возникающих в таких ситуациях ортопедических, неврологических и органических нарушений и обоснования дифферен-

цированного подхода профилактики, диагностики и лечения этих нарушений не нашла должного отражения в литературе, как в отечественной, так и в зарубежной [17]. Основными факторами снижения трудоспособности является боль [1].

Наиболее радикальным методом лечения осложненных форм остеохондроза поясничного отдела (грыжи диска) является оперативное вмешательство [4, 5, 10, 19]. Задачей хирургического лечения пациентов с указанной патологией является устранение компрессионного фактора заболевания – диско-радикулярного конфликта. Все открытые хирургические вмешательства при этой патологии имеют ряд недостатков: необходимость общей анестезии, развитие рубцово-спаечного процесса в зоне операции, кровопотеря, риск повреждения твердой мозговой оболочки и корешков спинного мозга, инфекционные осложнения [7, 8, 14, 15, 17]. Также нередко в послеоперационном периоде наблюдаются рецидивы грыж дисков частотой от 1,7

до 8 % в зависимости от характера хирургического вмешательства.

Вышеперечисленных недостатков лишены пункционные методы лечения грыж дисков, при которых доступ к межпозвонковому диску осуществляется, минуя невральные структуры позвоночного канала (латеральная пункция диска). Одним из перспективных пункционных методов лечения является метод пункционной лазерной декомпрессии диска (PIDD). Этот метод нашел широкое применение на той стадии развития патологического процесса, когда возможности консервативной терапии уже исчерпаны, а достаточных оснований для выполнения традиционных хирургических вмешательств нет. Суть этого метода заключается в уменьшении объема пульпозного ядра за счет выпаривания воды под действием лазерного излучения. Вследствие этих процессов снижается внутридисковое давление и происходит декомпрессия корешка, купируется (или значительно уменьшается) болевой синдром [2, 6, 9, 18].

Нами предложен комплексный этиопатогенетически обоснованный подход к лечению грыж дисков на поясничном уровне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По предложенной нами программе на базе нейрохирургического отделения ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН пролечены 115 больных.

Таблица 1
Локализация грыж межпозвонковых дисков

Локализация процесса	Количество больных
L _{III} -L _{IV}	21
L _{IV} -L _V	59
L _{IV} -L _V , L _V -S _I	12
L _{III} -L _{IV} , L _{IV} -L _V	18
L _{III} -L _{IV} , L _{IV} -L _V , L _V -S _I	5

Наибольшее количество пациентов имело возраст от 21 до 50 лет – 90 человек (78,2 %). Продолжительность заболевания составила от 1 месяца (23 человека) до 2 лет (2 человека); от 1,5 месяцев до 4 месяцев (76 человек (66 %)). Распределение больных по локализации процесса представлено в таблице 1.

Всем пациентам в клинике ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН были проведены клиничко-неврологические и рентгенологические исследования, включая МРТ или МСКТ поясничного отдела позвоночника.

В неврологическом статусе преобладала клиника люмбалгии (48 (41,7 %) пациентов) и люмбоишалгии (52 (45,2 %) пациента). Корешковые нарушения (радикулопатия, радикулоневрит) отмечены у 15 пациентов (13,1 %). Степень выраженности болевого синдрома мы оценивали по балльной шкале ВАШ. У 46 пациентов (40 %) болевой синдром соответствовал 7–6 баллам, у остальных 69 пациентов (60 %) – 5–4 баллов.

Протрузии дисков (выбухание диска до 4 мм) выявлены у 28 пациентов (24,3 %). Срединные и парамедианные грыжи дисков (выбухание диска от 4 до 8 мм) выявлены у 66 пациентов (57,4 %). Заднебоковые грыжи дисков (выбухание от 4 до 7 мм) – у 21 пациента (18,3 %).

Всем пациентам проведено комплексное консервативное лечение в дооперационном периоде, лазерная вапоризация и комплексное восстановительное лечение в послеоперационном периоде (рис. 1).

На представленной схеме видно, что в остром периоде основной задачей лечения является купирование болевого синдрома. С этой целью всем пациентам назначались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые относятся к числу наиболее эффективных лекарственных средств, в первую очередь, с точки зрения их анальгетической активности.

Для купирования острых болей в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях у всех

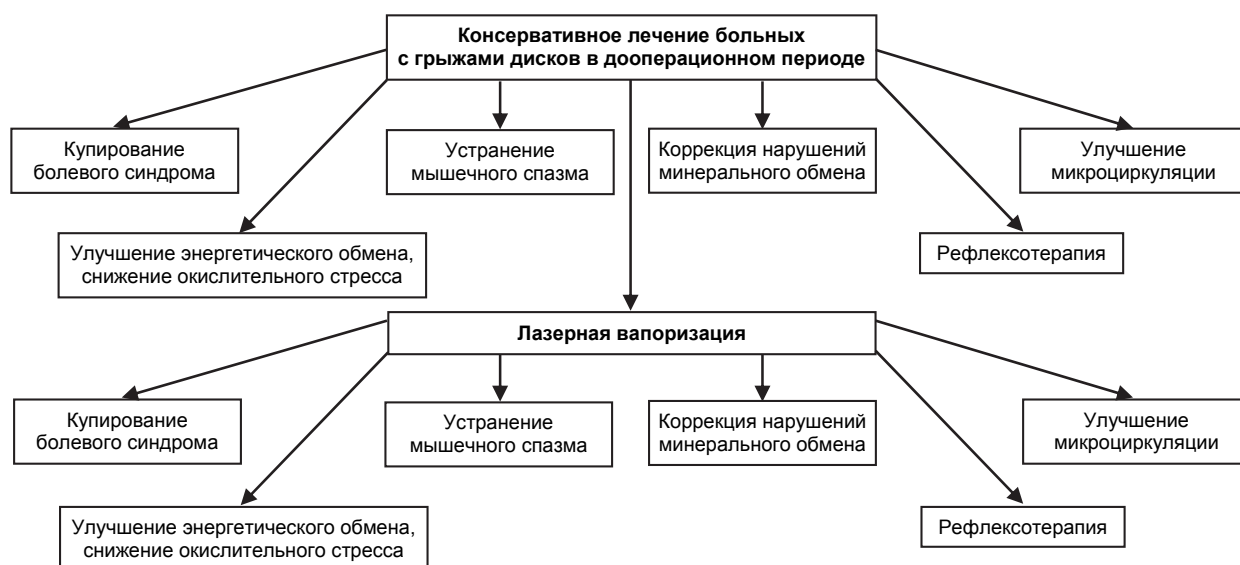


Рис. 1. Комплексное лечение грыж межпозвонковых дисков.

больных были эффективны паравертебральные блокады анальгетиками местного действия (растворы новокаина, лидокаина, их сочетание с гидрокортизоном, витамином В₁₂). Совместное применение данных лекарственных веществ оказывало одновременно местноанестезирующее, анальгезирующее, противовоспалительное, десенсибилизирующее, противовоспалительное и рассасывающее действие.

Таблица 2
Лекарственные препараты, используемые для эпидуральных блокад

Лекарственные препараты	Курс блокад
Новокаин 0,5% (10,0) + Лидокаин 2% (2 мл) + Вит. В12 (1 мл) + Кеналог (1 мл)	Курс из 3 блокад через день

Лечебный эффект оказывало локальное применение лекарственных средств, содержащих обезболивающие и противовоспалительные компоненты в виде мазей, гелей, кремов.

При выраженном мышечно-тоническом синдроме было достаточно эффективно применение мышечных релаксантов, таких, как толперизон и тизанидин. В связи с хорошим миорелаксирующим и транквилизирующим эффектами применялись короткие курсы производных бензодиазепинов в средних лечебных дозах (диазепам, клоназепам).

С учётом имеющихся микроциркуляторных расстройств обязательным являлось назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию в тканях, влияющих на сосудисто-тромбоцитарное звено, таких, как пентоксифиллин – по 1 таблетке (0,4 г) 3 раза в день. Включение вазонита в традиционную комплексную терапию обеспечивало улучшение кровотока, микроциркуляции и трофики в зоне повреждения, вследствие чего уменьшался отёк корешков, что приводило к регрессу боли и неврологической симптоматики.

В качестве дополнения к патогенетическому лечению использовали препараты α-липоевой кислоты (берлитион). С одной стороны, берлитион улучшает энергетический обмен клетки, нормализует аксональный транспорт, а с другой – снижает окислительный стресс, связывая свободные радикалы, подавляя их образование и инактивируя оксиданты, что приводило к восстановлению клеточных мембран.

Для улучшения энергетического обмена в комплексную терапию включалось назначение актовегина, обладающего антигипоксической, антиоксидантной активностью и улучшающего микроциркуляцию. Под влиянием актовегина значительно улучшается диффузия кислорода в нейрональных структурах, что позволяет уменьшить выраженность трофических расстройств. В комплексном лечении также использовались витамины группы В.

Всем пациентам в комплекс лечения мы назначали физиотерапию: амплипульстерапия, электрофорез новокаина и димексида; при паретических формах – электростимуляция мышц и нервов; магнито- и лазеротерапия. Механизм действия физических факторов – нейро-гуморальный. Возникающие при физиотерапии реакции вызывают функциональную

перестройку деятельности внутренних органов и систем организма. При воздействии на экстеро- и интероцептивные ткани улучшается их трофика; быстрее удаляются патологические продукты из патологического очага; улучшаются крово- и лимфообращение; восстанавливаются нормальные тканевые взаимоотношения в больном органе, оказывая влияние на тканевую реактивность и процессы сенсibilизации. Физические методы способствуют устранению патологических изменений в больном органе, ведут к скорейшему восстановлению его нормальной физиологической деятельности. При использовании физических методов появляется возможность рефлекторного воздействия на функциональное состояние высшей нервной деятельности, на процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

Рефлексотерапия давно и широко используется при лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, и нами этот метод был включен в клиническую программу [16].

У всех больных лечение проводилось по единой методике, которая включала воздействие на местносегментарные и отдалённые точки на нижних конечностях. Применялся 1-й и 2-й вариант тормозного метода. У всех больных в первые 1–2 сеанса использовались общеукрепляющие и аурикулярные точки. В последующие сеансы – 4–6 точек: 3–4 наиболее болезненные точки в поясничной области (Т₄ – инь-тан, V₄₀ – вэй-чжун или V₆₀ – кунь-лунь).

Всем больным включались в рецептуру точки спаренных меридианов. Эффективной оказалась методика «малого укола» по следующему принципу: укалывание в наиболее болезненную точку, а также в точки выше и ниже места боли. Эффективными в лечении оказались методы: а) «обкалывание» послеоперационного рубца – брались точки выше и ниже его по паравертебральной линии в сочетании с другими точками; б) цзю-терапия (прижигание) – использовалось «утюжащим» методом по ходу поражённого меридиана; в) прогревание глубоко поставленной иглы в точки V₂₃, V₂₅, V₃₀; г) метод «цветения» по зональному и меридианному принципу. На всех участках проводилась обработка средней интенсивности, на каждый участок – по 20 ударов.

Следующим этапом программы, при неэффективности консервативного лечения была лазерная вапоризация грыж дисков.

В нашей клинике с 2011 года мы используем отечественный диодный лазерный аппарат АЛОД-01 с длиной волны 810–1061 нм производства фирмы «Медлаз-Нева» (г. Санкт-Петербург).

Операция проводилась под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% (20,0), иногда с дополнительным внутривенным обезболиванием. Положение пациента – на животе. Для контроля нахождения пункционной иглы использовался ЭОП фирмы «Siemens». За время операции проводилось от 2 до 5 рентгенологических снимков (в прямой и боковой проекциях). Продолжительность

операции – 15–30 мин. Пункцию диска проводили из стандартного задне-бокового доступа иглой с внутренним диаметром 1,0 мм. Через просвет иглы вводили оптоволоконно глубже на 1,0 мм среза иглы. Вапоризацию проводили в импульсном режиме (3 серии по 10 импульсов продолжительностью 0,7 сек с межимпульсным интервалом 0,7 сек). Промежуток между сериями составлял от 5 до 10 сек. Мощность импульса варьировала от 4,0 до 6,0 ватт. Через 5–6 часов после вмешательства пациенты были активизированы в корсете.

Третьим этапом предлагаемой программы было повторение консервативного лечения в послеоперационном периоде, указанном выше.

При оценке эффективности проводимого лечения нами отмечено, что в первые 3 суток после операции у 99 пациентов болевой синдром уменьшился на 2 балла по шкале ВАШ. У 16 пациентов ожидаемого эффекта не было достигнуто. Через год после проведенного лечения 3 пациентам с нарастанием неврологической симптоматики были произведены повторные оперативные вмешательства: у 1 больной – открытое удаление грыжи диска; у 2 больных – реконструктивно-стабилизирующие операции на позвоночнике и позвоночном канале.

Таким образом, предполагаемая комплексная программа лечения грыж межпозвонковых дисков позволяет получить благоприятные результаты лечения у 86 % больных в сроки наблюдения до года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов И.П. Патогенез и диагностика остеохондроза позвоночника и его клинических проявлений: состояние проблемы и перспективы изучения // Ж. невропатологии и психиатр. – 1986. – Т. 86, № 4. – С. 481–487.
2. Басков В.А. Применение лазерных технологий в лечении дегенеративных заболеваний межпозвонковых дисков: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – С. 175.
3. Белых Е.Г., Бывальцев В.А., Сорокочиков В.А. Анализ результатов микрохирургических, эндоскопических и эндоскопически ассистированных дискэктомий // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 21–24.
4. Бывальцев В.А., Сорокочиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г. и др. Различные методики дискэктомии при грыжах поясничных межпозвонковых дисков: сравнительный анализ результатов через 6 месяцев после операции // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 44–47.
5. Бывальцев В.А., Сорокочиков В.А., Калинин А.А., Егоров А.В. и др. Сравнительный анализ результатов декомпрессивных и одномоментных декомпрессивно-стабилизирующих операций при лечении диско-радикального конфликта пояснично-крестцового отдела позвоночника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 38–43.
6. Бывальцев В.А., Сорокочиков В.А., Панасенков С.Ю., Иванов Н.А. и др. CO₂-лазер в хирургии объемных образований центральной нервной системы // Лазерная медицина. – 2013. – Т. 17, № 2. – С. 34–39.
7. Брюханов В.Г., Кошкарева З.В., Сорокочиков В.А., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 55–58.
8. Казначеев В.М. Пункционная лазерная вапоризация в комплексном лечении больных с грыжами межпозвонковых дисков: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 160 с.
9. Козель А.И., Иванченков А.М. Перкутанная деструкция межпозвонковых дисков лазерным излучением высокой мощности при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника // Бюл. Укр. ассоциации нейрохирургов. – Киев, 1998. – № 6. – С. 120.
10. Лабаш А.Т. Декомпримирующие операции передним и задним доступом в хирургическом лечении корешкового синдрома поясничного остеохондроза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. – 140 с.
11. Николаев А.П., Лазарев А.Ф., Смирнов И.Н. Метод лазерной декомпрессии в лечении дискогенных поражений позвоночника // Кремлевская медицина: Клинич. вестник (доп. номер). – 1998. – С. 26–28.
12. Полищук Н.Э., Исаенко А.Л. Клиника и дифференциальная диагностика поясничного стеноза // Украинский медицинский журнал. – 2001. – № 2 (22). – С. 106–109.
13. Рагимов О.З. Стеноз поясничного отдела позвоночного канала (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 32 с.
14. Родионова Л.В., Кошкарева З.В., Сорокочиков В.А., Складенко О.В. и др. Сравнительная характеристика содержания белков острой фазы и показателей минерального обмена в сыворотке крови больных с рубцово-спаечными эпидуритами и стенозами позвоночного канала // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 157–160.
15. Рудакова А.В., Ларионов С.Н., Сорокочиков В.А. «Фиксированный» спинной мозг (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4. – С. 348–353.
16. Складенко О.В., Сорокочиков В.А., Кошкарева З.В., Ипполитова Е.Г. Иглорефлексотерапия в комплексном лечении больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом в поясничном отделе позвоночника // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 44–47.
17. Эрдынеев К.Ц., Сорокочиков В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1. – С. 243–246.
18. Choy D.S., Case R.B., Fielding W., Hugles J. et al. Percutaneous laser nucleosol of lumbar disc // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 771–772.
19. Epstein N.E. Evolution of varied surgical approaches used in the management of 170 far-lateral disc herniations; indications and result // J. Neurosurg. – 1995. – Vol. 83. – P. 648–656.

Сведения об авторах

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН по научной работе (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-36; e-mail: scrts.irk@gmail.com)

Кошкарева Зинаида Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нейрохирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Горбунов Анатолий Владимирович – врач-нейрохирург клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Скляренко Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением клиники ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Негреева Марина Борисовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Копылов Виталий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Т.И. Трубникова ¹, Л.О. Гуцол ², Л.С. Колесниченко ², С.С. Гаврилов ¹**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ И МОЧИ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**¹ ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» (Иркутск)² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Авторы утверждают, что капиллярный электрофорез белков сыворотки крови и мочи является одним из определяющих методов в выявлении и подтверждении наличия парапротеина при множественной миеломе. Простота и доступность этого метода, а также неоспоримые преимущества, которые он даёт при выполнении измерений, позволяют надеяться на динамичное развитие методического обеспечения и скорейшее включение капиллярного электрофореза в обязательный перечень биохимических методов анализа, наиболее часто применяемых в повседневной лабораторной практике клиническими врачами.

Ключевые слова: электрофорез белков, общий белок, М-пик, парапротеины, множественная миелома

DIAGNOSTIC VALUE OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS OF BLOOD SERUM PROTEINS AND URINE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMAT.I. Trubnikova ¹, L.O. Gutsol ², L.S. Kolesnichenko ², S.S. Gavrilov ¹¹Irkutsk Regional Clinical Advisory and Diagnostic Center, Irkutsk²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The authors state that capillary electrophoresis of blood and urine proteins is one of the defining method in revealing and confirmation of the presence of paraprotein at multiple myeloma. Simplicity and availability of this method as well as the advantages which it provides at the performing of measurements allow to hope for dynamic development of methodic supplying and the nearest including of capillary electrophoresis in mandatory list of biochemical methods of analysis, the most frequently used by clinical physicians in everyday laboratory practice.

Key words: electrophoresis of proteins, whole protein, M-peak, paraproteins, multiple myeloma

Множественная миелома (ММ) – парапротеинемический гемобластоз, относящийся к группе иммуноглобулин(Ig)-секретирующих В-клеточных лимфатических опухолей [2]. Вследствие мутации генов, ответственных за выработку иммуноглобулина, миеломные клетки синтезируют и секретируют патологические иммуноглобулины с измененной структурой (PIg), так называемые парапротеины (ПП), или моноклональные белки (МБ), которые при электрофорезе белков сыворотки крови и мочи регистрируются в виде М-пики в β- или γ-зоне глобулинов (рис. 1) [3]. Наиболее характерными проявлениями ММ являются анемия, гиперкальциемия, связанная с деструктивным поражением скелета, а также поражения почек [1]. ММ занимает 1 % среди всех онкологических заболеваний, составляя при этом 10 % от всех злокачественных заболеваний системы крови. Распространенность заболевания ММ в России и Европе колеблется от 1,2 до 6 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. Появление новых лекарственных препаратов и новых возможностей выявления заболевания на ранних сроках течения. В настоящее время в г. Иркутске и Иркутской области, несмотря на наличие средств современного высокотехнологичного лечения, отсутствует единый алгоритм первичной диагностики выявления МБ при ММ. Поэтому, вопрос о критериях оценки эффективности терапии в различных лечебно-профилактических учреждениях остается открытым и сегодня.

Цель исследования – изучить возможности ранней диагностики ММ с применением современного

метода лабораторной диагностики – капиллярного электрофореза белков сыворотки крови и мочи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в период с января 2009 г. по декабрь 2012 г. на базе лаборатории биохимии Иркутского диагностического центра.

Было проведено 9247 анализов электрофореза белков сыворотки крови, 672 электрофореза белков мочи. Из общего количества выявленных парапротеинемий нами в исследование включено 100 пациентов с диагнозом «множественная миелома». Контрольную группу (контроль) составили 25 здоровых человек с нормальными показателями общего белка, белковых фракций сыворотки крови и мочи в возрасте 55–70 лет, проживающие в г. Иркутске и Иркутской области.

Исследуемые биологические материалы: периферическая кровь и разовая моча. Методы исследования: 1) количественное определение содержания общего белка в сыворотке крови и моче; 2) электрофорез белков с визуальным определением наличия патологических белков при увеличении зоны β- или γ-глобулинов; 3) проведение иммунофиксации для подтверждения и идентификации выявленного патологического моноклонального белка.

Общий белок сыворотки крови определяли биуретовым методом на анализаторе Modular (спектрофотометрия) фирмы «Roche». Электрофорез белков сыворотки крови и мочи выполнялся методом капиллярного электрофореза на анализаторе Paragon CZE 2000 фирмы «Bectan Coulter» USA 2006 г. выпуска.

Сыворотка крови не требовала пробоподготовки и использовалась после центрифугирования в обычном режиме. Пробоподготовка мочи зависела от уровня общего белка в моче, который определялся методом окраски пирогалловым красным на биохимическом анализаторе Хитачи (спектрофотометрия) фирмы «Roche». При общем белке в моче менее 0,2 г/л мочу концентрировали в специальных пробирках Centrisart-1 (Germani) в режиме 4000 об./мин в течение 20 мин. Моча пропусклась через колонки с дисольтирующим раствором для очистки от примесей и солей. Фракцию мочи с содержанием белковых компонентов объемом 0,7 мл собирали в пробирку «Эппендорф» [9].

Статистическую обработку материала выполняли с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении капиллярного электрофореза у всех больных с выявленной ММ на электрофореграмме увеличены зоны β - или γ -глобулинов и формируется М-пик (или М-градиент) (рис. 1).

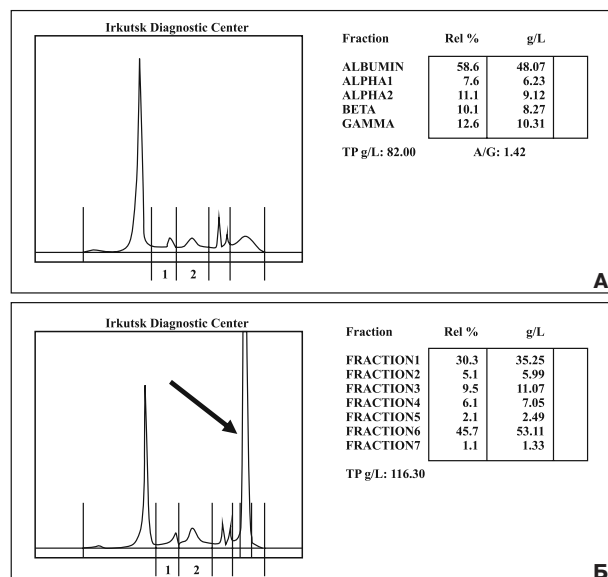


Рис. 1. Электрофорез белков сыворотки крови в пределах физиологической нормы (**А**). Электрофореграмма при ММ: в зоне γ -глобулинов выявляется М-градиент (обозначен стрелкой), составляющий 45,7 % (53,1 г/л) от суммы всех белков сыворотки крови (**Б**).

У 29 % пациентов моноклональный пик определялся в β -зоне, у 71 % – в γ -зоне.

Содержание общего белка в крови у исследованных больных ММ колебалось в интервале от 51,7 до 164 г/л, в группе контроля – $74,11 \pm 0,86$ г/л (рис. 2).

После анализа уровня содержания общего белка сыворотки крови все пациенты с ММ были разделены нами на 3 группы (рис. 2, 3):

1-я группа (содержание общего белка в пределах нормы, $73,86 \pm 0,14$ г/л, $p > 0,1$) – 5 % больных;

2-я группа (содержание общего белка повышено, $94,3 \pm 1,87$ г/л, $p < 0,05$) – 75 % больных;

3-я группа (содержание общего белка ниже нормы, $66,45 \pm 1,6$ г/л, $p < 0,05$) – 20 % больных.

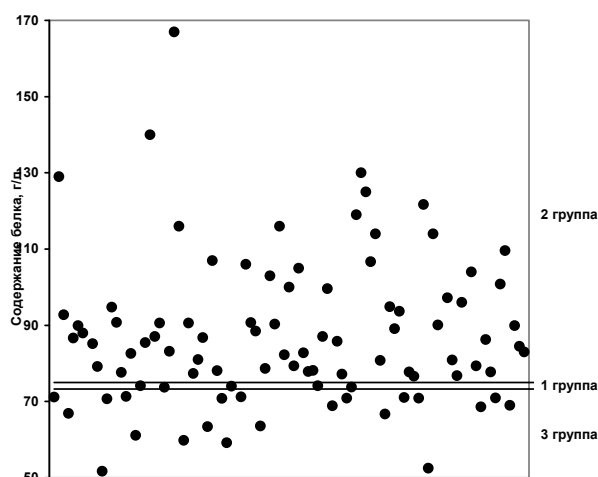


Рис. 2. Колебание содержания общего белка в сыворотке крови больных ММ. Непрерывной линией обведены значения в пределах нормы.

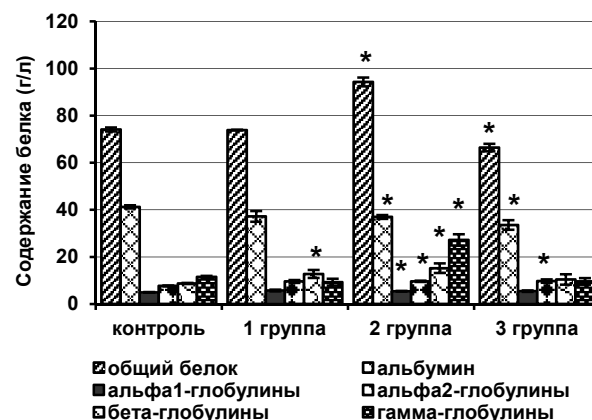


Рис. 3. Количественное распределение общего белка и белковых фракций в сыворотке крови здоровых и пациентов с ММ по группам: * – статистически значимые отличия от нормального уровня белка в сыворотке крови.

В первой группе при нормальном уровне общего белка сыворотки крови проведение капиллярного электрофореза белков сыворотки крови показало, что все белковые фракции находятся в пределах нормы, кроме фракции β -глобулинов, содержание которых увеличилось по сравнению с нормой в полтора раза ($p < 0,05$). ПП в крови присутствует, но не оказывает значительного влияния на содержание общего белка и его фракций.

Во второй группе наблюдается статистически достоверное повышение содержания общего белка сыворотки крови и всех фракций белка, кроме альбуминов, содержание которых снижалось ($p < 0,05$). Такие результаты являются классическим вариантом присутствия ПП в сыворотке крови [1, 5].

В третьей группе наблюдалось достоверное снижение содержания общего белка и альбумина ($p < 0,05$), повышение содержания $\alpha 2$ -глобулинов ($p < 0,05$). Гипопротеинемия сформирована в основном за счет снижения фракции альбумина, подавления нормального синтеза общих иммуноглобулинов. Это больные с выраженным иммунодефицитом, нарушением синтетической функции белков печени,

ХПН, увеличенным синтезом иммуноглобулинов ЛЦ, которые свободно фильтруются в мочу.

Частым осложнением у больных ММ является почечная недостаточность [6–8]. Причиной развития нефропатии при ММ является повреждение различных структур нефрона секретируемым моноклональным иммуноглобулином и/или его фрагментами [10]. В 90 % случаев нефропатия развивается при секреции моноклональных легких цепей Ig – белка Бенс-Джонса (BJ) [12]. При фильтрации легких цепей иммуноглобулинов через гломерулярный фильтр и нарушении процессов канальцевой реабсорбции свободные легкие цепи попадают в мочу и могут быть обнаружены при электрофоретическом анализе белка мочи [3].

Вследствие вышесказанного параллельно с исследованием сыворотки крови проводился электрофорез белков мочи на наличие белка BJ с предварительным количественным определением общего белка мочи (рис. 4).

Содержание белка в моче в каждой из 3 групп имело свои особенности.

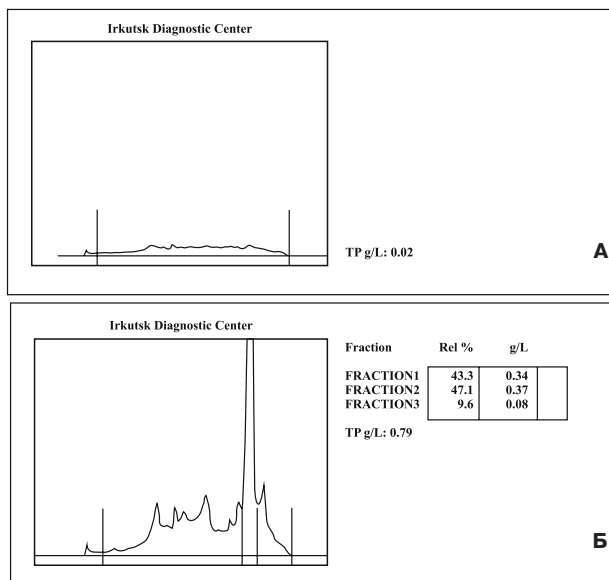


Рис. 4. Электрофорез мочи: общий белок – 0,02 г/л. Белок мочи в пределах физиологической нормы (А). Общий белок мочи – 0,79 г/л. В зоне γ -глобулинов выявляется моноклональная фракция (белок BJ), составляющая 47,1 % (0,37 г/л) от суммы всех белков мочи (Б).

В первой группе больных при нормальном общем белке сыворотки крови повышение уровня белка в моче наблюдалось у 40 % больных. У всех больных на электрофореграмме мочи определялся М-пик. Эти данные дают основание предполагать повышение белка в моче за счет белка BJ (рис. 4, 5).

Во второй группе больных с повышенным уровнем белка сыворотки крови содержание белка в моче повышалось у 66,7 % больных. При этом у 16 % больных при повышенном белке в моче не определялся на фореграмме М-пик в моче. По-видимому, повышение содержания белка в моче у этих больных вызвано патологией почек, не связанной с ММ, а белок BJ не образуется в количестве достаточном

для обнаружения в моче. У 50,7 % больных из второй группы повышенный белок сопровождался М-пиком на фореграмме. Эти данные дают основание предполагать повышение белка в моче за счет белка BJ (рис. 4, 5).

В третьей группе больных с пониженным уровнем белка сыворотки крови содержание белка в моче повышалось у 100 % больных. У 60 % больных этой группы методом капиллярного электрофореза мочи был выявлен М-пик и идентифицирован BJ. У 40 % отмечалось повышение содержания белка в моче без М-пика на электрофореграмме, т.е. у этих больных BJ в моче не обнаруживался.

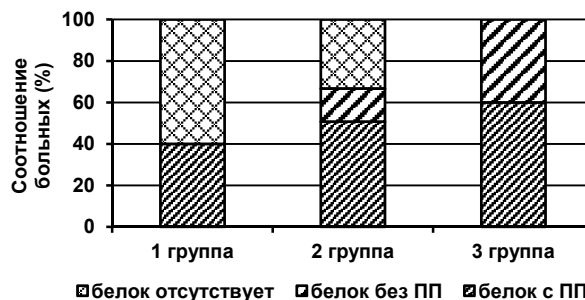


Рис. 5. Процентное соотношение больных с различным содержанием в моче белка и ПП.

Заболевание ММ относится к парапротеинемиям, для которых характерно увеличение содержания белков в крови. В зависимости от тяжести заболевания содержание общего белка и моноклонального белка в крови больного различно. При незначительной секреции ПП содержание общего белка в крови может не изменяться, гиперпротеинемия не формироваться и отсутствовать белок в моче. В нашем исследовании относительно контрольной группы таких больных оказалось 3 %. Если сравнивать с референсными значениями (64–85 г/л) [9], то в эту группу попали бы 12 % больных ММ. При обследовании таких пациентов в клинике, при отсутствии других результатов исследований, патология может быть не обнаружена. Наличие патологических белков в крови отражалось в этих случаях только на электрофореграмме, выполненной методом капиллярного электрофореза. Поэтому, анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что нельзя делать заключения о состоянии здоровья пациента только на основании содержания общего белка в крови и моче.

У 20 % пациентов в нашем исследовании наблюдалось снижение содержания общего белка сыворотки крови. У таких больных врач скорее заподозрит патологию почек, печени, кишечника. Информация, полученная с помощью электрофореза белков, позволяет сузить количество необходимых для постановки диагноза исследований.

При обследовании больных на наличие ПП необходимо проводить исследование параллельно в сыворотке крови и моче, так как отсутствие патологического белка в крови не обязательно означает его отсутствие в моче. В трех случаях в нашем исследовании в крови ПП не выявлялся, а в моче М-пик регистрировался.

Приведенные данные показывают, что информация только об уровне содержания общего белка и его фракций в крови и моче не всегда бывает достаточной и не дает исчерпывающих оснований для определения состояния здоровья пациентов, но позволяет выявить наличие ПП в крови и моче на ранней стадии заболевания. Врач КДЛ, получив результаты электрофоретического разделения белков сыворотки крови и мочи, при выявлении моноклональной фракции должен провести иммунофиксацию для подтверждения наличия парапротеина и идентификации класса патологического иммуноглобулина. При подтверждении дать рекомендацию о консультации больного у гематолога.

На сегодняшний день электрофоретический метод в КДЛ является скрининговым и стоит у истоков ранней диагностики ММ, позволяет отслеживать патологический процесс и проводить адекватную терапию. Простота и доступность этого метода, а также неоспоримые преимущества, которые он дает при выполнении измерений, позволяют надеяться на динамичное развитие методического обеспечения и скорейшее включение капиллярного электрофореза в обязательный перечень биохимических методов анализа, наиболее часто применяемых в повседневной лабораторной практике клиническими врачами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. – СПб.: Диалект, 2004. – 446 с.
2. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. – М.: Ньюдиамед, 2003. – С. 151–184.
3. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков // Уч. пособие. – М.: Эко-Мед – Полл, 1997. – С. 3–34.
4. Лапин С.В., Тотолян А.А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. – СПб.: Человек, 2010. – 272 с.
5. Лапин С.В. Современные подходы к диагностике парапротеинемий. Оснащение современной лаборатории // Справочник заведующего КДЛ. – № 6. – июнь 2011.
6. Сендерова О.М., Орлова Г.М. Почечная недостаточность у больных с различными иммунохимическими вариантами множественной миеломы // Сборник тезисов VI съезда научного общества нефрологов России. – М., 2005. – С. 239.
7. Сендерова О.М., Орлова Г.М. Почечная недостаточность в дебюте множественной миеломы // Сиб. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 47–50.
8. Сендерова О.М., Капорская Т.С., Силян А.П. Особенности поражения почек при миеломной болезни: клинические наблюдения // Сиб. мед. журн. – 2006. – № 1. – С. 90–92.
9. Практическое руководство к прибору капиллярный электрофорез «Paragon CZE 2000» фирмы «Becman Coulter». – Becman Coulter, 2006. – 53 с.
10. Irish A.B., Winearls C.G., Littlewood T. Presentation and survival of patients with severe renal failure and myeloma // Oxford Journals: Medicine. – 1997. – Vol. 90, N 12. – P. 773–780.
11. Sanders P.W. Myeloma kidney // Kidney Int. – 1993. – Vol. 25. – P. 1–7.
12. The ultrastructural basis of renal pathology in monoclonal gammopathies / M. Santostefano [et al.] // J. Nephrol. – 2005. – Vol. 18. – P. 659–675.

Сведения об авторах

Гуцол Людмила Олеговна – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1)

Колесниченко Лариса Станиславовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры химии и биохимии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Н.Ю. Усанова, Н.М. Козлова, Г.П. Лях

ПОКАЗАТЕЛИ ТРЕХЧАСОВОЙ РН-МЕТРИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГЭРБ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

В исследование вошли 35 пациентов с ГЭРБ и избыточной массой тела, составивших исследуемую группу (ИГ), группу клинического сравнения (ГКС) составили 20 пациентов с ГЭРБ и нормальным весом. У 22 пациентов (62 %) ИГ и 7 пациентов (33 %) ГКС был выявлен щелочной рефлюкс, у 13 исследуемых (38 %) в ИГ и 13 пациентов (67 %) в ГКС – кислый.

При сравнении групп был более выражен щелочной рефлюкс у пациентов в ИГ, достоверные различия определялись между показателями кислотности в области пищевода в покое и при стимуляции ($p < 0,05$). У больных в группах с кислым рефлюксом достоверные различия значений pH определялись в области пищевода в состоянии покоя и при стимуляции ($p < 0,05$), в кардиальном отделе желудка в покое и после стимуляции ($p < 0,05$). У пациентов с избыточной массой тела и жалобами на изжогу достоверно чаще встречается щелочной рефлюкс, у больных с нормальным весом – кислый рефлюкс. В ИГ были снижены: жизненная активность ($p < 0,05$), социальное функционирование ($p < 0,05$), психическое здоровье ($p < 0,05$), боль в верхнем отделе эпигастрия сильнее ограничивала повседневную деятельность ($p < 0,05$). Полученные результаты показывают, что пациенты нуждаются в различных подходах к лечению ГЭРБ в зависимости от массы тела.

Ключевые слова: изжога, pH-метрия, избыточная масса тела, качество жизни, ГЭРБ

INDICES OF 3-HOUR PH-METRY IN YOUNG OVERWEIGHED PATIENTS WITH GERD

I.Yu. Usanova, N.M. Kozlova, G.P. Lyakh

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

In the study there were 35 overweighted patients with GERD (study group – SG), clinical comparison group (CCG) consisted of 20 standard patients with GERD. Alkaline reflux was revealed in 22 patients (62 %) of SG and 7 patients (33 %) of CCG, while acid reflux was revealed in 13 persons (38 %) of SG and 13 persons (67 %) of CCG.

The comparison of the groups showed that the alkaline reflux was more common in patients of SG, significant differences were determined between the acidity rate in an esophagus at rest and during stimulation ($p < 0,05$). In patients of the groups with acid reflux significant differences were determined in the esophagus at rest and during stimulation ($p < 0,05$), in forestomach – at rest and after stimulation ($p < 0,05$). In overweighted patients complaining of heartburn alkaline reflux is more common while patients with normal weight have acid reflux. In SG life activity ($p < 0,05$), social function ($p < 0,05$), mental health ($p < 0,05$) were statistically reduced, pain in the upper epigastric severely limits daily activity ($p < 0,05$) compared to the CCG. Our results demonstrate that patients need to be treated of GERD in a different way considering the body weight.

Key words: heartburn, pH-metry, overweight, young men, GERD

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связана с увеличением распространенности заболевания за последние десятилетия среди взрослого населения, снижением качества жизни и развитием осложнений, приводящих к неблагоприятному исходу. На 6-й Европейской гастроэнтерологической неделе (Бирмингем, 1997) был провозглашен лозунг: «XX век – век язвенной болезни, XXI век – век ГЭРБ».

Изменение структуры патологии пищеварительного тракта привело к тому, что в США ГЭРБ вышла на первое место среди других гастроэнтерологических заболеваний по финансовым затратам на лечение (MF Buas, 2013). В период с 1975 по 2005 гг. в большинстве западных стран заболеваемость ГЭРБ и аденокарциномой пищевода увеличилась в пять раз. Следует отметить, что заболеваемость ГЭРБ растет в наиболее развитых странах Азии. В России распространенность изжоги как главного клинического критерия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, составляет 20–40 % (Хоменко О.В., 2009; Ивашкин В.Т., 2010).

За последние 30 лет, по данным ВОЗ, количество людей, страдающих ожирением, увеличилось более чем в два раза. На сегодняшний день 14 % населения земного шара страдают избыточной массой тела и ожирением, что ведет к росту распространенности ассоциированных с ожирением заболеваний, таких, как желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени и ГЭРБ.

Увеличение индекса массы тела и накопление висцерального жира в два–три раза увеличивает риск развития симптомов рефлюкса. По данным исследований, проведенных в последние годы за рубежом, избыточная масса тела и ожирение по данным 24-часовой pH-метрии увеличивает количество патологических рефлюксов (Hajar N., 2012; Ricci G., 2011; Ayazi S., 2009).

Другие факторы риска, такие, как курение, алкоголь, употребление животных жиров, играют незначительную роль в формировании ГЭРБ (Sonnenberg A., 2011). На сегодняшний день исследования, касающиеся влияния ГЭРБ на качество жизни у лиц молодого возраста с ожирением, малочисленны.

Цель работы: изучить особенности параметров трёхчасовой pH-метрии и качества жизни у больных

с избыточной массой тела и ГЭРБ в возрасте от 20 до 45 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 35 пациентов с избыточной массой тела с жалобами на изжогу (исследуемая группа – ИГ), группа клинического сравнения (ГКС) состояла из 20 пациентов с нормальным весом с жалобами на изжогу. Возраст пациентов был от 20 до 45 лет. В ходе исследования пациентам проводились клинические обследования, в том числе определение объема талии, индекса массы тела, а также функциональное исследование – трёхчасовая рН-метрия на аппарате Гастроскан-5 и фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФГДС) на аппарате с помощью эндоскопа Olympus EVIS EXERA 2 GIF H 180. С помощью опросников Short-form Health Survey-36 (SF-36) и Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) были исследованы физическое, ролевое, социальное функционирование, жизненная активность, психическое здоровье. Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи персонального компьютера с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics, статистическую значимость различий определяли по Т-критерию Манна – Уитни.

Трёхчасовая рН-метрия позволяет выявить средние значения рН, уточнить характер патологических рефлюксов (кислотный, щелочной) у пациента натощак (базальный уровень рН) и после стимуляции пентагастрином в нижнем отделе пищевода (НОП) на 5 см выше нижнего пищеводного сфинктера, кардиальном отделе желудка (КОЖ), теле желудка (ТЖ), антральном отделе желудка (АОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (В.В. Скворцов, 2009). Оптимальной дозой пентагастрина является 6 мкг/кг массы тела, которая характеризуется максимальной скоростью секреции среди известных раздражителей секреции (А. Елиасси, 2008).

Диагноз ставили на основании критериев диагностики ГЭРБ Монреальского консенсуса (Vakil N., van Zanten S.V., 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Согласно опросникам, в ИГ статистически значимо были снижены жизненная активность, социальное функционирование, психическое здоровье, боль в верхнем отделе эпигастрия сильнее ограничивала повседневную деятельность, по сравнению с ГКС ($p < 0,05$). В целом психическое состояние у пациентов с избыточным весом было снижено ($p < 0,05$). Рефлюкс-синдром (изжога, отрыжка кислым и горьким, тошнота), диспептический синдром (вздутие живота, отрыжка воздухом, урчание в животе) были более выражены в ИГ ($p < 0,05$).

У 22 пациентов (62 %) ИГ и 7 пациентов (33 %) ГКС был выявлен щелочной рефлюкс (табл. 1), у 13 больных (38 %) ИГ и 13 пациентов (67 %) ГКС – кислый.

Неравномерное распределение доли кислых и щелочных рефлюксов в различных группах показывает влияние избыточной массы тела на формирование щелочных рефлюксов. Полученные результаты можно объяснить увеличением внутрибрюшного давления у пациентов с избыточной массой тела и забросом содержимого двенадцатиперстной кишки в просвет желудка и пищевода (Derakhshan M.H., 2012; Gao L., 2010).

При анализе групп с щелочным рефлюксом параметры рН на уровне пищевода до и после стимуляции имеют более высокие значения в ИГ ($p < 0,05$), что, очевидно, связано с усилением обратных перистальтических волн, ведущих к большему ощелачиванию просвета пищевода у пациентов с избыточной массой тела после стимуляции (Fornari F., 2011).

При сравнении рН-показателей ИГ и ГКС на уровне пищевода с кислым рефлюксом выявлены более низкие значения у пациентов с избыточной массой тела ($p < 0,001$). Следует отметить, что после стимуляции в основной группе пациентов происходит снижение рН, в то время как в ГКС наблюдается ощелачивание просвета пищевода. Полученные результаты демонстрируют снижение компенсаторных реакций и защитного барьера нижнего пищеводного сфинктера у лиц с избыточной массой тела.

Таблица 1
Показатели рН-метрии у пациентов с щелочным рефлюксом в зависимости от массы тела

Параметр	ИГ (n = 22)	ГКС (n = 7)	% между ИГ и ГКС	p
НОП баз.	8,77 (8,3–9,3)	8 (7,45–8,65)	–9	0,043
НОП стим.	9,5 (8,67–9,3)	8,1 (5,8–8,82)	–12	0,014
КОЖ баз.	7,3 (4,32–8,97)	7,9 (4,67–8,25)	+10	0,872
КОЖ стим.	6,16 (4,5–7,85)	7,16 (3,57–8,65)	+16	0,82
ТЖ баз.	3,94 (2,72–6,85)	7,34 (5,45–7,75)	+86	0,065
ТЖ стим.	4,46 (3,75–6,0)	4,8 (3,92–6,67)	+8	0,627
АОЖ баз.	6,8 (4,42–8,8)	7,85 (6,65–8,12)	+14	0,924
АОЖ стим.	6,4 (4,85–9,0)	6,9 (4,62–8,3)	+8	0,627
ДПК баз.	6,5 (4,4–8,2)	7,85 (6,87–8,32)	+19	0,31
ДПК стим.	6,98 (6,27–7,9)	7,95 (5,57–8,35)	+15	0,626

Примечание (здесь и далее): баз. – базальный рН-показатель; стим. – рН-показатель после стимуляции.

Таблица 2

Показатели pH-метрии у пациентов с кислым рефлюксом в зависимости от массы тела

Параметр	ИГ (n = 22)	ГКС (n = 7)	% между ИГ и ГКС	p
НОП баз.	3,8 (3,5–4,1)	5,7 (5,15–7,3)	+51	0,001
НОП стим.	3,5 (3,5–5,4)	6,2 (5,8–8,1)	+72	0,001
КОЖ баз.	3,5 (2,8–4,1)	5,56 (4,5–6,8)	+63	0,001
КОЖ стим.	3,8 (3,1–5,4)	5,66 (4,2–7,4)	+53	0,013
ТЖ баз.	3,4 (2,6–5,0)	3,4 (2,32–5,32)	0	0,651
ТЖ стим.	3,7 (3,2–4,5)	4,5 (3,4–5,32)	+25	0,449
АОЖ баз.	3,7 (3,0–5,7)	5,5 (4,72–5,87)	+43	0,607
АОЖ стим.	6,5 (3,4–7,2)	4,5 (3,4–6,7)	–30	0,694
ДПК баз.	5,4 (4,6–6,4)	3,6 (5,42–6,77)	–33	0,347
ДПК стим.	6,9 (4,8–7,3)	5,8 (4,57–7,37)	–16	0,740

В ИГ в кардиальном отделе желудка в покое и после стимуляции показатели pH были ближе к кислому значению, что указывает на более интенсивную выработку соляной кислоты у лиц с избыточной массой тела ($p < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. Качество жизни у пациентов с ГЭРБ молодого возраста с избыточным весом было существенно снижено по таким показателям, как физическое, ролевое функционирование (выполнение физических нагрузок, повседневных обязанностей), психическое здоровье (чаще подвержены отрицательным эмоциям, депрессии, тревоге).

2. У пациентов с ГЭРБ молодого возраста и избыточной массой тела, по данным трёхчасовой pH-метрии, в 62 % случаев встречается щелочной рефлюкс, в то время как у пациентов с ГЭРБ с нормальным весом в 67 % случаев выявляется кислый рефлюкс.

3. В случае кислого рефлюкса в пищеводе и кардиальном отделе желудка отмечались более низкие показатели pH до и после стимуляции, по сравнению с ГКС.

4. Пациенты с ГЭРБ в возрасте от 21 до 44 лет в зависимости от массы тела нуждаются в различных подходах к лечению, в том числе в коррекции пищевого поведения.

ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В.Т., Рапопорт С.И., Шептулин А.А. Достижения и перспективы клинической гастроэнтерологии // Клиническая медицина. – 2010. – Вып. 88 (4). – С. 17–22.
- Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., Одинцов В.В. Внутриволокнистая pH-метрия как современный метод исследования желудочной секреции // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 42–46.
- Хоменко О.В. Распространенность, факторы риска и клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у взрослого населения Центрального района г. Красноярск: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2009. – 26 с.

- Ayazi S., Hagen J.A., Chan L.S., De Meester S.R. et al. Obesity and gastroesophageal reflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Aug; N 13 (8). – P. 1440–1447.

- Buas M.F., Vaughan T.L. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease // Semin. Radiat. Oncol. – 2013. – Jan; N 23 (1). – P. 3–9.

- Derakhshan M.H., Robertson E.V., Fletcher J., Jones G.R. et al. Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy // Gut. – 2012. – Mar; N 61 (3). – P. 337–343.

- Eliassi A., Aleali F., Ghasemi T. Peripheral dopamine D2-like receptors have a regulatory effect on carbachol-, histamine- and pentagastrin-stimulated gastric acid secretion // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2008. – Sep; N 35 (9). – P. 1065–1070.

- Fornari F., Blondeau K., Mertens V., Tack J. et al. Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring // J. Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – April; N 17 (2). – P. 148–157.

- Gao L., Weck M.N., Rothenbacher D., Brenner H. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany. Body mass index, chronic atrophic gastritis and heartburn: a population-based study among 8936 older adults from Germany // Aliment Pharmacol. Ther. – 2010. – Jul; N 32 (2). – P. 296–302.

- Hajar N., Castell D.O., Ghomrawi H., Rackett R. et al. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI // Dig. Dis. Sci. – 2012. – Jul; N 57 (7). – P. 1875–1879.

- Ricci G., Amella C., Forti E., Rossi A. et al. 24-h pH-metry and multichannel intraluminal impedance monitoring in obese patients with and without gastroesophageal reflux disease symptoms // Obes. Surg. – 2011. – Jan; N 21 (1). – P. 48–53.

- Sonnenberg A. Effects of environment and lifestyle on gastroesophageal reflux disease // Dig. Dis. – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 229–234.

13. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J. et al. reflux disease: a global evidence-based consensus // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 1900–1920.
Montreal definition and classification of gastroesophageal

Сведения об авторах

Усанова Ирина Юрьевна – аспирант кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: pirusik@gmail.com)

Козлова Наталия Михайловна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (3952) 24-34-33; e-mail: natkova@yandex.ru)

Лях Галина Петровна – врач-эндоскопист факультетских клиник ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

О.А. Хороших

АТИПИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОЙ ФОРМЫ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ЭКВИВАЛЕНТОМ СТЕНОКАРДИИ*Медико-санитарная часть № 36 (Ангарск)*

В статье представлена актуальная тема инфаркта миокарда в аспекте атипичных вариантов его развития с многообразием клинических проявлений, указанием распространенности и наиболее подверженных контингентов пациентов. Приводится сложнодифференцируемый случай из практики, демонстрирующий редкую атипичную форму острого коронарного синдрома с периферическим эквивалентом стенокардии, со своевременной диагностикой, определившей раннее начало адекватного лечения и благоприятное протекание заболевания.

Ключевые слова: ИБС, острый коронарный синдром, атипичные варианты инфаркта миокарда, эквиваленты стенокардии

ATYPICAL VARIANTS OF MYOCARDIAL INFARCTION. CASE REPORT OF A RARE FORM OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH PERIPHERAL EQUIVALENT OF ANGINA

О.А. Khoroshikh

Medical Sanitary Station N 36, Angarsk

The article presents an actual problem of myocardial infarction in the aspect of atypical variants of its development with a variety of clinical manifestations, prevalence and the most exposed cohorts of patients. A practical difficult-to-differentiate case that demonstrates a rare atypical form of acute coronary syndrome with peripheral equivalent of angina pectoris, with timely diagnosis defined the early onset of adequate treatment and a favorable course of the disease is presented in the article.

Key words: coronary artery disease, acute coronary syndrome, atypical variants of myocardial infarction, angina equivalents

Важнейшей проблемой современного здравоохранения является ишемическая болезнь сердца (ИБС), характеризующаяся в материалах ВОЗ как эпидемия настоящего времени и одна из ведущих причин летальности.

В клиническом проявлении ИБС может дебютировать остро – как инфаркт миокарда (ИМ) или внезапная коронарная смерть, либо развиваться постепенно, имея периоды стабильного течения и обострения. Периоды обострения обозначаются термином острый коронарный синдром (ОКС), который объединяет два клинических состояния – нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда. Понятие ОКС включает в себя любые клинические признаки или симптомы, позволяющие подозревать острый инфаркт миокарда (ОИМ) или нестабильную стенокардию.

Диагностика инфаркта миокарда в его классическом ангинозном варианте не представляет трудностей. В четверти случаев течение заболевания не укладывается в традиционные каноны, носит атипичный характер, значительно усложняя дифференциальную диагностику. Своевременное распознавание атипичной формы ОИМ является актуальной задачей во врачебной практике, поскольку определяет выбор принципов лечения и прогноз жизни больного. При этом решение о лечебной тактике и путях обследования пациента должно приниматься незамедлительно, пока не упущено время для эффективного вмешательства. В данном вопросе основное значение имеет использование накопленного эмпирического клини-

ческого опыта предшествующих поколений врачей и современных возможностей медицинской науки.

Атипичность проявления ИМ может заключаться в необычной локализации боли, её характере, иррадиации, обстоятельствах возникновения либо вообще в её отсутствии или в наличии клинических признаков, свойственных заболеваниям других органов и систем. Возможно доминирование в клинической картине признаков осложнений ИМ. В ряде случаев встречается бессимптомное течение заболевания, и перенесенный в прошлом инфаркт выявляется случайно, чаще при электрокардиографическом исследовании.

К атипичным безболевым формам относят астматический вариант (в 20 % случаев ИМ) с ведущей симптоматикой, обусловленной острой левожелудочковой недостаточностью, что проявляется остро развивающимся приступом сердечной астмы вплоть до отёка лёгких («status asthmaticus» по В.П. Образцову и Н.Д. Стражеско). ОКС может проявиться только покашливанием при быстрой ходьбе либо кровохарканьем, усугублением симптомов хронической сердечной недостаточности (усилением одышки, сердцебиения, слабости, периферическими отёками).

Другой атипичной формой инфаркта, представляющей диагностические трудности, является абдоминальная (у 1 % больных ИМ). Наблюдается этот вариант чаще при задне-диафрагмальной локализации процесса и клинически имитирует острое заболевание пищеварительного тракта, нередко хирургического или инфекционного характера: с

интенсивной болью в различных отделах живота, диспепсическими расстройствами (тошнотой, рвотой, икотой, метеоризмом), возможными поносами или парезом желудочно-кишечного тракта, симптомами раздражения брюшины, повышением температуры тела, а подчас и желудочно-кишечным кровотечением. А также, к примеру, единственной жалобой пациента с ОКС может быть изжога при физической нагрузке или острые боли в правой подвздошной области.

Цереброваскулярный вариант инфаркта, наблюдающийся в 1–1,5 % случаев и обусловленный нарушением системного и регионарного (церебрального) кровообращения, проявляется общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматикой. Манифестация ИМ может быть представлена головной болью, головокружением, рвотой, зрительными, речевыми расстройствами, дисфагией, онемением пальцев рук, парезами в конечностях, различной степенью нарушения сознания от лёгкой заторможенности до комы, психомоторным возбуждением, острой психосимптоматикой.

К аритмическому варианту относят случаи, когда ИМ начинается с острых нарушений сердечного ритма или проводимости при отсутствии болевого синдрома. Как клинический пример пароксизмальная тахикардия может полностью маскировать на ЭКГ признаки ИМ, проявляться коллаптоидным состоянием, обмороком.

Особая диагностическая бдительность требуется в ситуациях с неангиозным характером боли, нехарактерным её распространением или атипичной локализацией, когда имеется изолированный болевой синдром только в зонах иррадиации стенокардии. Боль у некоторых пациентов локализуется в правых отделах грудной клетки, носит колющий характер, плевральный, может полностью воспроизводиться при пальпации, иррадиировать в подвздошную, поясничную области, в нижнюю конечность. Ещё одним клиническим сценарием атипичного течения ИМ является периферический эквивалент стенокардии, при котором болевые ощущения отмечаются изолированно в местах иррадиации стенокардии: в шее, позвоночнике, левом плечевом, локтевом суставе, предплечье, запястьях, пальцах рук, нижней челюсти, лице, горле, зубах, и воспринимаются больными как самостоятельное заболевание.

Иногда инфаркт миокарда протекает под маской пневмонии, гриппа.

Не менее сложна в распознавании инфаркта малосимптомная форма. Этот безболевого вариант сопровождается скудной неспецифической симптоматикой: немотивированной общей слабостью, повышенной утомляемостью, нарушением сна, настроения, снижением аппетита, незначительными колебаниями артериального давления, кратковременным субфебрилитетом. В 1 % случаев ИМ наблюдается истинно бессимптомное («немое») его течение.

Атипичное развитие инфаркта чаще всего встречается у лиц пожилого возраста (> 75 лет) – в 1/3 случаев, в том числе в безболевого, малосимптомной форме, что вовсе не является свидетельством благо-

приятного течения заболевания. Особенно часто атипичные формы острой кардиоваскулярной патологии наблюдаются при повторных повреждениях миокарда, выраженном кардиосклерозе, хронической сердечной недостаточности, у больных сахарным диабетом, ХПН, деменцией, при злоупотреблении алкоголем, а также у молодых людей (25–40 лет). В частности, гиподиагностика ОКС отмечается в группе мужчин молодого возраста, занимающихся физическим трудом, особенно с сопутствующими заболеваниями пищеварительного тракта и «язвенным» анамнезом.

С учётом вышеизложенного для врачей общей практики может представлять интерес следующий наблюдавшийся нами клинический случай инфаркта миокарда с редко встречающейся атипичной локализацией болевого синдрома. Пациент Н., 57 лет, слесарь, 25.10.12 самостоятельно обратился за медицинской помощью в приемное отделение по поводу без видимой причины появившейся острой боли в области кисти левой руки. Боль упорно беспокоила в течение последних трех–четырёх часов, носила ломящий характер, не имела иррадиации, связи с физической нагрузкой, не зависела от движения руки, туловища, головы. Других субъективных расстройств в данное время больной не отмечал. Из анамнеза заболевания выяснено, что подобная боль возникла не впервые, периодически появлялась около двух последних месяцев, но была редкой, слабой, кратковременной (не более 3–5 минут) и особых неудобств не доставляла. Отчётливой связи болевых ощущений с какими-либо внешними факторами не прослеживалось. Неделю назад пациент обращался в поликлинику к окулисту для оформления рецепта на очки и попутно проконсультировался по поводу болей в кисти с терапевтом. Со слов больного, в проведённых лабораторных анализах крови отклонений не обнаружено, также не выявлено рентгенологических изменений в позвоночнике и левой кисти. Из расспроса стало известно, что около 10 лет имеется артериальная гипертензия с эпизодическим повышением уровня АД до 170/100 мм рт. ст., в 2008 г. при амбулаторной записи ЭКГ ретроспективно диагностирован инфаркт миокарда, перенесенный в бессимптомной форме. В последующее время какого-либо дискомфорта со стороны сердца не отмечалось. Врачебные рекомендации поддерживающей терапии пациентом практически не соблюдались. Кроме названного имелись анамнестические указания на почечнокаменную болезнь, аллергический дерматит, гиперхолестеринемию, курение с 25-летним стажем. Также пациент сообщил, что в течение последних 2 суток просыпался ночью от тягостного ощущения недостатка воздуха, садился в кровати, опустив ноги на пол, после чего затруднение дыхания проходило. В этот же период времени стал замечать одышку при ходьбе.

При объективном обследовании больного общее состояние ближе к средней тяжести. Положение активное. Сознание ясное. Телосложение правильное, гиперстенического типа. Питание избыточное. Кожные покровы естественной окраски и влажности. Наблюдался умеренный цианотичный оттенок слизистой губ, кожные ксантомы в области верхних

век. Температура тела нормальная. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Опорно-двигательный аппарат без видимых особенностей. При исследовании позвоночника, области шеи, плечевого пояса, верхних конечностей тонус мышц не изменён, движения в полном объёме, болезненности при пальпации, нарушения чувствительности нет. В области левой руки изменения окраски кожи, местной температуры, отёчности мягких тканей, трофических кожных расстройств, нарушения периферической сосудистой пульсации не имелось. Грудная клетка обычной формы, с активным равномерным участием в акте дыхания. Во время раздевания больного отмечалась инспираторная одышка с частотой дыхания 24–26 в минуту. При аускультации лёгких на фоне умеренно ослабленного везикулярного дыхания в задне-базальных отделах определялись единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. Границы сердечной тупости не изменены. Тоны сердца правильного ритма, учащены (98 уд./мин), дефицита пульса нет. Уровень АД – 155/90 мм рт. ст. Живот внешне не изменён, при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени не увеличены. Определялась пастозность стоп.

В экстренном порядке в условиях приёмного отделения больному были проведены необходимые дополнительные диагностические исследования. При электрокардиографии выявлены рубцовые изменения с комплексом QS и инверсией зубца Т в передне-боковой области левого желудочка, а также депрессия сегмента ST в отведениях V_2 – V_6 , что не исключало развития повторного повреждения миокарда с локализацией на периферии рубца после перенесенного ранее коронарного инцидента (с учётом предыдущей ЭКГ, предоставленной пациентом). Показатели общего анализа периферической крови – в пределах нормального диапазона. Качественный лабораторный экспресс-анализ на наличие в крови острофазовых биохимических маркеров некроза миокарда посредством трёхкомпонентного кардиотеста (на тропонины, КФК-МВ и миоглобин) дал положительный результат на миоглобин.

Таким образом, характер болевого синдрома, выявленные при физикальном обследовании признаки сердечной недостаточности (цианоз губ, тахипноэ, тахикардия, влажные хрипы в лёгких, периферические отёки) и приступы сердечной астмы накануне, перенесенный в прошлом инфаркт, наличие факторов риска (артериальная гипертензия, избыточная масса тела, нарушение липидного обмена с кожными ксантомами, курение), электрокардиографическая картина и активность биомаркера миоглобина дали основание предположить у пациента атипично начинающийся вариант повторного инфаркта миокарда с периферическим эквивалентом стенокардии. При первом контакте с больным параллельно уточнению анамнестических данных и диагностическим действиям были осуществлены экстренные первичные лечебные меры по стандартам лечения ОКС без подъёма сегмента ST: сублингвальный ингаляционный приём нитратов, начата двойная антитромбоцитарная терапия (пероральные стартовые нагрузочные дозы ацетилсалициловой кислоты 325 мг и клопидогрела

300 мг, далее приём по 125 мг/сут. и 75 мг/сут. соответственно), антикоагулянтная терапия (гепаринизация низкомолекулярной формой – эноксапарин 0,6 мл п/к и затем 2 раза/сут.). Пациент был немедленно госпитализирован в блок интенсивной терапии, где продолжено лечение, направленное на обезболивание (аналгетики наркотического ряда в/в), гемодинамическую разгрузку (нитраты: в/в кап. инфузия изосорбида динитрата и пролонгированная таблетированная форма – кардикет 40 мг 2 раза/сут.; диуретики: фуросемид 20 мг в/в; при компенсации сердечной недостаточности – бета-адреноблокаторы: метопролол таб. 50 мг 2 раза/сут.). С учётом наличия недостаточности кровообращения и артериальной гипертензии использовался ингибитор АПФ лизиноприл 2,5 мг 2 раза/сут. С целью стабилизации атеросклеротического поражения проводилась гипополипидемическая терапия статинами (симвастатин 20 мг/сут.). Для улучшения метаболических процессов осуществлялась миокардиальная цитопротекция триметазидином (предуктал МВ 70 мг/сут. в 2 приёма). Использовалась оксигенация.

В ближайший период в картине заболевания наблюдались признаки, характерные для резорбционно-некротического синдрома при ИМ: 3-дневный субфебрилитет, лейкоцитоз ($9,4$ – $11,2$ – $8,3 \times 10^9$), убедительный сдвиг концентрации сывороточных маркеров ИМ – кардиоферментов и тропонинов, в частности, повышение уровня КФК-МВ до 59 ед./л (при $N < 25$ ед./л), АСТ – до 128 ед./л (при N – до 40 ед./л), количественная динамика уровня кардиотропонина TPI: $< 0,200$ (при поступлении) – $9,11$ – $61,2$ ng/ml (при N – $0,200$ – $1,00$ ng/ml). Указанные показатели в совокупности с электрокардиографическими свидетельствами о достоверности диагноза ОИМ. Среди прочих лабораторных данных имела гиперхолестеринемия (общий холестерин – $8,27$ мм/л, ЛПНП – $6,44$ мм/л). Рентгенологически определялись застойные явления в лёгких. Эхокардиографически выявлены концентрическая гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ – 118 г/м², гипокинез средних и апикальных сегментов передней, боковой стенки и межжелудочковой перегородки, умеренное снижение глобальной сократимости (фракция выброса – 46 %), диастолическая дисфункция левого желудочка по первому типу – замедленная релаксация.

Клинический диагноз – ИБС: Повторный инфаркт миокарда передне-боковой стенки левого желудочка (25.10.12), осложнение – СН-Killip II, ПИКС (2008). Артериальная гипертензия III стадия, II степень, риск 4 (мужской пол, возраст > 55 лет, дислипидемия, избыточная масса тела, курение, ПОМ, ИБС), ХСН IIA, ФК II.

В стационарный период заболевание протекало благоприятно. После 15-дневной госпитализации больной был выписан с последующей реабилитационной программой в санаторных условиях.

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует своевременную диагностику ОКС в труднодифференцируемом случае атипичного варианта ИМ с редким периферическим эквивалентом стенокардии в дебюте, что определило тактику немедленного начала квалифицированного лечения

с благоприятным исходом. Особенностью данного случая также является сложность электрокардиографического выявления повторного повреждения миокарда, которое локализуется на периферии рубца после ранее перенесенного инфаркта. Таким образом, при малейшем подозрении на атипично начинающуюся форму ИМ следует использовать весь доступный арсенал диагностических средств: тщательную оценку в минимальные сроки анамнестических данных, в том числе выявление признаков сердечной недостаточности и факторов риска, объективное обследование, комплекс инструментального и лабораторного исследования. Ключевыми критериями диагностики в подобных атипичных случаях служат электрокардиография, особенно динамическая, а также экспресс-анализ и повторное измерение плазменных маркеров некроза миокарда (с максимальным диагностическим значением уровня кардиоспецифических тропонинов Т и I). Одновременно с диагностическими мероприятиями важнейшей задачей врача является быстрый выбор тактики и безотлагательное начало лечения ОКС. Своевременность и адекватность медицинской помощи в первые часы развития ИМ – один из основных факторов, определяющих прогноз заболевания и жизни больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н., Аксёнова М.Б., Хлевчук Т.В. Острый коронарный синдром и его лечение. – М.: Практическая медицина, 2009. – С. 28–30.
2. Бурдули Н.М. Острый коронарный синдром. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. – С. 23–24.
3. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. – М.: Медицина, 1986. – С. 39–40.
4. Грицюк А.И. Пособие по кардиологии. – Киев: Здоров'я, 1984. – С. 496–497.
5. Дзизинский А.А. Ишемическая болезнь сердца: учебное пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2009. – С. 22–23.
6. Дзизинский А.А. Основы современной терапии: Руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2003. – С. 31–37, 63–66.
7. Диагностика и лечение внутренних болезней: Руководство для врачей; в 3-х т. / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1991. – Т. 1. – С. 167–168, 174.
8. Диагностика кардиологических заболеваний / Под ред. В.В. Горбачёва. – Минск: Высшая школа, 1990. – С. 59–64, 138–145.
9. Минкин Р.Б. Болезни сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Акция, 1994. – С. 240–242.
10. Рекомендации по лечению Острого коронарного синдрома без стойкого подъёма сегмента ST. Рекомендации ЕОК // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. Прил. № 2. – С. 6–7.
11. Сыркин А.Л. Инфаркт миокарда. – М.: Медицина, 1991. – С. 40–50.
12. Фуркало Н.К., Каминский А.Г. Клиническая кардиология. – Киев: Здоров'я, 1976. – С. 154–158.
13. Шулутко Б.И., Макаренко С.В. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней; 4-е изд-е. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – С. 40–41, 51–54.

Сведения об авторах

Хороших Ольга Аркадьевна – врач-терапевт Медико-санитарной части №36 (665806, г. Ангарск, а/я 603; e-mail: osari.olg@rambler.ru)

Е.Н. Цыбикова, И.П. Убеева

ВЛИЯНИЕ ФИТОСБОРА НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

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

Для выявления фармакотерапевтической эффективности в комплексном лечении острых респираторных заболеваний у 86 часто болеющих детей в возрасте от 6 до 14 лет с сопутствующей инфекционной и соматической патологией использовали фитосбор «Байкальский-5» в качестве иммуностимулирующего средства. БАД «Байкальский-5» – отхаркивающий, состоит из следующих видов растений: трава чабреца, трава фиалки душистой, плоды укропа пахучего, корневища с корнями девясила, корень солодки. Оценку состояния иммунной системы проводили с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с панелью моноклональных антител с определением параметров клеточного звена иммунитета: относительных и абсолютных показателей общего числа лимфоцитов, а также популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+ клеток). В результате анализа динамики полученных данных отмечается, что у детей, получавших данное средство, произошло повышение параметров, отражающих состояние Т-клеточного звена иммунитета (общего количества лимфоцитов, преимущественно относительных уровней CD8+, CD4+ Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса).

Ключевые слова: биологически активные добавки, острые респираторные заболевания, часто болеющие дети

THE IMPACT OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES ON THE INDICES
OF IMMUNE STATUS OF SICKLY CHILDREN

E.N. Tsybikova, I.P. Ubeeva

Buryat State University, Ulan-Ude

The aim of the study was to assess therapeutic efficacy, tolerance and safety of biologically active additives. This biologically active additives was used as an immunostimulant in complex treatment for acute respiratory diseases in 86 children at the age from 6 to 14 years, who suffer frequently and durably against the background with concomitant infectious and physical abnormality. The aim of the research identifying pharmacotherapeutic efficiency and safety of biologically active additives "Baikal-5". Biologically active additives "Baikal-5" is expectorant, consists of the following species of plants, grass thyme, grass violet fragrant, fruits dill fragrant, rhizomes and roots of elecampane, licorice root. We used reactions indirect immunofluorescence with the panel of monoclonal antibodies with the definition of parameters of cellular link of immunity: relative and absolute indicators of the total number of lymphocytes as well as the population the composition of the peripheral blood lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+ cells).

Key words: dietary supplements, acute respiratory infections, sickly children

Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что острые респираторные заболевания (ОРЗ) относятся к наиболее распространенной патологии у детей. При диспансерном наблюдении можно выделить группу так называемых «часто болеющих детей» (ЧБД), которые независимо от возраста болеют острыми инфекциями четыре и более раз в год. В зависимости от возраста и социальных условий часто болеющие дети составляют от 15 до 75 % детской популяции.

Для лечения гриппа и ОРЗ рекомендуется небольшое количество противовирусных препаратов с ограниченными возможностями применения ввиду токсических эффектов и узкого спектра противовирусной активности. Многие используемые при лечении ОРЗ препараты оказывают побочное действие и имеют противопоказания к применению либо не отличаются эффективностью. Поэтому несмотря на то, что современный арсенал препаратов для лечения ОРЗ достаточно обширен, проблема изыскания новых высокоэффективных, безвредных и удобных в применении средств остается весьма актуальной (Коровина Н.А. с соавт., 2001; Самсыгина с соавт., 2009). Важной проблемой является выбор средств и изучение их эпидемиологической эффективности

для индивидуального и массового применения, в условиях организованных детских коллективов, из которых нередко «стартуют» эпидемии ОРЗ.

Сведения об использовании лекарственных растений, содержащих различные биологически активные вещества, обладающих разнообразной фармакотерапевтической активностью, для лечения и профилактики ОРЗ и гриппа многокомпонентные фитосредства представляют интерес для выбора направления поиска новых эффективных форм в качестве неспецифических средств.

В этих условиях важное значение приобретают профилактические мероприятия, направленные на повышение неспецифической сопротивляемости организма – применение общеукрепляющих и иммуномодулирующих лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД), повышающих резистентность организма. В связи с этим в настоящее время значительно возрос интерес к поиску иммуностимулирующих средств растительного происхождения.

Патогенетической основой частых и длительных респираторных заболеваний является изменение иммунологической реактивности организма, как правило, затрагивающие все звенья иммунитета. В

основе снижения резистентности у ЧБД, в отличие от детей с иммунодефицитными состояниями, лежат транзиторные нарушения функции, что необходимо учитывать при назначении эффективного лечения. Выздоровление этих пациентов требует активации иммунных реакций и формирования иммунитета, но частые респираторные заболевания и затяжное их течение у части детей не позволяют организму сформировать адекватный иммунный ответ.

Поиск новых современных методов лечения, безвредных для детского организма, является основой для проведения ряда научно-исследовательских программ, направленных на борьбу с ОРЗ, причём особое внимание уделяется группе ЧБД. В этих условиях важное значение приобретают профилактические мероприятия, направленные на повышение неспецифической сопротивляемости организма – применение общеукрепляющих и иммуномодулирующих лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД), повышающих резистентность организма. В связи с этим в настоящее время значительно возрос интерес к поиску иммуностимулирующих средств растительного происхождения.

На основе анализа информации о химическом составе лекарственных растений, их фармакологической активности, применения в научной и традиционной медицине для профилактического приёма часто болеющих детей в школе-интернате № 2 выбран БАД «Байкальский-5», состоящий из следующих видов растений: трава чабреца, трава фиалки душистой, плоды укропа пахучего, корневища с корнями девясила, корень солодки. БАД «Байкальский-5» ввиду выраженного отхаркивающего действия рекомендуется для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания: ОРЗ, бронхитов, пневмонии. Данный БАД получен в лаборатории медико-биологических исследований отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской Академии.

При постановке исследований были учтены требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Целью работы было выявление фармакотерапевтической эффективности и безопасности применения БАД «Байкальский-5» у ЧБД школы-интерната № 2 г. Улан-Удэ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку фармакотерапевтической эффективности БАД «Байкальский-5» проводили в условиях клинико-эпидемиологического наблюдения за детьми в школе-интернате № 2 г. Улан-Удэ. Каждый случай ОРЗ учитывали в амбулаторной карте пациента.

Под наблюдением находились 86 часто болеющих детей, имеющих в течение года 4–8 эпизодов ОРЗ (средний показатель – $5,9 \pm 1,2$ эпизодов/год). Возраст наблюдаемых пациентов от 6 до 14 лет, средний возраст составил $9,6 \pm 0,8$ лет. Продолжительность пропусков занятий в школе в предшествующем обследованию учебном году из-за ОРЗ и обострений хронических заболеваний ЛОР-органов у школьников составляла от 18 до 45 дней. Большинство детей

страдали хроническими тонзиллитами, отитами, ларингитами и бронхитами, нуждалось в назначении антибактериальных средств в период обострений. Реабилитация часто болеющих детей включала прием биологически активной добавки «Байкальский-5», рациональное и сбалансированное питание, лечебную физкультуру на фоне лечебно-охранительного режима.

Для определения эффективности БАД «Байкальский-5» наблюдаемые дети были разделены случайным образом на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, клинической симптоматике.

I группа – контрольная, 32 человека, получали плацебо в течение 28 дней (свежезаваренный индийский чай заливался кипятком 0,5 г, настаивался 15–20 минут, процеживался). Принимали по 1/2 стакана 3 раза в день за 30 минут до еды.

II группа – основная, 25 человек, получавшие БАД «Байкальский-5» в течение 28 дней.

III группа – сравнения, 29 человек, принимавшая поливитаминный комплекс «Юникап», по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 4 недель.

Для приготовления БАД «Байкальский-5» заливается кипятком 1 г, настаивается 15–20 минут, процеживается. Принимают по 1/2 стакана 3 раза в день за 30 минут до еды.

Оценку состояния иммунной системы проводили с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции с панелью моноклональных антител (НПК «Препарат», г. Н. Новгород) с определением параметров клеточного звена иммунитета: относительных и абсолютных показателей общего числа лимфоцитов, а также популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD4+, CD8+ клеток).

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента, парного t-критерия Стьюдента для связанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения исследованные параметры иммунограммы у воспитанников рассматриваемых групп были сопоставимыми. Исследование влияния фитосбора на показатели иммунного статуса в динамике (через 21 день) показало существенные различия в группах исследования.

Проведённый анализ результатов обследования ЧБД показал, что наиболее значимые изменения в иммунологических параметрах отмечались в показателях, характеризующих популяционный состав и функциональную активность лимфоцитов, и в меньшей степени затрагивали характеристики нейтрофилов. Так, в периферической крови ЧБД достоверно повышался уровень Т-лимфоцитов. У воспитанников, получавших фитосбор, по сравнению с показателями в контрольной группе по окончании курса его приема отмечался достоверно более высокий показатель абсолютных уровней лимфоцитов – на 27,3 %. Абсолютный и относительный уровни CD3+лимфоцитов на 39,8 % превышали аналогичные показатели в контрольной группе; абсолютное и относительное число

CD4+ клеток – на 15,3 % соответственно; значение иммунорегуляторного индекса по окончании курса иммуномодулирующей терапии было достоверно выше (на 19,1 %), чем в контрольной группе.

Таким образом, в результате анализа динамики полученных данных отмечается, что у детей, получавших данное средство, произошло повышение параметров, отражающих состояние Т-клеточного звена иммунитета (общего количества лимфоцитов, преимущественно относительных уровней CD8+, CD4+ Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса).

На основании анализа параметров иммунного статуса в рассматриваемых группах можно сделать вывод о положительном влиянии БАД «Байкальский-5» на динамику основных показателей Т-клеточного звена иммунитета. Можно полагать, что в основе иммунологической перестройки организма, возникающей под влиянием БАД «Байкальский-5», лежит ряд функциональных и метаболических изменений, происходящих на различных уровнях биологической организации и обеспечиваемых широким спектром биологически активных веществ, входящих в его состав. Флавоноиды уменьшают влияние токсических веществ, обладают противомикробным и противоаллергическим действием. Сумма флавоноидов стимулирует пролиферацию лимфоцитов человека и клеток селезенки мышей. Растительные полисахариды в композициях с флавоноидами оказывают потенцирующее действие последних. Витамин С – антиоксидант, защищает организм от инфекционных агентов, повышает иммунитет. Последние исследования показали, что бета-каротин играет большую самостоятельную роль в качестве антиоксиданта. Активизирует функции лейкоцитов и способствует тем самым профилактике инфекционных заболеваний, улучшает работу иммунной и репродуктивной систем организма. В последнее время появились сообщения о наличии иммуностимулирующих свойств у растительных полифенолов. Кверцетин устраняет иммунодепрессивный эффект антибиотиков. На основе кверцетина созданы новые лечебно-профилактические средства, безвредные для организма, имеющие высокую иммуностимулирующую, активность.

Таким образом, можно полагать, что лекарственные растения, входящие в композицию БАД «Байкальский-5», содержащие полисахариды, флавоноиды, полифенолы, дубильные вещества, витамины, ненасыщенные жирные кислоты и микроэлементы, можно применять в качестве иммуномодулирующих средств. БАД «Байкальский-5» показан и при комплексном лечении ОРЗ и других острых заболеваний у ЧБД с целью повышения эффективности основного лечения, снижения риска осложнений и побочного действия лекарственных средств.

Сведения об авторах

Цыбикова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; e-mail: etsybikova@mail.ru)

Убеева Ираида Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (e-mail ubeeva.ip@mail.ru)

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления. – Саратов, 1986.
2. Габанова Г.В., Чиркина Т.Ф., Золотарёва А.М. Биологически активные добавки в профилактической и клинической медицине. – Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 2003. – 157 с.
3. Гаращенко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии // Рос. ринология. – 1999. – № 1. – С. 31–35.
4. Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1990. – 333 с.
5. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. Руководство для врачей. – М., 2001. – 48с.
6. Николаев С.М., Убеева И.П. Фитотерапия при инфекционных болезнях: Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2005. – 65 с.
7. Николаев С.М., Хобракова В.Б., Бураева Л.Б. Влияние фитосредств на состояние гуморального звена иммунного ответа // Вестник БГУ, Серия 11. Медицина. – Улан-Удэ, 2002. – С. 34–37.
8. Носов А.М. Лекарственные растения. – М.: Эксмо, 2004. – 224 с.
9. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 66–74.
10. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М., 1984. – 464 с.
11. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. – М., 1990. – 482 с.
12. Турова А.Д., Сапожникова Э.Н. Лекарственные растения СССР и их применение. – М., 1984. – 304 с.
13. Ярёмченко К.В. Адаптогены как средства профилактической медицины. – Томск: Изд-во Томск. ун-та. – 1990. – 127 с.
14. Bartlett J.A., Demetrikopoulos M.K., Schlefer S.J., Keller S.E. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1997. – Vol. 4, N 3. – P. 362–366.
15. Chan P., Tomlinson B. Antioxidant effects of Chinese traditional medicine: focus on trilinolein isolated from the Chinese herb sanchi (*Panax pseudoginseng*) // J. Clin. Pharmacol. – 2000. – Vol. 40 (5). – P. 457–461.
16. Chen X.C., Zhou Y.C., Chen Y. et al. Ginsenoside Rg1 reduces MPTP- induced substantia nigra neuron loss by suppressing oxidative stress // Acta Pharmacol. Sin. – 2005. – Vol. 26 (1). – P. 56–62.
17. Lee J.Y., J.S. Kim, S.D. Cho et al. Protective effect of ginseng extract against apoptotic cell death induced by 2,2',5,5'-tetra-chlorobiphenyl in neuronal SK-N-MC cells // Life Sci. – 2004. – Vol. 75 (13). – P. 1621–1634.

В.Ф. Черненко ¹, В.Г. Лубянский ¹, А.П. Момот ², А.Н. Жариков ¹, А.Р. Алиев ¹,
Н.Н. Звездкина ³, Д.Н. Устинов ⁴

ВЛИЯНИЕ КРИОПРЕЦИПИТАТА ПЛАЗМЫ КРОВИ НА РОСТ МИКРОФЛОРЫ В СВЕТЕ НОВЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

¹ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул)

² Алтайский филиал ФБГУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Барнаул)

³ КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул)

⁴ КГБУЗ «Городская больница № 1» (Барнаул)

Рассматривается необходимость использования в клинике криопреципитата (КП) как основы биоконструкта для создания внутритканевого барьера, предотвращающего распространение забрюшинных флегмон при панкреонекрозе. Проведено исследование влияния КП на рост микрофлоры с тремя видами культур (*E. coli*, *Acinetobacter*, *E. faecalis*). Инкубация баксред (51 серия) осуществлена в стандартных условиях в присутствии КП, антибиотиков и забрюшинной жировой клетчатки с визуальной оценкой *in vitro* и по изменению денситометрической плотности сред на аппарате MicroScan Turbidity Meter (Siemens). Как установлено, присутствие в баксреде КП в чистом виде, а также вместе с антибиотиком или жировой тканью не влияет на рост исследованной микрофлоры, а в сочетании с антибиотиком подавляет рост. С учетом индифферентности КП к микрофлоре, применение его в качестве лекарственного внутритканевого барьера на пути миграции забрюшинной флегмоны при панкреонекрозе не представляет опасности активации абдоминальной инфекции.

Ключевые слова: криопреципитат, модифицированный бактериологический метод диагностики, панкреонекроз

EFFECT OF BLOOD PLASMA CRYOPRECIPITATE ON MICROFLORA GROWTH TAKING INTO CONSIDERATION POSSIBILITIES FOR ITS USE

V.F. Chernenko ¹, V.G. Lubyansky ¹, A.P. Momot ², A.N. Zharikov ¹, A.R. Aliev ¹, N.N.
Zvezdkina ³, D.N. Ustinov ⁴

¹ Altay State Medical University, Barnaul

² Altay Branch of Hematological Research Center, Barnaul

³ Altay Regional Clinical Hospital, Barnaul

⁴ City Hospital N 1, Barnaul

The necessity of use of cryoprecipitate (CP) in clinic as a basis of biocomposite for creation of interstitial barrier to prevent the spread of retroperitoneal abscesses in necrotizing pancreatitis. The research of the influence of CP on the growth of microorganisms with three types of cultures (*E. coli*, *Acinetobacter*, *E. faecalis*) was realized. Incubation of bacteriological environment (51 series) was carried out under standard conditions in the presence of CP, antibiotics and retroperitoneal adipose tissue with a visual assessment *in vitro* and by the change of the densitometric density of environments on the MicroScan Turbidity Meter (Siemens) unit. As it was stated, the presence of CP in pure form in bacteriological environment as well together with an antibiotic or adipose tissue does not affect the growth of investigated microflora and in combination with the antibiotic inhibits it suppresses growth. Taking into consideration the indifference of CP to microflora, its use as a drug interstitial barrier to the migration of retroperitoneal phlegmon in necrotizing pancreatitis the activation of abdominal infection is safe.

Key words: cryoprecipitate, modified method of bacteriological diagnosis, pancreatic necrosis

ВВЕДЕНИЕ

Криопреципитат (КП) представляет собой смесь факторов свертывания крови, высокомолекулярных белков плазмы, выпадающих в осадок из свежемороженой плазмы под воздействием низких температур. Главными его компонентами являются фибриноген, фактор VIII (фактор Виллебранда), фактор XIII, фибронектин, антитромбин III. Ранее считалось, что основными показаниями для его использования в России и в мире являлись кровотечения, связанные с гемофилией А и болезнью Виллебранда, а также тяжелые кровотечения при уремии или при экстракорпоральном кровообращении [4]. Однако в дальнейшем было выяснено, что фибронектин, входящий в состав КП и являющийся опсоническим гликопротеином, стимулирует работу С₃ фракции комплемента, ведет к образованию эстераз, участву-

ет в элиминации из крови ЦИК [12]. Проведенные исследования показали, что у больных в критических состояниях (сепсис, ожоговая болезнь, травмы) уровень циркулирующего фибронектина в результате потребления часто снижается [16]. Кроме того, с учетом низкой тромбогенности КП, по сравнению со свежемороженой плазмой, была доказана высокая его эффективность применения при заместительной терапии у больных с инфекционно-токсическим ДВС-синдромом [5], у больных с послеоперационным перитонитом [7], в урологии при лечении карбункулов почки, протекающих с явлениями сепсиса [8]. Не исключена иммунокоригирующая роль КП, учитывая наличие в его составе всех классов иммуноглобулинов.

Фибриноген плазмы крови также находит применение при хирургических вмешательствах в качестве местных гемостатических средств: фибрин-

коллагеновые пластины «Тахокомб», различные фибриновые клеи («Тиссукол Кит», Бакстер АГ, Австрия) [1, 11, 13, 15]. Имеются сведения о местном использовании криопреципитата плазмы для заполнения ран и полостных образований в целях повышения репаративных процессов [2], лечения язвенной болезни [3], достижения гемостаза в хирургии острой травмы органов брюшной полости [10], регенерации печени [14], в пластической стоматологии. КП в данных условиях выполняет своеобразную роль «матрицы», заполняемой фибробластами и другими клетками, участвующими в процессах регенерации.

Таким образом, указанные широкие биологические свойства замороженного КП продолжают вызывать повышенный интерес специалистов в абдоминальной хирургии, в особенности при местном применении, в т. ч. у больных с панкреонекрозом (ПН) в роли возможного основного биокompонента в формировании тканевого ограничительного фибринового барьера на пути распространения забрюшинных флегмон. С другой стороны, возникает требующий изучения вопрос о возможном риске инфицирования криопреципитата, содержащего адгезивные белки плазмы крови, что может служить материальной основой распространения абдоминальной инфекции.

В целом же важность постановки данного вопроса исходит из того, что одним из тяжелейших осложнений панкреонекроза является формирование распространённых парапанкреальных и забрюшинных ферментативных флегмон, ведущих в последующем к развитию сепсиса, полиорганной недостаточности и обуславливающих отягощающий прогноз заболевания и высокую летальность, достигающую 50–70 % и более [9]. Проведением интенсивной антибактериальной, антиферментной терапии, программированных и неотложных санаций и др. часто не удается предотвратить указанные осложнения, и поиск эффективных путей продолжается либо в использовании различных методов эндоскопического дренирования очагов инфекции, либо в расширении хирургических доступов вплоть до осуществления поперечных паракостальных лапаротомий. Поэтому для предотвращения распространения забрюшинных флегмон при ПН в клинике предложен способ создания внутритканевого барьера, состоящего из комплексной биокomпозиции препаратов, основой которой является КП с добавлением в его состав раствора кальция и ϵ -аминокапроновой кислоты [6]. При введении биокomпозита в клетчаточное пространство по периметру поджелудочной железы происходит превращение его в желеобразную массу и своеобразный барьер, препятствующий распространению флегмоны, со временем подвергающийся рассасыванию. При этом оценка состояния микрофлоры в присутствии КП является важным с точки зрения установления его возможного влияния на активацию инфекции при инфильтрации композитом забрюшинной клетчатки.

Цель исследования: установление влияния криопреципитата на рост и размножение бактериальной культуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе бактериологической лаборатории (заведующая – Н.Н. Звёздкина) КГБУЗ «Краевая клиническая больница» были проведены 4 вида опытов для изучения влияния размороженного криопреципитата на рост бактериальных культур. Для этого использовались: стерильные пакеты (20 мл) нативного размороженного КП; бактериальные культуры трех видов *E. coli*, *Acinetobacter*, *E. faecalis* (наиболее часто встречающиеся у больных с панкреонекрозом); маркеры 4 видов антибиотиков: Цефтазидим, Цефепим, Меронем, Зивокс; стандартные питательные среды «Мясопептонный бульон» (МПБ), «Мясопептонный агар» (МПА), «агар Мюллера – Хинтона» (АМХ).

Клиническая часть работы была посвящена разработке технологии создания фибринового барьера в парапанкреатической клетчатке с использованием криопреципитата у 17 больных панкреонекрозом. У 14 больных был инфицированный панкреонекроз, а у 3 – стерильный. Мужчин было 16 (95 %), женщин – 1 (5 %). Средний возраст был равен $42 \pm 5,0$ года. Длительность заболевания до госпитализации составила $38,5 \pm 18,1$ часов. По данным ультразвукового исследования выявлялись диффузно-неоднородные изменения поджелудочной железы – у 7, нечеткость контуров поджелудочной железы – у 4, жидкость в сальниковой сумке – у 3, жидкость в свободной брюшной полости – у 5, расширение Вирсунгова протока – у 1. При поступлении у всех больных был высокий лейкоцитоз ($16,0 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ и более) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение активности α -амилазы крови ($1312,2 \pm 304,8$ Ед./л) и диастазы мочи ($8511,8 \pm 102,1$ ЕД). Показатели С-реактивного белка варьировали от 91 до 221 мг/л, в среднем достигая $177,3 \pm 17,6$ мг/л. Время до операции составило $49,6 \pm 11,6$ часов (от 2 часов до 5 суток). Техника интраоперационного формирования искусственного фибринового барьера заключалась в инфильтрировании криопреципитатом забрюшинной клетчатки по границе распространения флегмоны, пункционно из нескольких точек – по нижнему краю поджелудочной железы, в корень брыжейки тонкой и поперечной ободочной кишок, параколярно справа и слева. Операцию завершали дренированием сальниковой сумки, забрюшинной клетчатки через контрапертурные абдоминальные доступы. У 3 больных со стерильным панкреонекрозом мы ограничились видеолапароскопической санацией и дренированием брюшной полости от ферментативного выпота и обкалыванием парапанкреатической забрюшинной клетчатки по нижнему краю поджелудочной железы.

Первая серия опытов включала посев на чашки Петри с мясопептонным агаром трех видов культур – *E. coli*, *Acinetobacter*, *E. faecalis* с концентрацией 500 и 5000 клеток в 1 мл в монокультуре и с добавлением на газон раствора криопреципитата. Оценка результатов проводилась через 24 часа после подраживания

культур в термостате при 37 °С. Как показали результаты, изменений в росте испытываемых бактериальных культур в присутствии КП не наблюдалось, что в качестве иллюстрации представлено на рисунках 1, 2.

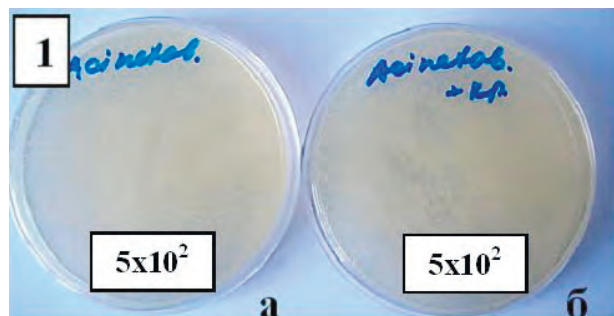


Рис. 1. Отсутствие изменений зон роста при визуальной оценке засева *Acinetobacter* (1–500 клеток): а – монокультура без КП; б – культура с добавлением КП.

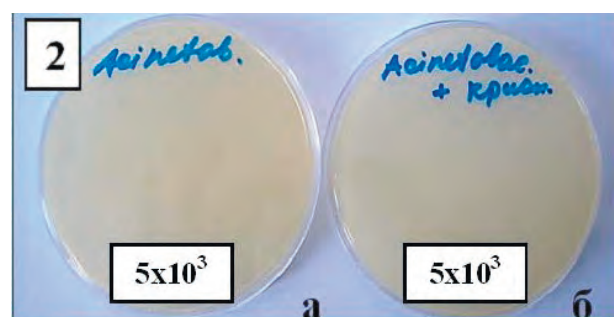


Рис. 2. Отсутствие изменений зон роста при визуальной оценке засева *Acinetobacter* (2–5000 клеток): а – монокультура без КП; б – культура с добавлением КП.

Таким образом, проведенные исследования позволили судить о том, что криопреципитат не является средой для стимуляции роста бактерий.

Вторая серия опытов заключалась в следующем: в пробирках выращено 3 вида суточных культур (*E. coli*, *Acinetobacter*, *E. faecalis*). Затем были приготовлены рабочие взвеси этих микроорганизмов, оптическая плотность каждой из которых была равна 0,5 по шкале МакФарланда, что составляет 500 тысяч клеток в 1 мл. В последующем путем десятикратных (уменьшили на 3 порядка) разведений каждой взвеси добились концентрации бактерий 500 клеток в 1 мл. В две среды объемом 2 мл (1 % МПБ и КП) было засеяно по 1 мл (500 клеток) каждой взвеси. В дальнейшем у всех трех культур была определена исходная оптическая плотность сред на денситометре MicroScan Turbidity Meter (Siemens). У взвеси *Acinetobacter* она составила в МПБ – 0,22, в КП – 0,69; у *E. faecalis* в МПБ – 0,22, в КП – 0,33 и у *E. coli* в МПБ – 0,21, в КП – 0,22. Спустя 24 часа на приборе повторно определили оптическую плотность этих сред, что представлено на рисунке 3, а результаты денситометрических исследований отражены в таблице 1.

Как видно, в приведенном опыте отмечено повышение оптической плотности бактериальной взвеси в 2,5–3 раза в МПБ, в то время как в криопреципитате изменений плотности среды не наблюдалось. Таким образом, отсутствие повышения оптической плотности криопреципитата спустя 24 часа у всех трех бактериальных культур

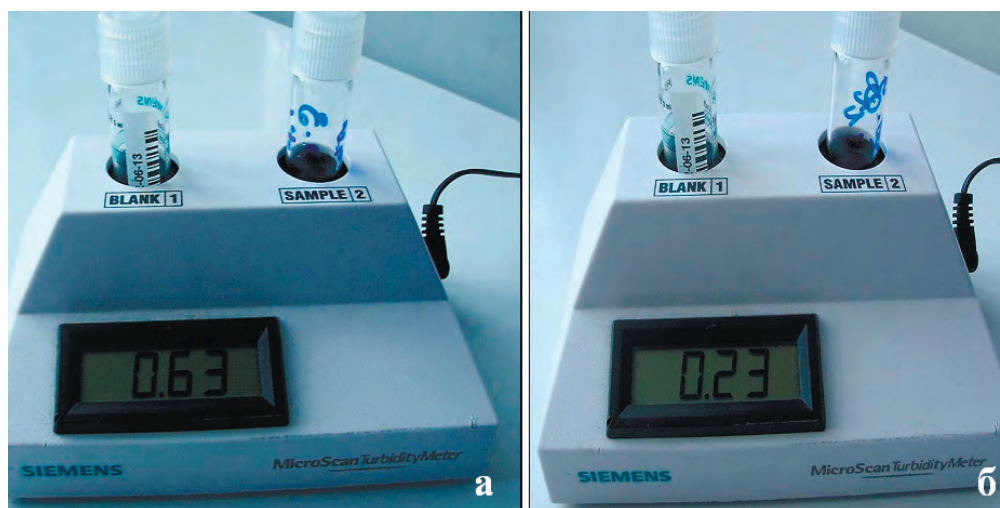


Рис. 3. Оптическая плотность среды *E. coli* спустя 24 часа: а – в МПБ; б – в криопреципитате.

Динамика изменений оптической плотности сред микроорганизмов через 24 часа Таблица 1

Вид баккультуры	Плотность (МПБ)		Плотность (криопреципитат)	
	Начало исследования	Через 24 часа	Начало исследования	Через 24 часа
<i>Acinetobacter</i>	0,22	0,85	0,69	0,69
<i>E. faecalis</i>	0,22	0,54	0,32	0,32
<i>E. coli</i>	0,21	0,63	0,22	0,23

свидетельствует об отсутствии роста и размножения бактерий в этой среде.

Третья серия опытов включала: 1) количественный посев на чашки Петри с агаром Мюллера – Хинтона 2 видов культур: *E.coli*, *Acinetobacter* по отдельности в 3 разных количествах клеток (10000, 20000 и 50000 клеток); 2) исследование указанных бактериальных сред во взаимодействии только с антибиотиком и в сравнении изменения бактериальных сред с антибиотиком в присутствии криопреципитата. Были использованы 4 вида антибиотиков: Цефтазидим, Цефепим, Меронем, Зивокс. Визуальная и светометрическая оценка результатов осуществлялась после 12-часовой инкубации при температуре 37 °С. В серии контакта МПА, бактериальных культур и антибиотиков установлено выраженное замедление зон роста (рис. 3а, 4а). Вместе с тем, не отмечено влияния в изменениях зон роста бактерий в случаях контакта условно-патогенных бактерий *E. coli* (10000, 20000, 50000 клеток) при сочетанном воздействии КП и антибиотиков (рис. 4б, 5б).

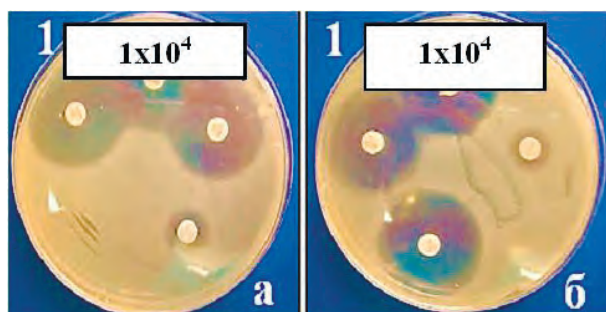


Рис. 4. Зоны роста бактерий *E. coli* – 10000 клеток: а – с присутствием антибиотиков; б – в сочетании КП и антибиотиков.

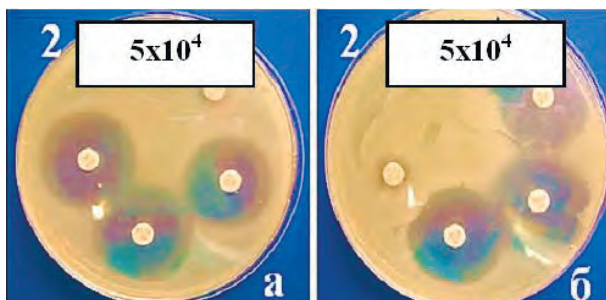


Рис. 5. Зоны роста бактерий *E. coli* – 50000 клеток: а – с присутствием антибиотиков; б – в сочетании КП и антибиотиков.

Такая же тенденция прослеживалась при контакте антибиотиков и КП с госпитальными (нозокомиальными) штаммами *Acinetobacter* (10000, 20000, 50000 клеток).

И, наконец, в четвертой серии опытов мы использовали 2 пробирочные среды – физиологический раствор и криопреципитат (рис. 6а), в которые была добавлена жировая ткань – забрюшинная клетчатка. В эти среды было внесено по 500 клеток *E. coli*. В дальнейшем проведено засеивание суточных культур обеих сред на кровяной агар. При оценке результатов степень обсемененности сред в

обоих случаях практически не отличалась, составляя примерно 10^5 (рис. 6б).



Рис. 6. Формирование 2 сред с забрюшинной клетчаткой: физиологический раствор и криопреципитат (а); степень обсемененности *E. coli*: КП и физиологический раствор (б).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целом в результате проведенных исследований было установлено, что при контакте КП с микрофлорой не выявлено увеличения роста испытуемых бактерий. Возможно, это связано с присутствием среди адгезивных белков КП фибронектина, а также иммуноглобулинов, оказывающих блокирующее бактериостатическое действие. В клиническом исследовании течение послеоперационного периода протекало гладко у большинства оперированных больных панкреонекрозом, в лечении которых была использована технология отграничительного барьера в забрюшинной клетчатке. Летальных исходов не было. Послеоперационные осложнения возникли у 2 пациентов – поддиафрагмальный абсцесс слева (*Acinetobacter*, 10^6) и эвентрация, которые потребовали повторного оперативного вмешательства. Полиорганная недостаточность развилась в 1 случае, экссудативный плеврит – в 3. Плановые санации брюшной полости проведены у 5 пациентов. Проводилась санация сальниковой сумки, удаление некротических тканей. Распространения забрюшинной флегмоны за пределы сформированного фибринового барьера выявлено не было. В забрюшинной клетчатке по нижнему краю и кзади от поджелудочной железы (в месте введения криопреципитата) формировался инфильтрат, отграничивающий зону некроза и распространение воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке. Толщина инфильтрата варьировала от 1 до 3 см. В этой связи дополнительного дренирования и расширения объема вмешательства не потребовалось. Компьютерная томография в послеоперационном периоде проводилась в сроки от 10 дней до 1 месяца. Распространения флегмоны в забрюшинном пространстве не зарегистрировано.

ВЫВОДЫ

1. При внесении микроорганизмов в криопреципитатную среду роста микрофлоры, по сравнению с контролем, не наблюдается.
2. При инкубации бактериальной культуры в криопреципитате не происходит увеличения ее объема, что, вероятно, связано с бактериостатическим действием последнего.

3. Присутствие в микробной взвеси криопреципитата вместе с антибиотиком подавляет рост бактерий.

4. Степени роста инкубируемой микрофлоры (*E. coli* – 500 клеток) в физиологическом растворе и в КП с добавлением в них жировой клетчатки сопоставимы и свидетельствуют об отсутствии стимулирующего влияния жировой клетчатки на рост испытуемых бактерий.

5. Использование предлагаемого биокомпозиата на основе криопреципитата для депонирования в парапанкреальной клетчатке у больных с панкреонекрозом в целях создания отграничительного барьера, препятствующего распространению забрюшинной флегмоны, не представляет угрозы активации микрофлоры в условиях инфицированной брюшной полости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе Г.Г. Применение препаратов фибринового клея в гепатопанкреато-билиарной хирургии // *Consilium medicum*. – 2002. – № 4 (6). – С. 320–322.

2. Бабенко А.А., Колесников С. А., Липшеев В.В. Профилактика и лечение раневых осложнений в абдоминальной хирургии // Матер. V научного форума «Хирургия 2004». – 2004. – С. 14.

3. Власов С.В., Кравченко А.И., Крейнс В.М. и др. Аппликации аутогенного криопреципитата в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // *Эфферентная терапия*. – 1998. – № 3. – С. 45–47.

4. Городецкий В.М., Галстян Г.М., Шулутко Е.М. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – С. 142–145.

5. Елыкомов В.А. Совершенствование диагностики и контролируемой терапии ДВС синдрома на основе динамического исследования тромбинемии и применения криосупернатанта плазмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Барнаул, 1998. – 40 с.

6. Лубянский В.Г., Быков В.М., Яцын А.М. и др. Формирование тканевого отграничительного барьера в забрюшинной клетчатке при панкреонекрозе

// *Анналы хирургической гепатологии*. – 2012. – № 17 (4). – С. 99–106.

7. Лубянский В.Г., Момот А.П., Жариков А.Н. Трансфузионная гемокоррекция на этапах хирургического лечения больных с послеоперационным распространенным перитонитом // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 6. – С. 50–56.

8. Неймарк А.И., Гаткин М.Я. Использование криопреципитата в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита // *Урология*. – 2005. – № 4. – С. 42–48.

9. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008. – 264 с.

10. Самохвалов И.М., Головкин К.П., Пичугин А.А. и др. Возможности применения метода временного внутриполостного гемостаза при ранениях и травмах живота // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2010. – № 4. – С. 32–38.

11. Северцев А.Н., Брехов Е.И., Миронов Н.П. и др. Использование в клинической практике некоторых фармакологических препаратов для достижения окончательного гемостаза при резекциях печени // *Клинический вестник «Кремлевская медицина»*. – 2000. – Вып. 2. – С. 22–26.

12. Техническое руководство американской ассоциации банков крови; пер. с англ. – Милан: Европейская школа Трансфузионной медицины, 2000. – С. 619–621.

13. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Леоненко И.В. Проблема надежности кишечного шва // *Consilium medicum*. – 2004. – № 6 (6). – С. 17–25.

14. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. и др. Регенерация цирротической печени кроликов при внутривенном введении криопреципитата // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* – 2012. – № 9. – С. 384–386.

15. Banninger H., Hardegger T., Tobler A., Barth A. et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Vol. 85. – P. 528–532.

16. Hogman C.F., Bagge L., Thoren L. The use of blood components in surgical transfusion therapy // *World J. Surg.* – 1987. – Vol. 11. – P. 2–13.

Сведения об авторах

Черненко Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Лубянский Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Момот Андрей Павлович – доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала ФБГУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

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

Алиев Александр Руштиеви – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

Звездкина Наталья Николаевна – заведующая бактериологической лабораторией КГБУЗ «Краевая клиническая больница» Устинов Дмитрий Николаевич – врач – хирург хирургического отделения № 1 КГБУЗ «Городская больница № 1»

УДК 614.44+616.9-036

А.К. Носков, В.А. Вишняков, М.В. Чеснокова

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ
СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ
СИТУАЦИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ,
ПРЕДСТАВЛЯЮЩИМИ ОПАСНОСТЬ ДЛЯ НАСЕЛЕНИЯ, В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ.
СООБЩЕНИЕ 2. ПРИОРИТЕТНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ
ГОТОВНОСТИ**

**ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного знамени научно-исследовательский противочумный
институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека (Иркутск)**

Целью данной работы является определение приоритетных направлений противоэпидемической готовности субъекта Российской Федерации к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, на современном этапе.

Готовность субъекта РФ к возникновению чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения (противоэпидемическая готовность), подразумевает наличие комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, закрепленного соответствующими управленческими решениями на уровне субъекта и направленного на обеспечение безопасности населения, проживающего (временно находящегося) в условиях воздействия эпидемиологических рисков.

Противоэпидемическая готовность обеспечивается путем адресного распределения материально-технического, кадрового, научно-методического, информационного ресурсов системы общественного здравоохранения субъекта, учитывающего приоритет организации профилактики тех инфекционных болезней, которые определяют доминирующий в конкретном муниципальном районе эпидемиологический риск. Эффективное использование ресурсов невозможно без соответствующего административно-правового и рационального финансового обеспечения.

По итогам проведенного исследования сформулированы приоритетные направления противоэпидемической готовности субъекта РФ к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, с учетом доминирующих эпидемиологических рисков.

Ключевые слова: эпидемиологический риск, опасная инфекционная болезнь, чрезвычайная ситуация, общественное здравоохранение, противоэпидемическая готовность

**CURRENT ISSUES OF ANTI-EPIDEMIC READINESS
OF A RUSSIAN FEDERATION REGION FOR EMERGENCY SITUATIONS
ASSOCIATED WITH INFECTIOUS DISEASES DANGEROUS FOR HUMANS.
REPORT 2. PRIORITY DIRECTIONS OF ANTI-EPIDEMIC READINESS**

A.K. Noskov, V.A. Vishnyakov, M.V. Chesnokova

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

The purpose of this study was to determine priority directions of anti-epidemic readiness of the Russian Federation Region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans, at the present stage.

Readiness of the Russian Federation region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans (anti-epidemic readiness) implies a set of preventive and anti-epidemic measures, implementation of relevant management decisions at the Regional level, which aim to ensure the safety of people living (temporarily located) in conditions of epidemiological risks.

Anti-epidemic readiness is provided through targeted distribution of logistics, human resources, scientific methods, and informational resources of public health of the region, taking into account the priority of the organization of preventive measures especially for those infectious diseases that define dominant epidemiological risk in a particular municipality. Efficient use of resources is not possible without administrative, legal and financial support.

As the result of the research priority directions of anti-epidemic readiness of the Russian Federation region for emergency situations associated with infectious diseases dangerous for humans, taking into account the dominant epidemiological risks, are formulated.

Key words: anti-epidemic readiness, dangerous disease, emergency situation, epidemiological risk, public health

Вероятность реализации внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков, обусловленных инфекци-

онными болезнями, представляющими опасность для населения, неодинакова как для различных субъектов

Российской Федерации (РФ), так и для отдельных муниципальных районов одного субъекта. Оценить эту вероятность для каждого муниципального района позволяет дифференциация субъекта РФ по эпидемиологическим рискам возникновения чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с болезнями, представляющими опасность для населения [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Итогом проведения дифференциации является определение кодов доминирующих эпидемиологических рисков для каждого из муниципальных районов субъекта. Код – это буквенно-цифровой шифр, позволяющий выделить доминирующие эпидемиологические риски и оценить их опасность для населения данного муниципалитета (рис. 1). По своей сути код является прогнозом развития эпидемиологической ситуации по инфекционным болезням, представляющим опасность для населения, на конкретной территории. На основании такого прогноза разрабатываются комплекс профилактических мероприятий и приоритетные направления противоэпидемической готовности в муниципальном районе в отношении конкретных нозологических форм.

Цель работы: определить приоритетные направления противоэпидемической готовности

субъекта Российской Федерации к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, на современном этапе.

Противоэпидемическая готовность основывается на эпидемиологическом анализе выявленных доминирующих рисков. Целью анализа является установление возможных источников и путей распространения инфекционных болезней, вероятность проявления которых в муниципальном районе наиболее высока (рис. 1).

Изучаются особенности транспортной инфраструктуры и миграции населения, способствующие завозу на территорию субъекта инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории. Проводится ретроспективный и оперативный анализ каждого завозного случая. Осуществляется мониторинг циркуляции в объектах окружающей среды возбудителей опасных инфекционных болезней, формирующих доминирующий внутренний эпидемиологический риск в соответствии с типом территории («А», «В», «С») [1]. Особое внимание необходимо уделять мониторингу соответствия биологически опасных объектов тре-

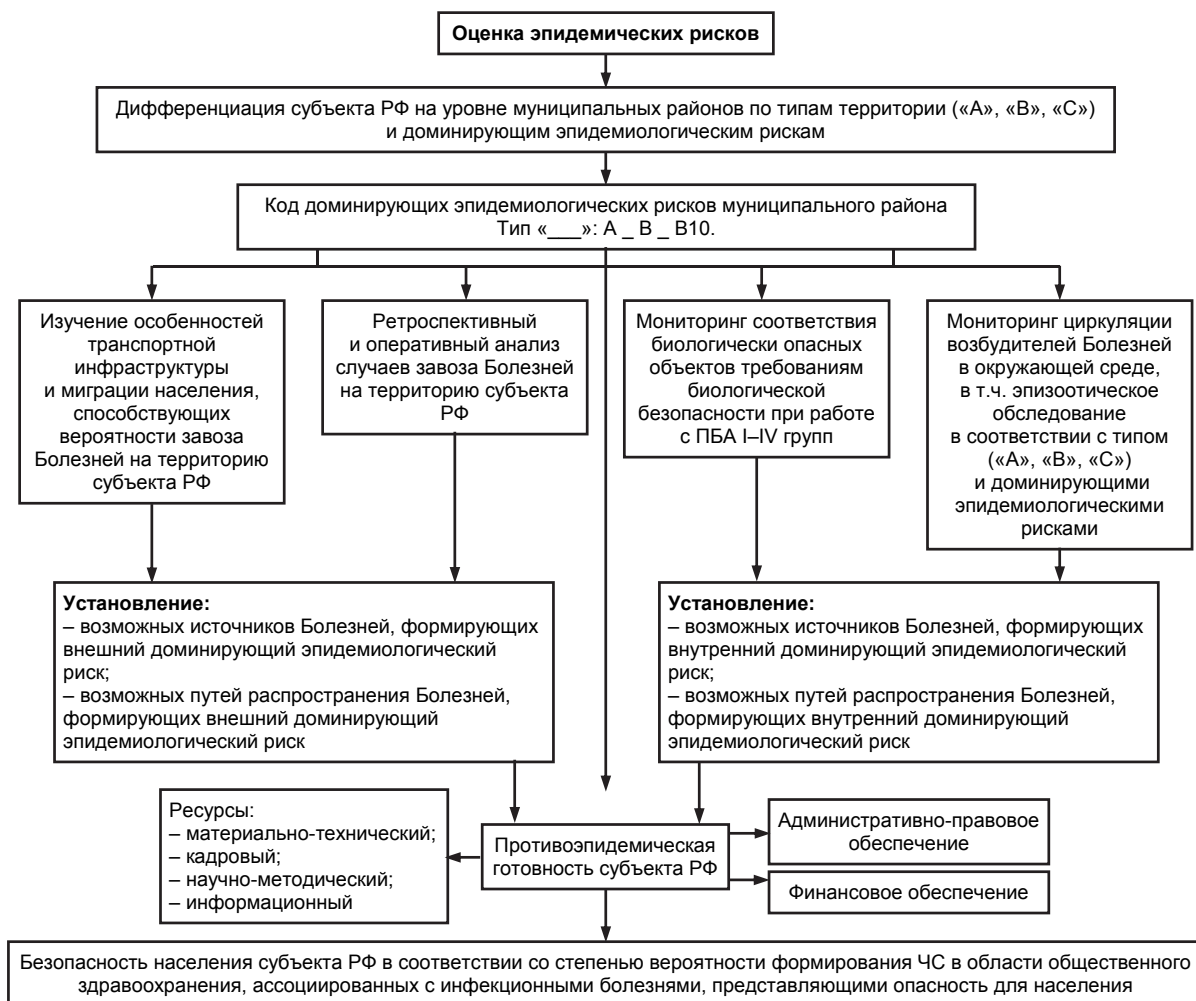


Рис. 1. Приоритетные направления обеспечения противоэпидемической готовности субъекта Российской Федерации к возникновению ЧС, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения.

бованиям биологической безопасности при работе с ПБА I–IV групп патогенности.

Готовность субъекта РФ к возникновению чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения (противоэпидемическая готовность), подразумевает наличие комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, закрепленного соответствующими управленческими решениями на уровне субъекта и направленного на обеспечение безопасности населения, проживающего (временно находящегося) в условиях воздействия эпидемиологических рисков.

Противоэпидемическая готовность обеспечивается путем рационального распределения ресурсов (сил и средств) системы общественного здравоохранения субъекта при наличии соответствующего административного и финансового обеспечения.

1. Материально-технический ресурс подразумевает:

а) набор помещений для развертывания специализированных лечебных учреждений (инфекционного и провизорного госпиталей, изолятора, обсерватора) в случае выявления больных (подозрительных) опасными инфекционными болезнями, в отношении которых необходимы ограничительные мероприятия (болезни, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории, сибирская язва и др.), а также наличие необходимого коечного фонда для госпитализации больных (подозрительных) инфекционными болезнями, имеющими значение в региональной патологии;

б) модернизацию лабораторной сети с приоритетами на обеспечение адресной лабораторной диагностики, прежде всего, тех инфекционных болезней, риск возникновения которых в конкретном муниципальном районе наиболее высок, и на внедрение современных, высокоэффективных и малозатратных методов диагностики. Предусматривается перепрофилирование лабораторий муниципального района в базы для индикации возбудителей II–IV групп патогенности при угрозе реализации внешнего и внутреннего эпидемиологических рисков;

в) разработку региональных целевых программ по обеспечению лечебно-профилактических организаций медицинским и лабораторным оборудованием, лекарственными, диагностическими препаратами, средствами индивидуальной защиты, специализированными укладками и автотранспортом в объемах, соответствующих вероятности реализации доминирующих эпидемиологических рисков в конкретном муниципальном районе.

2. Кадровый ресурс подразумевает:

а) расчет и обоснование необходимого количества и профиля медицинских и немедицинских специалистов, привлечение которых планируется при проведении противоэпидемических (профилактических) мероприятий в случае выявления больных (подозрительных) опасными инфекционными болезнями, в отношении которых необходимы ограничительные мероприятия;

б) разработку плана привлечения недостающих кадров, в том числе немедицинского профиля, из других муниципальных районов субъекта;

в) профессиональную подготовку и усовершенствование медицинских специалистов всех уровней, в том числе кадрового резерва, с ориентацией на клиническую и лабораторную диагностику инфекционных болезней, формирующих доминирующие эпидемиологические риски.

3. Научно-методический ресурс подразумевает:

а) разработку программного обеспечения и информационно-аналитических систем, позволяющих оценить опасность, спрогнозировать вероятный сценарий развития эпидемиологической ситуации и предложить рациональный алгоритм действий должностных лиц всех уровней общественного здравоохранения субъекта в конкретной эпидемиологической обстановке;

б) научно-методическое обоснование и разработку алгоритмов клинической и лабораторной диагностики, а также организации и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий для отдельных нозологических форм, формирующих доминирующие эпидемиологические риски на конкретных территориях;

в) внедрение этих алгоритмов на региональном и дифференцированное (адресное) их применение на муниципальном уровне в соответствии с доминирующими эпидемиологическими рисками.

4. Информационный ресурс подразумевает:

а) формирование системы сбора, передачи и взаимного обмена информацией между заинтересованными службами и ведомствами о случаях выявления больных людей, животных и изоляции из объектов внешней среды возбудителей опасных инфекционных болезней и болезней, имеющих значение в региональной патологии;

б) доведение до заинтересованных территориальных служб и ведомств муниципальных районов информации об управленческих решениях, принятых на уровне субъекта и сведений о неблагоприятных изменениях эпидемиологической ситуации, способствующих формированию чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения.

Противоэпидемическая готовность субъекта РФ основывается на адресном распределении, как правило, ограниченных ресурсных возможностей для организации профилактики прежде всего тех инфекционных болезней, которые определяют доминирующий в конкретном муниципальном районе эпидемиологический риск.

Эффективное использование ресурсов невозможно без соответствующего административно-правового и рационального финансового обеспечения. Административно-правовое обеспечение заключается в создании соответствующей нормативной базы для правового регулирования ответственности как служб и ведомств, так и отдельных должностных лиц по обеспечению готовности сил и средств системы общественного здравоохранения

субъекта к возникновению чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения. Необходимым условием финансового обеспечения противоэпидемической готовности субъекта РФ является адресное финансирование муниципальных районов с целью диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней, формирующих доминирующие внешние и внутренние эпидемиологические риски.

Таким образом, нами определены приоритетные направления противоэпидемической готовности субъекта РФ к возникновению чрезвычайных ситуаций, ассоциированных с инфекционными болезнями, представляющими опасность для населения, с учетом доминирующих эпидемиологических рисков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишняков В.А., Носков А.К. Санитарная охрана территории субъекта Российской Федерации. Сообщение

1. Принципы дифференцированного подхода к организации мероприятий по санитарной охране территории на уровне муниципальных районов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Ч. 1. – С. 360–362.

2. Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08». Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2366-08. – М., 2008.

3. Международные медико-санитарные правила (2005 г.). – ВОЗ, Женева, 2006.

4. О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. ФЗ № 68-ФЗ от 21.12.1994 г.

5. О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения. ФЗ № 52-ФЗ от 30.03.1999 г.

6. Санитарная охрана территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.4.2318-08. – М., 2008.

7. Черкасский Б.Л. Риск в эпидемиологии. – М.: Практическая медицина, 2007. – 480 с.

Сведения об авторах

Носков Алексей Кимович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-43; e-mail: noskov-epid@mail.ru)

Вишняков Владимир Александрович – младший научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Чеснокова Маргарита Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и противоэпидемической работе ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

С.В. Цыремпилов

САМОУБИЙСТВА СРЕДИ МОЛОДЕЖИ БУРЯТИИ?

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

В статье представлены данные о высоком уровне суицидов в Бурятии. Неблагоприятная ситуация наблюдается в районах с преобладанием коренного населения. В Кижингинском, Еравнинском, Хоринском, Окинском, Северобайкальском районах количество самоубийств за последние годы превышает 100 случаев на 100 тыс. населения. Самое большое количество суицидов отмечается в возрасте 16–25 лет: в 2007 г. доля самоубийств в данном возрасте составила 30,1 % от общего числа суицидов. Влияние социально-экономических и медико-организационных факторов на популяционную частоту суицидов является неблагоприятным. Предположено, что уровень суицидов зависит от принадлежности к разным этносам. Существуют большие различия между регионами России по количеству самоубийств. Предположено, что этнотипическое поведение, включая в т.ч. так называемое суицидальное поведение, представителей разных этносов определяется стадией этногенеза. Определены лица с повышенным риском развития суицида среди молодежи разных национальностей. Определено большое количество лиц с повышенным риском развития суицида. Определено, что принадлежность к разным этническим группам не оказывает значимого влияния на количество лиц с повышенным риском развития суицида.

Ключевые слова: суициды, Бурятия, буряты, эвенки, этнокультуральные отличия, культурные ценности

YOUTH SUICIDE IN BURYATIA?

S.V. Tsyrempilov

Buryat State University, Ulan-Ude

The article presents the data on the high level of suicides in Buryatia. Unfavorable situation is observed in areas with prevalence of indigenous population. In Kizhinginskiy, Eravninskiy, Khorinskiy, Okinskiy, Severobaykalskiy areas number suicides in recent years was more than 100 cases per 100 thousand population. The largest number of suicide was registered at the age of 16–25 years: in 2007 the percent of these suicides was 30,1 % of the total number of suicides. The influence of socio-economic and health conditions of organizational factors on population suicide rate is unfavorable. It was suggested that level of suicides depends on the belonging to different ethnic groups. There are huge differences between regions of Russia by the number of suicides. It was suggested that ethnic behavior, including so-called suicidal behavior, of the representatives of different ethnic groups is determined by the stage of ethnogenesis. The individuals with an increased risk of suicide among young people of different nationalities were determined. Also we revealed large number of people with an increased risk of suicide. It was determined that belonging to different ethnic groups had no significant effect on the number of persons with increased risk of suicide.

Key words: suicides, Buryatia, Buryats, Evenks, ethnocultural differences, cultural values

В России наиболее неблагоприятная суицидальная ситуация отмечается в Сибирском федеральном округе (СФО), где в 2009 году показатель самоубийств составил 41,5 случая на 100 тыс. населения, что превышало средний показатель по России в 1,5 раза, критический уровень ВОЗ – в 2 раза, среднемировой показатель – в 2,6 раза [6]. Согласно классификации ВОЗ, в регионах СФО отмечался только высокий и сверхвысокий уровень. При этом только 4 субъекта относительно благополучны – это Томская, Омская, Новосибирская области, Красноярский край. Остальные 11 регионов характеризуются сверхвысоким уровнем частоты суицидов.

По данным 2008 г., самый высокий в СФО уровень частоты самоубийств отмечается в Бурятии – 73,3 случая на 100 тыс. населения. Отмечаются наивысшие показатели суицидов и среди городского (56,9 на 100 тыс.) и среди сельского (93,4 случая на 100 тыс.) населения [6]. В Бурятии наибольшее количество суицидов отмечается в возрасте 16–25 лет: в 2007 г. доля суицидов в данном возрасте составила 30,1 % от общего числа суицидов [5]. Особую тревогу вызывает ситуация в Кижингинском, Еравнинском, Хоринском, Окинском, Северобайкальском районах республики, где количество самоубийств за последние годы пре-

вышает 100 случаев на 100 тыс. населения, отмечаются случаи массового суицида среди подростков [5]. При общей доле бурят в населении Республики около 30 % Кижингинский, Еравнинский, Хоринский районы населены преимущественно бурятами, Окинский почти полностью сойотами, Северобайкальский район частично эвенками, также здесь подавляющая часть славянского населения представлена трудовыми мигрантами северных строек, БАМ и т.п.

Данная неблагоприятная ситуация требует в первую очередь анализа причин ее возникновения. В настоящее время считается общепринятым, что популяционная частота суицидов зависит от 3 групп факторов: социально-экономических, этнокультуральных и медико-организационных.

Социально-экономический суицидогенный фактор в Бурятии можно расценить как негативный. Российская Федерация позиционирует себя как социальное государство. В связи с тем, что целью социального государства является процветание народа его населяющего, мы использовали следующий интегральный показатель. В 2008 году по индексу развития человеческого потенциала населения Бурятия занимала 65-е место из 80 регионов России [15]. По данным Правительства Бурятии [9], в 2010 году

количество людей с доходами ниже прожиточного минимума оставалось на уровне 2009 года и составляло 19,7 %, что достоверно превышает аналогичный российский показатель (13,5 %). Это количество людей находящихся в «абсолютной бедности», поставленных на грань физического выживания, голодающих. Среди подобных людей риск суицида многократно увеличивается [3]. Также, согласно определению бедности, предложенной в 1964 году Молли Оршански и ныне применяемой в большинстве развитых стран мира, бедность – это состояние, при котором более 1/3 бюджета домашнего хозяйства тратится на покупку продуктов питания. В Бурятии по данному показателю в 2010 году 34,8 % населения относилось к беднякам [8]. Таким образом, можно предположить, что у более чем трети населения Бурятии риск суицида увеличен во много раз.

Медико-организационный фактор, на наш взгляд, по причине отсутствия государственной программы предупреждения суицидов и суицидологической службы в Бурятии, можно расценить как негативный [10].

Вопрос о том, существует ли негативное влияние этнокультурального фактора на уровень суицидов в Бурятии, к настоящему времени не решен и требует научного исследования. Существуют различные точки зрения на вклад этнокультурального фактора в количество суицидов населения Бурятии. К примеру, профессор Б.С. Положий считает, что буддийская религия у бурят способствует «формированию мыслей о допустимости суицида» [6]. Профессор И.С. Урбанаева считает иначе: «... для буддиста самоубийство недопустимо» и «рост числа суицидов свидетельствует как раз о том, что в Бурятии до основания разрушены базовые понятия буддийского мировоззрения, которые делали невозможным суицид...» [13]. Существует устоявшаяся точка зрения о буддизме как о факторе консолидации этноса и «преобладании в общественном сознании «банальной религиозности», характеризующейся в функциональном смысле не мировоззрением, а социальной идентификацией» (Амголонова Д.Д., 2012).

Но вместе с вышеперечисленными негативными суицидогенными факторами мы также знаем, что региональные различия по распространенности смертности от самоубийств достигают в России 100–120 раз [2, 3]. Наименьшие цифры суицида наблюдаются в регионах Северного Кавказа [7], и эти факты, по нашему мнению, говорят в пользу того, что данное региональное различие по частоте самоубийств определяется в первую очередь этнокультуральными различиями этносов, населяющих Российскую Федерацию.

Степень выраженности суицидального риска (вероятность осуществления суицидальных действий) можно определить путем сопоставления суицидогенных и антисуицидальных факторов личности, а также степенью влияния личностно-ситуационных (характер и значимость суицидогенного конфликта) и средовых (социально-демографических) факторов. И здесь, по нашему мнению, можно предположить, что в данном сопоставлении определяющим, «перевешивающим со знаком минус» компонентом

может выступить фактор старения этноса. Данный фактор существует объективно и характеризуется определенными изменениями во всех сферах жизнедеятельности популяции и индивидуума. В науке применение данному фактору нашел Лев Николаевич Гумилев: по его предположению старение этноса сопровождается изменением в сторону уменьшения уровня пассионарной энергии данного конкретного этноса. Л.Н. Гумилев в труде «Этногенез и биосфера Земли» в главе 8 говорит «Без пассионарности люди менее приспособлены к жизни на Земле, чем животные. Те в стабильных и благоприятных условиях не вымирают.... На этом уровне пассионарности (низком, от автора) кончаются этногенезы». Согласно теории этногенеза Л.Н. Гумилева, уровень пассионарной энергии, присущий определенной фазе этногенеза, определяет этнический характер (менталитет) конкретного этноса. По определению Ю.В. Чернявской, «этнический (национальный) характер (менталитет) есть особый психический склад народа, возникающий на основе всего его социокультурного опыта, всей совокупности традиций, идей, ценностей, стереотипов, идеалов, интересов, распространенных в данной этнической общности, оказывающих воздействие на ее представителей и «вылепливающих» ее образ как в сознании самой этой общности, так и в представлении других. Это целостная система черт, особенностей восприятия, мышления и поведения, которые могут встречаться и у других народов, но именно в таком выражении и соотношении отличаются именно этот этнос» [14]. Этнический характер этноса определяет этнические ценности этноса и этнокультурные доминанты психики, императивно обуславливающие тот или иной этнический стереотип поведения, ценностные ориентиры, в частности, отношение к смерти, что в свою очередь влияет на возможность совершения суицида. Этносы, в среде которых наблюдается максимальный уровень суицида, к примеру, циркумполярные, арктические монголоиды (в т.ч. эвенки) рядом авторитетных исследователей-суицидологов рассматриваются как реликтовые этносы [1, 11], что по определению Л.Н. Гумилева означает находящиеся в фазе биоценоза с окружающей средой. Уровень пассионарной энергии данных этносов низок, что не позволяет им приспособиться к непрерывно изменяющимся условиям развивающегося мира, и в конечном итоге проблемы дезадаптации выступают определяющим суицидогенным фактором.

Осмелимся предположить, что бурят-монгольский этнос как неотъемлемая часть *Рак Mongolica*, как и остальные монгольские племена, переживший пассионарный подъем и сохранивший память об этом в письменных и устных эпосах и преданиях, ныне переживает фазу обскурации (старения) с соответствующим стереотипом поведения и соответствующими фатальными последствиями. Таким образом, **целью** начального этапа нашей работы являлось определение среди молодежи разных этносов людей с повышенным риском развития суицида и определение социальных и культурных ценностей, обуславливающих этнотипическое поведение личности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились среди студентов-первокурсников медицинского факультета БГУ. Перед началом исследования студентам была разъяснена цель исследования, предполагаемые результаты, методика исследования, возможность опубликования результатов с сохранением анонимности участников исследования, последующий алгоритм действий при положительном результате. Все студенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследовании принял участие 121 человек, средний возраст респондентов – 17,5 лет. Этнический состав представлен бурятами – 85 человек (70 %), славянами – 29 (24 %), тувинцами – 5 (4 %).

Для определения степени суицидального риска применялись следующие **методики**: Кучер А.А., Костюкевич В.П. «Выявление суицидального риска у детей»; методика в модификации Разуваевой Т.Н. «Выявление суицидального риска у детей; опросник суицидального риска». Для определения социальных и культурных ценностей, обуславливающих этнотипическое поведение личности, использована методика Ш. Шварца. В нашем случае ценность методики Шварца подтверждается исследованием Я.С. Сунцовой, проведенном среди удмуртов и показавшем рассогласование ценностей среди студентов-удмуртов на фоне высокой смертности от суицида молодых удмуртов, достигающей поистине эпидемических масштабов, что, к сожалению, присуще и молодежи Бурятии [12].

В настоящее время получены **результаты** исследования студентов медицинского факультета. Из 121 человека, по итогам теста 1, повышенный риск суицида определяется у 35 человек (42 %). По итогам теста 2 повышенный риск суицида отмечен у 41 человека (49 %). Результаты теста 3 в настоящее время анализируются. В группу потенциальных суицидентов вошли люди с наличием повышенного риска суицида по итогам теста 1 и 2, всего 42 человека (34%). Среди бурят число потенциальных суицидентов достоверно не отличается от таковой у славян и тувинцев.

В **заключение** можно сделать вывод о том, что в данной выборке установлено большое количество лиц с повышенным риском развития суицида, а также о том, что принадлежность к разным этническим группам не оказывает значимого влияния на количество лиц с повышенным риском развития суицида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галактионов О.К., Шорин В.В. Транскультуральная психиатрия. – Владивосток: Время, ЛТД, 2009. – 416 с.
2. Говорин Н.В., Сахаров А.В., Ступина О.П. Алкогольный фактор в суицидогенезе в Забайкалья // Забайкальский медицинский вестник. – 2007. – Т. 1. – С. 12–17.
3. Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Социальные и клинические проблемы суицидологи в системе мер по снижению преждевременной смертности и увеличе-

нию продолжительности жизни населения // Вестник РАМН. – 2006. – № 8. – С. 18–22.

4. Дмитриева Т.Б. После ночи всегда наступает день // Медицинский вестник. – 2009. – № 3–4. – С. 4.

5. Лубсанова С.В., Югов К.Д. Оценка динамики завершенных суицидов в Республике Бурятия за 2005–2007 гг. (по материалам бюро СМЭ РБ) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – № 2. – С. 196–198.

6. Положий Б.С. Суицидальная ситуация в Сибирском федеральном округе и пути ее улучшения // Матер. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы суицидологии: проблемы и пути их решения в Республике Бурятия» (Улан-Удэ, 2010). – С. 8–12.

7. Положий Б.С. Реформирование системы суицидологической помощи – необходимое условие совершенствования охраны общественного здоровья // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 6. – С. 11–17.

8. Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах по субъектам Российской Федерации // Статистический бюллетень федеральной службы государственной статистики «Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах» в 2010 году (по итогам выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств). – М., 2011.

9. Постановление Правительства Республики Бурятия от 30 сентября 2011 г. № 507 «О Программе Республики Бурятия по оказанию содействия добровольному переселению в Российскую Федерацию соотечественников, проживающих за рубежом, на 2011–2012 годы» // Общественно-политическая газета «Бурятия – официальный вестник» (6 окт. 2011 г.). – 2011. – №11 (1095). – С. 9.

10. Постановление Совета Народного Хурала РБ «О ходе реализации Закона Республики Бурятия от 23.12.1992 г. № 283-ХП «О государственной молодежной политике в Республике Бурятия» // Общественно-политическая газета «Бурятия» (1 марта 2013 г.). – 2013. – № 23 (4728). – С. 29.

11. Семке В.Я., Бохан Н.А., Галактионов О.К. Очерки этнопсихологии и этнопсихотерапии. – Томск: Изд-во ТГУ, 1999. – 158 с.

12. Сунцова Я.С. Социальные и культурные ценности как факторы этнотипического поведения личности // Вестник Удмуртского университета. – 2007. – № 9. – С. 111–124.

13. Урбанова И.С. Философский подход к анализу причин роста суицида в Бурятии: Буддизм и факторы суицидального риска // Матер. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы суицидологии: проблемы и пути их решения в Республике Бурятия» (Улан-Удэ, 2010). – 2010. – С. 22–28.

14. Чернявская Ю.В. Народная культура и национальные традиции [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.gumer.info/bibliotek_Buks/Culture/Chern/index.php. – С. 24, 39.

15. National Human Development Report, Russian Federation. – 2010. – P. 138–139.

Сведения об авторах

Цыремпиллов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры анатомии и физиологии, заместитель декана медицинского факультета по воспитательной работе ФБГОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24а; e-mail: tsyrempilov@yandex.ru)

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 616.12-008.331.1-036

Е.Л. Давыдов¹, Р.А. Яскевич^{1,2}, И.И. Барон¹, В.В. Кусаев¹, О.В. Нор¹, Л.А. Филимонова¹

КОНФЛИКТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ПАЦИЕНТАМИ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕДИЦИНСКИМИ РАБОТНИКАМИ

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)² ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН (Красноярск)

Конфликтные ситуации в сфере медицинского обслуживания приводят к экономическим потерям, вызывают кадровые и моральные издержки, что ведет к удорожанию и снижению качества медицинской помощи. С помощью специально разработанного оригинального опросника проведен социологический мониторинг 211 больных артериальной гипертензией пожилого, 107 пациентов старческого и 108 пациентов трудоспособного (среднего) возраста. 57,1–68,8 % пациентов всех возрастных и гендерных групп никогда не конфликтовали с медицинскими работниками при лечении артериальной гипертензии. Основными причинами возникновения конфликта между врачами и пациентами являются: отсутствие возможности попасть на прием к другому врачу (узкому специалисту), нежелание назначать лечащим врачом ряд необходимых диагностических и/или лечебных процедур. Уровнем обращения, куда пациенты направляли свои жалобы, была в основном, администрация ЛПУ. Пациенты старших возрастных групп в большинстве были удовлетворены ответом на свои жалобы. Тревожной тенденцией является тот факт, что 10,0–28,6 % пациентов не получили никакого ответа на свои жалобы. Необходимо создание системы мер по рассмотрению жалоб пациентов непосредственно в клинике специально уполномоченными специалистами (омбудсменами).

Ключевые слова: пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, конфликтология

CONFLICT STUDY ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PATIENTS OF THE SENIOR AGE GROUPS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND MEDICAL WORKERS

E.L. Davydov¹, R.A. Yaskevitch^{1,2}, I.I. Baron¹, V.V. Kusaev¹, O.V. Nor¹, L.A. Filimonova¹¹ Krasnoyarsk State Medical University named after. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk² Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

Conflict situations in the sphere of medical services lead to economic losses, cause human and moral costs that leads to higher prices and lower quality of care. A sociological monitoring of patients with arterial hypertension (211 of elderly, 107 of senile and 108 patients of working (middle) age) was realized with use of specially developed original questionnaire. 57,1–68,8 % patients of all ages and gender groups have never been in conflict with health care workers at the treatment of arterial hypertension. The main causes of the conflict between doctors and patients are being able to get on to another doctor reluctance to appoint a physician number of necessary diagnostic and therapeutic procedures. The level of medical management where patients complained was mainly the administration of medical institutions. Patients of older age groups in most were satisfied with the response to their complaints. The alarming trend is the fact that 10,0–28,6 % of patients received no response to their complaints. It's necessary to develop a system of measures to review complaints of the patients in clinic by specially authorized specialists (ombudsmen).

Key words: elderly and senile age, arterial hypertension, conflict study

Актуальность всестороннего изучения ситуаций противостояния пациента и медицинского персонала при возникновении претензий к качеству медицинской помощи в последнее десятилетие не требует доказательств. Зарубежные медицинские специалисты давно убедились в том, что цена жалобы, рассмотрение которой выходит за пределы клиники, начинает неуклонно увеличиваться, обрастая судебными, экспертными и другими издержками [3]. К примеру, в США затраты на трехлетнее разбирательство по жалобе достигают 13 тыс. долларов США и выше. Однако рост числа конфликтных ситуаций с больными диктует настоятельную необходимость системного изучения этой проблемы [1].

Предупреждение и досудебное разрешение конфликта важно еще и потому, что судебное решение не является абсолютно объективным, содержит элемент субъективизма, обусловленный различными и не всегда очевидными факторами [2]. Например, в США в 1980-е гг. по решениям судов медики стали выплачивать компенсации за нанесение эмоционального ущерба без видимых физических последствий, что ранее компенсации не требовало. По неясным причинам пациенты стали чаще выигрывать процессы: по данным Американского общества акушеров и гинекологов, в 1985 г. врачи-ответчики выигрывали 81 % исков, а в 1987 г. этот показатель уменьшился до 68 %. Аналогичные тенденции прослеживаются в оценке

ответственности медиков в Великобритании. Кроме экономических потерь, возникающих при конфликтах в сфере медицинского обслуживания, нельзя игнорировать кадровые и моральные издержки, которые несут обе стороны. В конечном итоге это ведет к удорожанию и снижению качества медицинской помощи. В Великобритании осознание последствий судебных споров привело к созданию системы мер по рассмотрению жалоб пациентов непосредственно в клинике специально уполномоченными правозащитниками (омбудсменами) [5]. В России с усилением правовой составляющей в отношениях врача и пациента актуальным становится предупреждение конфликтов в системе медицинского обслуживания населения.

Цель исследования: изучить причины возникновения конфликтных ситуаций при оказании помощи пациентам старших возрастных групп, страдающим артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 426 пациентов в возрасте 45–89 лет, имеющие систоло-диастолическую (СДАГ) или изолированную систолическую артериальную гипертензию (ИСАГ). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО КрасГМУ (протокол № 39 от 20.03.2012 г.), всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В первую группу вошли 211 лиц пожилого возраста (60–74 года – по классификации ВОЗ (1963), из них 76 мужчин (средний возраст – 67,08; 95% доверительный интервал (ДИ) (66,07–69,09)) и 135 женщин (средний возраст – 67,39; ДИ (66,66–68,11)). Вторая группа состояла из 107 пациентов старческого возраста (75 лет и старше) – 46 мужчин (средний возраст – 81,35; ДИ (80,20–80,50)) и 61 женщина (средний возраст – 79,49; ДИ (78,53–80,46)). Группу сравнения составили 108 больных (45–59 лет) – 44 мужчины (средний возраст – 53,70; ДИ (52,54–53,87)) и 61 женщина (средний возраст – 53,57; ДИ (53,02–54,52)). Для проведения исследования был разработан оригинальный опросник, включающий в том числе блок вопросов по конфликтологии (в этот «кейс» была включена часть вопросов, представленных А.В. Решетниковым [4]).

Для статистической обработки данных использовали программу SPSS v. 19 (США). Описательные статистики представлены абсолютными и относительными значениями, средними величинами и (95%) доверительными интервалами (ДИ). При определении значимости различий между количественными и ранговыми учетными признаками, при множественных сравнениях использовали критерий Краскела – Уоллиса, при попарном сравнении – критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Проверка нормальности распределения количественных переменных осуществлялась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценивая возникновение конфликтных ситуаций у пациентов с АГ с медицинскими работниками, мож-

но сделать вывод о том, что большинство пациентов всех возрастных и гендерных групп (57,1–68,8 %) никогда не конфликтовали с медицинскими работниками при лечении АГ, у 31,3–40,5 % респондентов были отмечены периодические (единичные либо несколько раз за время лечения по поводу АГ) конфликты с медицинскими работниками, и только 0,7–4,4 % указали на то, что конфликтуют «на постоянной основе» с медицинскими работниками (женщины группы сравнения и мужчины пожилого возраста не указали данный вариант ответа).

Пациенты с АГ, имевшие конфликтные ситуации, могли указать одновременно несколько категорий медицинских работников, с которыми у них происходили конфликты (табл. 1). Большинство пациентов конфликтовало с работниками регистратуры (30,0–53,1 %), при этом наиболее вовлеченными в конфликт с данными работниками оказались женщины старческого возраста (51,9 %) и группы сравнения (52,2 %), а также мужчины пожилого возраста (53,1 %), в то же время только 30,0 % мужчин старческого и 40,0 % пожилого возрастов конфликтовали с данной категорией работников ЛПУ. 18,5–40,0 % из тех, кто конфликтовал с работниками ЛПУ указали своих лечащих врачей, наиболее конфликтными с данной категорией сотрудников ЛПУ оказались мужчины старческого возраста (40,0 %), чья «конфликтность» с врачами сопоставима с работниками регистратуры (табл. 1).

Отмечено, что меньше пациенты с АГ конфликтуют с сотрудниками администрации ЛПУ (5,0–17,2 %), медицинскими сестрами (4,3–30,0 %) (мужчины старческого возраста не указали данный вариант ответа), при этом достоверно чаще с медицинскими сестрами конфликтуют мужчины группы сравнения (30,0 %), нежели женщины данной группы (4,3 %; $p = 0,023$) и мужчины старческого возраста (0 %; $p = 0,008$), также достоверно чаще женщины старческого возраста (22,2 %) конфликтуют с мужчинами своей группы ($p = 0,024$). Низок удельный вес пациентов с АГ, отметивших наличие конфликтных ситуаций с санитарками ЛПУ – 5,0–11,1 % (женщины группы сравнения и мужчины пожилого возраста не указали данный вариант ответа) (табл. 1).

При оценке основных причин возникновения конфликта пациенты могли указать одновременно несколько проблем, приведших к конфликтной ситуации (табл. 2). Основной причиной, по мнению пациентов, является отсутствие возможности попасть на прием к другому врачу (чаще всего был указан врач-кардиолог, а также невропатолог, окулист, врачи, проводящие функциональные исследования (УЗИ, Эхо-КГ, СМАД, Холтеровское мониторирование)) – 31,6–81,8 %, при этом у мужчин группы сравнения данная проблема являлась причиной конфликта достоверно реже (31,6 %), чем у мужчин пожилого возраста (67,7 %; $p = 0,033$) и женщин своей возрастной группы (81,8 %; $p = 0,001$) и с тенденцией к достоверности, чем у мужчин старческого возраста (63,2 %; $p = 0,051$).

Другими частыми причинами возникновения конфликтных ситуаций является нежелание назначать ряд необходимых, на взгляд пациентов с АГ, диагностических и/или лечебных процедур (27,3–

Таблица 1

Категории медицинских работников, с которыми происходили конфликты (n (%))

Категория медицинских работников	П (n = 96)		С (n = 47)		Ср. (n = 43)	
	М (n = 32)	Ж (n = 64)	М (n = 20)	Ж (n = 27)	М (n = 20)	Ж (n = 23)
Представители администрации	5 (15,6 %) $p_{1,2} = 0,952$ $p = 0,846$	11 (17,2 %) $p_{1,2} = 0,463$	3 (15,0 %) $p_{2,3} = 0,292$ $p = 0,633$	3 (11,1 %) $p_{2,3} = 0,834$	1 (5,0 %) $p_{1,3} = 0,243$ $p = 0,365$	3 (13,0 %) $p_{1,3} = 0,643$
Врачи	6 (18,8 %) $p_{1,2} = 0,093$ $p = 0,600$	15 (23,4 %) $p_{1,2} = 0,605$	8 (40,0 %) $p_{2,3} = 0,311$ $p = 0,104$	5 (18,5 %) $p_{2,3} = 0,520$	5 (25,0 %) $p_{1,3} = 0,591$ $p = 0,935$	6 (26,1 %) $p_{1,3} = 0,799$
Медицинские сестры	4 (12,5 %) $p_{1,2} = 0,100$ $p = 0,637$	6 (4,4 %) $p_{1,2} = 0,098$	0 (0 %) $p_{2,3} = 0,008^*$ $p = 0,024^*$	6 (22,2 %) $p_{2,3} = 0,069$	6 (30,0 %) $p_{1,3} = 0,119$ $p = 0,023^*$	1 (4,3 %) $p_{1,3} = 0,447$
Санитарки	0 (0 %) $p_{1,2} = 0,202$ $p = 0,104$	5 (7,8 %) $p_{1,2} = 0,612$	1 (5,0 %) $p_{2,3} = 0,548$ $p = 0,458$	3 (11,1 %) $p_{2,3} = 0,099$	2 (10,0 %) $p_{1,3} = 0,068$ $p = 0,120$	0 (0 %) $p_{1,3} = 0,167$
Работники регистратуры	17 (53,1 %) $p_{1,2} = 0,357$ $p = 0,386$	28 (43,8 %) $p_{1,2} = 0,479$	8 (40,0 %) $p_{2,3} = 0,507$ $p = 0,421$	14 (51,9 %) $p_{2,3} = 0,982$	6 (30,0 %) $p_{1,3} = 0,102$ $p = 0,142$	12 (52,2 %) $p_{1,3} = 0,487$
Все категории в равной степени	5 (15,6 %) $p_{1,2} = 0,952$ $p = 0,579$	13 (20,3 %) $p_{1,2} = 0,838$	3 (15,0 %) $p_{2,3} = 0,677$ $p = 0,534$	6 (22,2 %) $p_{2,3} = 0,509$	4 (20,0 %) $p_{1,3} = 0,685$ $p = 0,434$	7 (30,4 %) $p_{1,3} = 0,322$

Примечание (здесь и далее): n – количество единиц наблюдения; П – пожилой возраст; С – старческий возраст; Ср. – группа сравнения; М – мужчины; Ж – женщины; $p_{1,2}$, $p_{2,3}$, $p_{1,3}$ – уровень значимости отличий между группами у лиц одного пола; p – уровень значимости отличий внутри группы по полу; * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Основные причины возникновения конфликта (n (%))

Причина возникновения конфликта	П (n = 94)		С (n = 45)		Ср. (n = 41)	
	М (n = 32)	Ж (n = 62)	М (n = 19)	Ж (n = 26)	М (n = 19)	Ж (n = 22)
Отсутствие возможности попасть на прием к другому врачу	20 (62,5 %) $p_{1,2} = 0,963$ $p = 0,611$	42 (67,7 %) $p_{1,2} = 0,575$	12 (63,2 %) $p_{2,3} = 0,051$ $p = 0,912$	16 (61,5 %) $p_{2,3} = 0,124$	6 (31,6 %) $p_{1,3} = 0,033^*$ $p = 0,001^*$	18 (81,8 %) $p_{1,3} = 0,209$
Нарушение медицинской этики	3 (9,4 %) $p_{1,2} = 0,894$ $p = 0,775$	7 (11,3 %) $p_{1,2} = 0,973$	2 (10,5 %) $p_{2,3} = 0,209$ $p = 0,015$	3 (11,5 %) $p_{2,3} = 0,516$	5 (26,3 %) $p_{1,3} = 0,108$ $p = 0,530$	4 (18,2 %) $p_{1,3} = 0,410$
Принятие врачом решений без согласия больного	2 (6,3 %) $p_{1,2} = 0,266$ $p = 0,573$	6 (9,7 %) $p_{1,2} = 0,768$	0 (0 %) $p_{2,3} = 0,146$ $p = 0,216$	2 (7,7 %) $p_{2,3} = 0,861$	2 (10,5 %) $p_{1,3} = 0,583$ $p = 0,877$	2 (9,1 %) $p_{1,3} = 0,936$
Попытка извлечения врачом личной материальной выгоды	1 (3,1 %) $p_{1,2} = 0,436$ $p = 0,353$	5 (8,1 %) $p_{1,2} = 0,474$	0 (0 %) $p_{2,3} = 0,146$ $p = 0,387$	1 (3,8 %) $p_{2,3} = 0,454$	2 (10,5 %) $p_{1,3} = 0,277$ $p = 0,877$	2 (9,1 %) $p_{1,3} = 0,881$
Нежелание назначать ряд диагностических и/или лечебных процедур	6 (18,8 %) $p_{1,2} = 0,525$ $p = 0,125$	21 (33,9 %) $p_{1,2} = 0,681$	5 (26,3 %) $p_{2,3} = 0,426$ $p = 0,393$	10 (38,5 %) $p_{2,3} = 0,413$	3 (15,8 %) $p_{1,3} = 0,789$ $p = 0,376$	6 (27,3 %) $p_{1,3} = 0,569$
Отказ сообщать информацию о состоянии здоровья, заболевании или методах лечения	3 (9,4 %) $p_{1,2} = 0,492$ $p = 0,609$	4 (6,5 %) $p_{1,2} = 0,630$	3 (15,8 %) $p_{2,3} = 0,631$ $p = 0,164$	1 (3,8 %) $p_{2,3} = 0,221$	2 (10,5 %) $p_{1,3} = 0,894$ $p = 0,620$	3 (13,6 %) $p_{1,3} = 0,295$
Ошибка медицинских работников	1 (3,1 %) $p_{1,2} = 0,277$ $p = 0,630$	1 (1,6 %) $p_{1,2} = 0,521$	2 (10,5 %) $p_{2,3} = 0,209$ $p = 0,375$	1 (3,8 %) $p_{2,3} = 0,221$	5 (26,3 %) $p_{1,3} = 0,013^*$ $p = 0,307$	3 (13,6 %) $p_{1,3} = 0,023^*$
Другое	1 (3,1 %) $p_{1,2} = 0,277$ $p = 0,496$	4 (6,5 %) $p_{1,2} = 0,184$	2 (10,5 %) $p_{2,3} = 0,631$ $p = 0,636$	4 (15,4 %) $p_{2,3} = 0,221$	3 (15,8 %) $p_{1,3} = 0,104$ $p = 0,226$	1 (4,5 %) $p_{1,3} = 0,748$

38,5 %), а также нарушения, по мнению пациентов, медицинской этики (9,4–26,3 %). По мнению пациентов группы сравнения, весьма часто причинами возникновения конфликта они считают те или иные ошибки медицинских работников (26,3 % и 13,6 % соответственно), что достоверно чаще, чем у пациентов пожилого возраста (3,1 %, $p = 0,013$ и 1,6 %, $p = 0,023$), у пациентов старческого возраста эта причина была источником конфликтов в 10,5 % и 3,8 % случаев соответственно (табл. 2).

Подавляющее большинство пациентов (83,9–91,9 %) никогда не обращались с письменными или устными претензиями к работе лечащего врача или лечебно-профилактического учреждения, только

8,1–16,1 % пациентов при лечении АГ обращались с жалобами в различные учреждения.

При указании основных причин обращения с жалобой пациенты могли указать одновременно несколько причин, приведших к этому. Большинство пациентов с АГ отметили основной причиной, побудившей обратиться с жалобой – плохую организацию приема пациентов (21,4–60,0 %), а также отказ в оказании медицинской помощи (9,1–33,3 %) и проблемы с льготным лекарственным обеспечением (14,3–36,4 %).

Реже пациенты обращались с жалобами по следующим причинам: оплата медицинской услуги, которая должна быть бесплатной (9,1–25,0 %) (мужчины группы сравнения не указали данный

вариант ответа); плохое качество медицинской помощи (9,1–25,0 %) (женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа); плохое отношение со стороны медицинского персонала (10,0–27,3 %) (мужчины группы сравнения не указали данный вариант ответа); недостаточный уровень обследования (3,6–14,3 %) (женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа)

Как отметили пациенты, которые обращались с жалобой на медицинских работников основным местом, куда они жаловались, была администрация данного ЛПУ (33,3–100,0 %).

При этом все женщины старческого возраста (100,0 %) обращались с жалобами именно в эту структуру, что достоверно чаще, чем мужчины своего возраста (33,3 %; $p = 0,010$). Значительно реже пациенты обращались в краевое министерство или городское управление здравоохранения (8,0–33,0 %) (женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа), в страховую медицинскую компанию (9,1–22,2 %) (женщины старческого возраста и мужчины группы сравнения не указали данный вариант ответа), в другие организации (администрацию края, Государственную думу, краевое Законодательное собрание, в Роспотребнадзор) – 8,0–25,0 % (мужчины пожилого возраста, женщины старческого возраста и группы сравнения не указали данный вариант ответа).

Мнение пациентов о результате удовлетворенности ответом на жалобу разделились: так, большинство мужчин пожилого возраста (50,0 %), пациенты старческого возраста (44,4 % и 71,4 % соответственно) и женщины группы сравнения (63,6 %) полностью удовлетворены результатом ответа на свою жалобу, мнение женщин пожилого возраста разделилось между теми, кто удовлетворен и не удовлетворен ответом на жалобу (по 37,0 % соответственно). Большинство мужчин группы сравнения (83,3 %) не удовлетворены результатом ответа на свою жалобу, что достоверно чаще, чем мужчины пожилого возраста (30,0 %; $p = 0,039$) и женщины своей возрастной группы (18,2 %; $p = 0,009$) и с тенденцией к достоверности, по сравнению с мужчинами старческого возраста (33,3 %; $p = 0,057$) (женщины старческого возраста не указали данный вариант ответа). 10,0–28,6% пациентов не

получили никакого ответа на свою жалобу (мужчины группы сравнения не указали данный вариант ответа).

Таким образом, большинство пациентов никогда не конфликтовали с медицинскими работниками при лечении АГ.

У тех пациентов, у которых возникали конфликтные ситуации, основная часть их часть была с работниками регистратуры, а также со своим лечащим врачом.

Основными причинами возникновения конфликта между врачами и пациентами являются: отсутствие возможности попасть на прием к другому врачу (узкому специалисту), нежелание назначать лечащим врачом ряд необходимых диагностических и/или лечебных процедур.

Подавляющее большинство пациентов никогда не обращались с письменными или устными претензиями к работе лечащего врача или лечебно-профилактического учреждения, среди тех, кто обращался с жалобой, основными причинами назвали плохую организацию приема пациентов, проблемы с льготным лекарственным обеспечением и отказ в оказании медицинской помощи.

Уровнем обращения, куда пациенты направляли свои жалобы, была в основном администрация ЛПУ. Пациенты старших возрастных групп в большинстве были удовлетворены ответом на свои жалобы. Тревожной тенденцией является тот факт, что 10,0–28,6 % пациентов не получили никакого ответа на свои жалобы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гришина Н.В. Психология конфликта. – СПб.: Питер, 2008. – 544 с.
2. Емельянов С.М. Управление конфликтами в организации. – М.: Авалон, Азбука-классика, 2006. – 256 с.
3. Лефевр В.А., Смолян Г.Л. Алгебра конфликта. – М.: Либроком, 2009. – 72 с.
4. Решетников А.В. Социология медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 256 с.
5. Степанов Е.И. Современная конфликтология. Общие подходы к моделированию, мониторингу и менеджменту социальных конфликтов. – М.: ЛКИ, 2008. – 176 с.

Сведения об авторах

Давыдов Евгений Леонардович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; e-mail: devgenii@bk.ru)

Яскевич Роман Анатольевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения сердечно-сосудистой системы ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Филимонова Людмила Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Барон Ирина Иосифовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Кусаев Виктор Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапии института последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Нор Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней, традиционной медицины с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Филимонова Людмила Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета кандидат медицинских наук, доцент

С.А. Калинина, О.В. Скляренко, В.А. Сороковиков, С.Н. Ларионов

ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ НЕЙРОХИРУРГИИ В ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН – СЛИЯНИЕ НАУКИ И ПРАКТИКИ**ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)**

В статье отражены вехи становления нейрохирургического отделения со дня организации НИИТО в 1946 году до сегодняшнего дня. Рассмотрены вопросы истории становления отделения, научная и практическая парадигма научно-клинического отдела нейрохирургии ФБГУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН. Рассмотрены периоды деятельности НИИТО с позиции клинических и научных достижений. Приведены факты о работе клинических и научных сотрудников, подтверждающих тесную взаимосвязь научных исследований и клинических разработок в различных разделах нейрохирургии. Рассмотрены этапы становления профессионального роста НИИТО в тесной взаимосвязи с периодами развития страны. В статье также указаны основные диссертационные исследования, выполненные сотрудниками НИИТО, показаны их значимость в науке и клинике, а также освещены основные проблемы развития нейрохирургии в настоящее время и определены пути их решения.

Ключевые слова: история, нейрохирургия, клиника

HISTORY OF DEVELOPMENT OF NEUROSURGERY IN SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS – COMBINATION OF SCIENCE AND PRACTICE**S.A. Kalinina, O.V. Sklyarenko, V.A. Sorokovikov, S.N. Larionov****Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk**

The article is devoted to the description of all main milestones of development of neurosurgical ward from the foundation of Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics in 1946 to nowadays. The problems of development of the ward, scientific and practical paradigm of scientific-clinical department of neurosurgery of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS are reviewed in the article. The periods of activity of Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics from the positions of clinical and scientific achievements are observed. The article presents the facts on the work of clinical and scientific officers that prove close connection of scientific researches and clinical developments in different spheres of neurosurgery. The stages of formation of professional growth of Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics in close relation with periods of the development of the country. Also the article presents main dissertation researches performed by the employees of Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics, shows their significance in science and clinical work and also illustrates main problems of development of neurosurgery nowadays and determines ways of their solving.

Key words: history, neurosurgery, clinics

Во время Великой Отечественной войны в тыловых городах страны были созданы многопрофильные госпитали для тяжелораненых воинов Советской Армии. Так, в 1943 году в Иркутске был организован нейрохирургический госпиталь, функционировавший до 1946 года. Чем дальше на Запад уходила война, тем меньше поступало раненых – их начали размещать в больницах и профильных институтах средней полосы России. В связи с этим в 1946 году был издан приказ правительства о реформировании госпиталей и создания институтов восстановительной хирургии и реабилитации для долечивания раненых воинов. Такой институт – «ВОСХИТО» – в 1946 году был организован и в городе Иркутске (директор – Иосиф Лазаревич Шварцберг). В марте 1946 года на базе госпиталя, находившегося в средней школе № 13, был организован Институт восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии (НИИТО)

В институте было организовано 4 отделения, одно из них – нейрохирургии. В первые годы его существования в отделении лечились пациенты с последствиями черепно-мозговой травмы, травмы периферической нервной системы, с повреждением позвоночника и спинного мозга. Первым заведующим

отделением нейрохирургии был кандидат медицинских наук Маценко Петр Александрович. В штате отделения были врачи, прежде работавшие в госпиталях, но не имевшие специальной нейрохирургической подготовки. В связи с этим наиболее сложные операции на центральной и периферической нервной системе производил врач-нейрохирург В.Н. Лепетнев, работавший во время войны в нейрохирургическом госпитале.

В 1954 году на должность заведующего отделением был приглашен нейрохирург Владимир Анатольевич Гойхман – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Ленинградского нейрохирургического института имени Поленова. Ему принадлежит первенство в применении полимеров органического стекла для пластики черепа, длительное время применявшихся в нейрохирургических клиниках страны.

Постепенно отделение начало пополняться врачами-нейрохирургами, был приглашен на работу Николай Евгеньевич Синадский, руководивший после отъезда доктора В.А. Гойхмана отделением нейрохирургии с 1956 по 1964 гг. С 1953 года в отделении начала работать нейрохирург Лидия Леонидовна Головных, которая в 1964 году стала заведующей и

оставалась на этом посту до ликвидации отделения в 1977 году. В эти же годы Л.Л. Головных руководила Межобластным нейрохирургическим центром, который функционировал на базе НИИТО.

В этот период в отделении лечились пациенты как с травмой центральной и периферической нервной системы, так и ее последствиями, огнестрельными и осколочными ранениями периферических нервов и сплетений, фантомными и каузалгическими болевыми синдромами. Тяжесть клинического состояния этих больных нередко требовала не только оперативного и медикаментозного лечения, но и личного участия врача с целью коррекции психологических расстройств разной степени выраженности.

По мере излечения раненых и их социальной реабилитации в отделение стали все больше госпитализироваться «гражданские» больные. Однако в структуре преобладали пациенты с травмой позвоночника в остром и отдаленном периоде (осложненной и не осложненной повреждением спинного мозга), пострадавшие с острой травмой черепа и головного мозга, и ее последствиями. В отделении также лечились и пациенты с церебральной мышечной дистонией, которым выполнялись различные реконструктивные операции на периферических нервах и мышечно-связочном аппарате.

Комплекс лечебных мероприятий был велик. Оперативные вмешательства на позвоночнике и спинном мозге имели целью устранение сдавления, стабилизацию поврежденного позвоночно-двигательного сегмента. При наличии осложнений в виде пролежней, тазовых нарушений, контрактур конечностей проводились оперативные вмешательства, направленные на устранение контрактур, реконструктивно-пластические операции, аутодермопластика. Коррекция расстройств тазовых функций осуществлялось посредством наложения цистостомы, выработке рефлекса на мочеиспускание и дефекацию. Наряду с оперативными методами, осуществлялось и консервативное лечение, которое включало лечебную физкультуру, массаж, физио- и механотерапию. Все эти мероприятия предвляли протезирование и реабилитацию больных для ходьбы в аппаратах или с помощью костылей. Большинство «спинальных» больных отправлялось для дальнейшей реабилитации на санаторно-курортное лечение (грязевое лечение, солевые ванны, физиотерапию, ЛФК). Кроме этого, все пациенты получали социальную и трудовую реабилитацию.

Лечение заболеваний, травмы черепа, головного мозга и их последствий включало оперативное закрытие дефектов костей черепа, удаление опухолей головного мозга, иссечение оболочечно-мозговых рубцов, операции при гидроцефалии.

При повреждении периферических нервов, плечевого сплетения, посттравматических невром проводилось оперативное лечение, включавшее невролиз и пластику нервов, нейрорафию. Для внедрения в практику сложных и новых методов лечения и диагностики нужны были опытные знающие специалисты.

В 1968 году принят на работу Гелис Виктор Иосифович – бывший аспирант института нейрохирургии

им. А.Л. Поленова. С его приходом в отделение стали больше поступать больные с опухолями головного и спинного мозга, с гидроцефалией и другой органической патологией центральной нервной системы. И все же специфика работы и приоритеты отделения оставались прежние – превалировали больные с травмой и заболеваниями позвоночника и спинного мозга и ее последствиями.

В 1987 году институт переходит в систему Академии медицинских наук и входит в состав ВСФ СО РАМН (решение Совета Министров РСФСР от 10.01.1987 (приказ № 41-Р), Министерства здравоохранения РСФСР от 23.04.1987 и постановление Президиума СО РАМН № 30 от 27.04.1987)

Долгие годы в отделении работали врач-нейрохирург С.А. Калинина, невролог А.А. Недвиженко, а также Е.А. Шендерова, А.С. Коршунов, И.А. Расолова. Врачи и научные сотрудники отделения широко оказывали практическую помощь, выезжая на места для проведения консультаций и операций.

Сотрудники института принимали активное участие в жизни страны, города и области. В начале 1950-х гг. в городе начато строительство ГЭС: сотрудники нейрохирургического отделения осуществляли организацию медицинской помощи при травмах. Особенно остро этот вопрос встал во время перекрытия Ангары. После начала строительства Братской ГЭС институт организует конференции, выездные семинары, оказывает практическую помощь строителям.

С началом строительства Байкало-Амурской магистрали на институт была возложена обязанность оказания методической и практической помощи. В связи с этим сотрудники отделения активно занимались научной работой: выполняли диссертационные исследования, участвовали в конференциях и съездах, в заседаниях Общества неврологов-нейрохирургов и Байкальского общества травматологов-ортопедов.

Отделение являлось научно-методическим центром лечения и реабилитации пациентов с позвоночно-спинальной травмой не только для города и области, но для всей страны. В отделении нейрохирургии впервые в городе начаты микрохирургические операции на периферических нервах, предложено и проводилось лечение травмы головного и спинного мозга с помощью гипотермии, для чего был создан аппарат «Гипотерм». В 1976 году в связи с реструктуризацией института работа отделения прекращена.

Возобновление работы отделения стало возможным в связи с созданием в 1998 году Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (директор – член-корр. Е.Г. Григорьев), в его состав вошли НИИ травматологии и ортопедии и НИИ хирургии (приказ по СО РАМН № 10п от 15.06.1998 «О реформировании академической науки и реструктуризации НИУ СО РАМН» в соответствии с постановлением РАМН от 11.03.1998 (протокол № 5, п. 1) «О реформировании академической науки и реструктуризации НИУ РАМН» и приказом РАМН № 98 от 21.05.1998).

В структуре НЦРВХ СО РАМН в 2000 году создается нейрохирургическое отделение на 40 коек, а в 2001 году образуется научно-клинический отдел нейрохирургии, заведующим которого стал кандидат

медицинских наук, ныне доктор наук, профессор Сорокиных Владимир Алексеевич. Он сформировал коллектив отдела, пригласил на работу молодых перспективных врачей и научных сотрудников. Основные направления научной и практической деятельности отдела связаны с дегенеративно-дистрофической патологией поясничного отдела позвоночника и нестабильностью позвоночно-двигательных сегментов [15, 16, 17, 19]. Наряду с этим выполняются исследования по изучению сколиотических деформаций позвоночного столба [11, 12], хирургическому лечению стенозов поясничного отдела позвоночника [7, 17], изучаются особенности клинических проявлений и лечения рубцово-спаечного эпидурита [7, 8, 13, 15, 19]. Заведующий лабораторией ортопедии д.м.н. Копылов Виталий Сергеевич продолжает свою работу по хирургическому лечению сколиотической деформации позвоночника [10, 11, 12]. Внедрение в клиническую практику новых методов лечения потребовало и более широкого использования современного электрофизиологического мониторинга и биомеханики локомоции [9, 14, 18].

В настоящее время в отделе работают четыре кандидата и три доктора медицинских наук. Почетным консультантом отделения является доктор медицинских наук, профессор Леонид Ставрович Кораиди.

На базе центра осуществляет деятельность кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, проходят обучение ординаторы и аспиранты. Все врачи и научные сотрудники включены в научный план отдела, выполняются кандидатские и докторские диссертации. Как и в начале создания института, ведущей темой отдела является патология позвоночника, спинного мозга и его корешков, только теперь изучение проблемы основывается на современных технологиях, новых методах лечения и обследования больных.

Под руководством заместителя директора ФБГУ «НЦРВХ» СО РАМН по научной работе В.А. Сорокинова выполняется диссертационное исследование П.Г. Грузина, посвященное изменениям биологических жидкостей организма при дегенеративно-дистрофической патологии поясничного отдела позвоночника [6], и А.В. Горбунова, посвященное хирургическому лечению стенозов поясничного отдела позвоночника [16, 17].

Заведующим лабораторией нейрохирургии в 2013 году по конкурсу избран доктор медицинских наук, профессор Ларионов Сергей Николаевич, основные направления научной работы которого связаны с врожденной и приобретенной патологией краниовертебрального перехода [1, 2, 15, 26]. Под его руководством выполняется диссертационное К.Ц. Эрдынеева по теме «Моделирование рубцово-спаечного эпидурита у экспериментальных животных» [25].

Ведущий научный сотрудник отдела д.м.н. В.А. Бывальцев курирует раздел современных микрохирургических технологий в нейрохирургии [3, 4, 5, 6], а также проводит большую работу по обучению микрохирургии ординаторов и аспирантов, осуществляет координационную деятельность по научному

обмену с ведущими зарубежными клиниками. Под его руководством младшие научные сотрудники Е.Г. Белых, Б.Б. Дамдинов проводят исследование на тему «Использование современной микрохирургической техники в нейрохирургии».

Ежегодно врачи и научные сотрудники НКО нейрохирургии принимают участие в международных и отечественных съездах, симпозиумах и конференциях. Не вызывает сомнения, что результаты исследований, проводимых сотрудниками научно-клинического отдела нейрохирургии, окажутся подспорьем в совершенствовании практической помощи больным с патологией нервной системы и, тем самым, будут способствовать улучшению исходов их лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Манохин П.А., Солодун Ю.В. О реактивно-воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменениях в нервной системе при экспериментальной сирингомиелии // Архив патологии. – 1990. – № 12. – С. 46–50.
2. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. О клинических вариантах аномалии Арнольда-Киари у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 6. – С. 73–77.
3. Бывальцев В.А., Сорокинов В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г. и др. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической, микрохирургической и эндоскопически ассистированной дискэктомии в лечении пациентов с грыжами поясничных межпозвоночных дисков // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2010. – № 4. – С. 20–26.
4. Бывальцев В.А., Сорокинов В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г. и др. Результаты сравнительного анализа эффективности эндоскопической дискэктомии и микрохирургической дискэктомии с эндоскопической поддержкой // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 19–25.
5. Бывальцев В.А., Сузуки Й. Комбинированное лечение болезни Моя-Моя с использованием прямого анастомоза и реваскуляризации – опыт 225 операций // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2007. – № 3. – С. 11–15.
6. Грузин П.Г., Сорокинов В.А. Иммунологические параметры ликвора при формировании эпидурального фиброза в поясничном отделе позвоночника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4, Ч. 2. – С. 49–55.
7. Ипполитова Е.Г., Кошкарева З.В., Складенко О.В., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 102–105.
8. Ипполитова Е.Г., Складенко О.В. Использование ЭНМГ-показателей для выбора тактики лечения больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 20–22.
9. Китаев Н.Н., Негреева М.Б., Шендеров В.А. Идентификационные возможности биомеханической экспертизы в криминалистике // Вестник криминалистики. – 2007. – № 2. – С. 61–64.

10. Копылов В.С., Потапов В.Э., Жигайлов Е.А. Морфо-функциональные изменения позвоночного канала у больных с тяжелыми формами сколиотической болезни // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 130–132.

11. Копылов В.С., Потапов В.Э., Горбунов А.В., Сорокочиков В.А. Структурные изменения позвоночника при выраженных формах сколиоза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №4, Ч. 1. – С. 99–102.

12. Копылов В.С., Сорокочиков В.А., Потапов В.Э., Горбунов А.В. и др. Денситометрия при выраженных формах сколиотической деформации позвоночника // Медицинская визуализация. – 2008. – № 5. – С. 117–119

13. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Сорокочиков В.А., Кошкарева З.В. и др. Цитокиновый профиль у больных с рубцово-спаечными эпидуритами // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). – 2009. – Т. XXLI, № 2. – С. 29–33.

14. Негреева М.Б., Шендеров В.А. Объективизация оценки статической опороспособности нижних конечностей у больных двусторонним коксартрозом при эндопротезировании // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2. – С. 130–133

15. Складенко О.В., Сорокочиков В.А. Рубцово-спаечный эпидурит в поясничном отделе позвоночника

(клиника и лечение) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 162–163.

16. Сорокочиков В.А., Негреева М.Б., Горбунов А.В. Биомеханические особенности стояния и ходьбы у пациентов с патологией поясничного отдела позвоночника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – № 5. – С. 172–177.

17. Сорокочиков В.А., Горбунов А.В., Кошкарева З.В., Брюханов В.Г. и др. Классификации стенозов позвоночного канала в поясничном отделе позвоночника (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 243–247.

18. Шендеров В.А., Негреева М.Б., Кошкарева З.В. Основные направления исследований лаборатории клинической биомеханики ИТО ВСНЦ СО РАМН // Травматология и ортопедия России. – 1995. – № 4. – С. 40–41.

19. Эрдынеев К.Ц., Сорокочиков В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1. – С. 243–246.

20. Blagodatsky M.D., Larionov S.N., Manohin P.A., Shanturov V.A. et al. Surgical treatment of «hindbrain related syringomyelia: new data for pathogenesis» // Acta Neurochirurgica. – 1993. – Vol. 124, № 2–4. – P. 82.

Сведения об авторах

Калинина Софья Александровна – кандидат медицинских наук, директор музея истории ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1)

Складенко Оксана Васильевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрохирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-46)

Сорокочиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нейрохирургии научно-клинического отдела нейрохирургии и ортопедии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

В.В. Кожевников, Е.Ю. Лудупова, Б.Д. Цыбикдоржиев, М.Б. Дагбаев

**ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ТОРАКАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ИМ. Н.А. СЕМАШКО***Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко (Улан-Удэ)*

В статье показана история развития торакальной хирургии на примере торакального отделения Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко Республики Бурятия. Дается краткая характеристика как сотрудникам, начинавшим работу в хирургическом торакальном отделении, так и сотрудникам, работающим в данном отделении в настоящее время.

Ключевые слова: организация, торакальная хирургия

**HISTORY AND THE PRESENT OF SURGICAL THORACIC DEPARTMENT
OF REPUBLIC CLINICAL HOSPITAL NAMED AFTER N.A. SEMASHKO**

V.V. Kozhevnikov, E.Yu. Ludupova, B.D. Tsybikdorzhiev, M.B. Dagbaev

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

The article presents history of development of thoracic surgery on the example of the surgical thoracic department of Republic Clinical Hospital named after N.A. Semashko. Brief characteristics of both employees who started working in surgical thoracic department and those who work in this department now.

Key words: organization, thoracic surgery

История развития торакальной хирургии началась в 60-е годы XX столетия. В 1963 г. на базе Республиканской больницы им. Н.А. Семашко было открыто туберкулезно-торакальное отделение на 85 коек. Оно размещалось во вновь отстроенном корпусе, который после реконструкции был назван хирургическим корпусом № 4 (сердечно-сосудистое отделение).

Возглавил это отделение врач высшей категории, заслуженный врач РФ Балдынов Владимир Васильевич. В.В. Балдынов (1931–2011) закончил лечебный факультет Иркутского государственного медицинского института в 1953 г. с красным дипломом. По окончании института он прошел в течение 3 лет обучение в клинической ординатуре, которую закончил в 1956 г. После завершения обучения Владимир Васильевич был направлен хирургом в Гусиноозерскую больницу, где началась его деятельность в качестве врача-хирурга. По этой стезе он пройдет еще целых полвека. В 1958 г. он становится главным врачом Гусиноозерской больницы.

В 1961 г. Владимира Васильевича перевели в Республиканскую больницу заведующим хирургическим отделением, а в 1963 г. он становится первым заведующим легочно-хирургическим отделением. Владимир Васильевич полностью посвятил более 40 лет своей жизни этому сложному и интересному разделу хирургии.

В январе 1964 г. Владимира Васильевича приказом МЗ СССР направляют в Алжирскую народную республику для оказания практической помощи дружественному народу, где он проработает в течении 1,5 лет.

В январе 1966 г. В.В. Балдынов назначают главным хирургом МЗ Бурятской АССР. Однако одновременно

он остается практикующим легочным хирургом. Он был инициатором создания специализированных хирургических служб в Республике.

Владимир Васильевич в течение 21 работал года главным хирургом, внес большой вклад в развитие хирургии Бурятии. Он уделял огромное внимание подготовке кадров по различным специальностям. Благодаря его усилиям, получила развитие новая служба анестезиологии, которая дала толчок развитию специализированной хирургии.

С 1964 по 1969 гг. отделением заведовал Ищенко Александр Федорович в связи с заграничной командировкой в Алжир В.В. Балдынова.

С 1969 по 1987 гг. заведующим легочно-хирургическим отделением становится Антохонов Борис Хунгеевич (10.03.1925). Б.Х. Антохонов участвовал в Великой Отечественной войне. После войны поступил в Иркутский государственный медицинский институт. В 1953 г. он с отличием закончил лечебный факультет института. С 1953 по 1960 гг. он работал хирургом Закаменской ЦРБ, где приобрел бесценный опыт в области экстренной хирургии. Учитывая незаурядный талант организатора, упорство в достижении поставленных целей, его назначили главным врачом Закаменской ЦРБ. И уже в 1960 г. его пригласили возглавить Республиканскую больницу им. Н.А. Семашко. Кроме организаторской работы, он продолжал оперировать. В 1969 г. после учебы в Ленинграде, получив специализацию по торакальной хирургии, Борис Хунгеевич становится заведующим легочно-хирургическим отделением, где успешно проработал до 1987 г.

С 1987 по 1993 гг. легочно-хирургическое отделение республиканской больницы им. Н.А. Семашко вновь возглавил В.В. Балдынов.

Первые заведующие внесли большой вклад в становление торакальной хирургии. Благодаря их деятельности стал применяться комплексный **подход** к лечению заболеваний органов грудной полости, была внедрена полная диагностика и комплексное лечение таких патологий, как опухоли органов грудной полости и средостения, туберкулез легких, абсцессы и кисты легких, рубцовые стенозы трахеи и бронхов, пластика трахеи и бронхов, трахеобронхиальная дискинезия, бронхиальные свищи и эмпиемы, кисты средостения.

С 1993 по 2002 гг. заведующим легочно-хирургическим отделением был Михаил Бадмаевич Дагбаев. Он закончил лечебный факультет Читинского медицинского института в 1979 г. Работал районным хирургом в Тарбагатайской, а затем в Еравнинской ЦРБ. С 1985 по 1987 гг. Михаил Бадмаевич прошел обучение в клинической ординатуре по специальности «торакальная хирургия» на базе Московского НИИ туберкулеза МЗ РСФСР. После завершения обучения он стал работать хирургом туберкулезно-легочного отделения РКБ им. Н.А. Семашко, которое возглавил в 1993 г.

При его непосредственном участии была внедрена методика дренирования грудного лимфатического протока, методы эфферентной терапии и эндолимфатического введения антибиотиков в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и деструктивных форм туберкулеза легких, плевропластические операции с типичной резекцией сегментов легкого при буллезной эмфиземе легких с частым прогрессирующим спонтанным пневмотораксом, была внедрена технология резекции трахеи при стенозе и ее пластика.

До 2002 г. в отделении проводились операции при туберкулезе легких. В 2002 г. туберкулезно-торакальное отделение было реорганизовано в хирургическое торакальное отделение РКБ им. Н.А. Семашко. А специальное туберкулезно-легочное отделение на 40 коек было открыто в противотуберкулезном диспансере, заведовать которым стал М.Б. Дагбаев.

С 2002 по 2005 гг. заведующим хирургическо-торакальным отделением становится Тимур Федорович Ангапов.

С 2005 г. по настоящее время отделением торакальной хирургии заведует врач высшей категории Баир Доржиевич Цыбикдоржиев.

В разное время в отделении работали такие врачи, как Гомбожапов Базарсада – участник Великой Отечественной войны, заслуженный врач Республики Бурятия; к.м.н. Эрдынеев Борис Намсараевич – участник Великой Отечественной войны; к.м.н. Петушинов Михаил Алзоевич – Министр здравоохранения Бурятской АССР (1963–1965 гг.); к.м.н. Раднаев Аюр Базарович – заслуженный врач Бурятской АССР и Российской Федерации; Бубеев Владимир Дашидондович – заслуженный врач Бурятской АССР, детский торакальный хирург; Андреева Эльза Владимировна – врач-фтизиатр.

В настоящее время все врачи отделения владеют основными видами хирургических методов диагностики и лечения – видеобронхоскопией,

видеоторакоскопией, на высоком уровне выполняют сложнейшие операции при разнообразной патологии органов грудной полости. Отделение оснащено современным медицинским оборудованием и аппаратурой, позволяющими осуществлять диагностику и выполнять весь спектр хирургических вмешательств на органах грудной полости.

С развитием специализированной хирургической помощи, увеличением количества операций и совершенствованием хирургической техники появилась острая необходимость в современных видах обезболивания. Именно в 60-е гг. начала развиваться анестезиология как раздел медицины, которая дала большой толчок в развитии хирургии в целом. Первым анестезиологом в торакальной хирургии был известный врач Дондубон Валентин Будожарович (1963–1977 гг.). В последующие годы врачами-анестезиологами трудились Гармаев Митуп Гармаевич, Раднаева Тамара Ефимовна, Ишигенов Валерий Иванович, анестезистками Этагорова Надежда Бархатовна, Булгацова Евдокия Казановна.

Сейчас в отделении работает высококвалифицированный средний и младший медицинский персонал под чутким руководством старшей медицинской сестры Тарбаевой Марины Цыренмункуевны.

Терпение и милосердие в сочетании с высоким профессионализмом – главное, что характеризует всех без исключения медицинских сестер отделения. В этом основная заслуга старших медицинских сестер, работавших с начала основания отделения. Они уделяли большое внимание подбору и обучению кадров и личным примером определяли стратегию работы каждой медицинской сестры в отдельности. Это Навертюк Елизавета Васильевна, Ринчинова Зинаида Бадмаевна, Верхушина Галина Ивановна, Сынгеева Лариса Дамбиевна, Алексеева Александра Константиновна, Олзоева Нина Будожаровна, Гребенщикова Александра Анатольевна, заслуженный медицинский работник РБ Лукьянова Валентина Ивановна, Красикова Валентина Николаевна, а также старшие медицинские сестры операционного блока Мухина Евдокия Мухановна и заслуженный работник МЗ РБ Аюшеева Алла Ильинична.

Медицинские сестры внимательно относятся к пациентам, считая своим долгом обеспечить полное и своевременное доведение им врачебных назначений, высокое качество проведения диагностических исследований, постоянную заботу о здоровье и комфортные условия пребывания в отделении. Свыше 35 лет проработали в отделении медицинскими сестрами Сластина Любовь Петровна, Неудачина Лидия Николаевна, Карбышева Елизавета Васильевна, Мосунова Зинаида Николаевна, Петухова Александра Борисовна, Алексеева Александра Константиновна, Степанова Агния Санжиевна, Жаркова Фаина Андреевна, Малханова Раиса Георгиевна.

Особое внимание медицинский персонал отделения уделяет тяжело больным и прооперированным пациентам, обеспечивая им индивидуальную помощь и личное сопровождение на диагностические исследования и лечебные процедуры.

За время работы отделения операционными сестрами были Яковлева Наталья Дмитриевна, Аюшеева Алла Ильинична, Ханхалова Татьяна Халбаевна.

Многие годы в отлаженную работу и процветание отделения вносит вклад и младший медицинский персонал в лице Антоновой Анны Ильиничны, Кожевниковой Татьяны Васильевны, Зандановой Варвары Афанасьевны, Дударь Валентины Григорьевны, Ромашовой Анфисы Романовны, Имековой Доры Борисовны, Решетниковой Валентины Спиридоновны, Булатовой Агнии Гыденовны, Жигжитовой Евдокии Гыденовны, Нимаевой Валентины Бадмаевны.

Отделение торакальной хирургии РКБ им. Н.А. Семашко на современном уровне осуществляет решение практически всех задач, стоящих перед торакальной хирургией, как неотложных, так и плановых. Сегодня в отделении трудятся молодые хирурги – Султумов Тумэн Владимирович и Батомункуев Жаргал Кимович.

Торакальная хирургия сегодня – это самые сложные хирургические вмешательства, требующие от хирурга безукоризненных знаний и высокопоставленных, отточенных до автоматизма навыков оперирования на всех органах и структурах грудной полости. При этом сложные манипуляции на сердце и крупных сосудах средостения все чаще становятся неотъемлемой частью любой торакальной операции.

За 50 лет существования торакально-хирургического отделения РКБ им. Н.А. Семашко было выполнено свыше 20000 операций на грудной клетке. Одной из главных задач торакальной хирургии на современном этапе является уменьшение травматичности операций при сохранении и повышении эффективности лечения в целом. Решение этой задачи осуществляется благодаря широкому внедрению малоинвазивной хирургии. Благодаря

малоинвазивным технологиям, разработанным торакальными хирургами (видеоторакоскопия, видеоассистированные операции, медиастиноскопия и пр.), появились качественно новые возможности оперирования на легких, сердце, органах средостения. Расширились диагностические возможности за счет получения образцов тканей для гистологического исследования, ушли в прошлое многочасовые операции, сопровождавшиеся большой кровопотерей и грубыми косметическими дефектами.

Видеоторакоскопия общепризнана «золотым стандартом» в лечении спонтанного пневмоторакса и буллезной эмфиземы. Применяемые в нашем отделении методики лечения данной патологии высокоэффективны и дают наилучшие отдаленные результаты. Оперативная видеоторакоскопия и видеоассистированные операции все чаще вытесняют большие травматичные операции при заболеваниях, лечение которых раньше не представлялось без широкого вскрытия грудной клетки, массивной травматизации тканей и большой кровопотери. Удаление опухолей и кист легких, средостения, грудной стенки, пищевода, диафрагмы, вскрытие перикарда, пластика диафрагмы, удаление плевры и санация плевральной полости при экссудативных плевритах, эмпиеме плевры, хирургическое лечение при проникающих ранениях груди и многие другие операции сегодня могут быть успешно выполнены без торакотомии с минимальной травматизацией тканей и ранним восстановлением после операции.

В полувековой юбилей хотелось бы поздравить всех ветеранов торакальной хирургии Республики Бурятия, вспомнить тех, кто отдал ей всю свою сознательную жизнь, но кого уже нет с нами, а также тех, кто служит этому сложнейшему разделу хирургии сейчас.

Сведения об авторах

Кожевников Валерий Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, министр здравоохранения Республики Бурятия (670001, г. Улан-Удэ, Дом Правительства, 1; тел.: 8 (3012) 21-23-77)

Лудупова Евгения Юрьевна – кандидат медицинских наук, главный врач Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко (670031, г. Улан-Удэ, ул. Павлова, 12; тел.: 8 (3012) 43-76-13)

Цыбикдоржиев Баир Доржиевич – заведующий торакально-хирургическим отделением Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко

Дагбаев Михаил Бадмаевич – заведующий туберкулезно-легочным хирургическим отделением Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера им. Г.Д. Дугаровой

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 616.71-001.5

С.Н. Бочаров ^{1, 2}, М.Л. Лебедь ¹, Л.В. Родионова ¹, М.Г. Кирпиченко ¹, В.В. Гуманенко ²

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПОЛИТРАВМЕ: ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ АДРЕНАЛИНА И ДЕКСАМЕТАЗОНА

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

Целью настоящего исследования было изучение влияния дексаметазона и адреналина на концентрацию в крови субстратов энергетического обмена у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы. 35 животным в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов. На фоне стандартного лечения у кроликов наблюдалось снижение активности метаболизма. Поддержание нормальной активности метаболизма путём назначения адреналина и дексаметазона приводило к более интенсивному использованию энергетических ресурсов организма. Имитация гиперергической реакции стресс-реализующих систем у кроликов приводила к увеличению концентрации в крови глюкозы и уменьшению концентрации триглицеридов. Высокий расход энергетических субстратов обеспечивался более выраженной катаболической реакцией. Результатом гиперкатаболизма стало развитие гипопroteinемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности.

Ключевые слова: кролики, множественная скелетная травма, гликемия, триглицеридемия, белки плазмы крови

ENERGY METABOLISM AT EXPERIMENTAL POLYTRAUMA: CHANGES AT THE PRESCRIPTION OF ADRENALINE AND DEXAMETHASONE

S.N. Bocharov ^{1, 2}, M.L. Lebed ¹, L.V. Rodionova ¹, M.G. Kirpichenko ¹, V.V. Gumanenko ²

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The aim of the research was to study influence of dexamethasone and adrenaline on the concentration of energy metabolism substrates in blood of Chinchilla rabbits under the conditions of multiple skeletal trauma. We performed stabilization of the bones of right forearm and left shin in 35 animals by wire external fixation device with further osteotomy of bones of corresponding segments. We observed the decrease of activity of metabolism in rabbits on the background of standard treatment. Maintenance of normal activity of metabolism by prescription of adrenaline and dexamethasone caused more intensive use of energy resources of an organism. Imitation of hyperergic reaction of stress-realizing systems in rabbits caused the increase of concentration of glucose in blood and the decrease of concentration of triglycerides. High consumption of energy substrates was provided by more expressed catabolic reaction. The result of hypercatabolism was development of hypoproteinemia, hypoalbuminemia and increase of the risk of fluid shift from bloodstream into the tissues with formation of organ insufficiency.

Key words: rabbits, multiple skeletal trauma, glycemia, triglyceridemia, blood plasma albumens

ВВЕДЕНИЕ

Основным способом получения энергии в организме человека является аэробный катаболизм глюкозы [3]. Для некоторых тканей и клеток поддержание нормального уровня глюкозы в крови является особенно важным из-за их неспособности обеспечивать энергетические потребности за счёт окисления жирных кислот (клетки мозга) или же затруднения, вплоть до полной невозможности, аэробного пути распада (эритроциты, клетки сетчатки, мозгового слоя надпочечников и др.) [3]. В патологическом состоянии запасы основного эндогенного депо глюкозы – гликогена – расходуются в зависимости от тяжести состояния от нескольких часов до суток [1]. Поэтому

решающее значение в поддержании уровня глюкозы крови в условиях агрессии получает глюконеогенез с использованием аминокислот, глицерола, лактата и пирувата [1]. Эндогенные жиры вовлекаются в энергетический обмен в виде свободных жирных кислот (через β -окисление) и глицерола (субстрат глюконеогенеза) посредством липолиза, инициированного катехоламинами, глюкокортикоидами, СТГ и АКТГ [1, 5]. В постагрессивных состояниях жиры играют доминирующую роль в энергетическом обмене, обеспечивая от 50 до 90 % всех потребностей организма [1]. Глюкокортикоиды и катехоламины тормозят синтез белка в скелетных мышцах, соединительной и лимфоидной тканях. Развивающаяся вследствие этого гипераминоацидемия способствует превращению

глюкогенных аминокислот в глюкозу [1, 5]. Увеличивающийся в постагрессивных состояниях расход белков за счёт участия в энергетических процессах, гемостазе, иммунных реакциях способствует длительно сохраняющейся гипопроотеинемии [1]. Описанные выше процессы характерны для активной регуляторной адаптации, которая тесно ассоциируется с понятием «стресс» [6].

В эксперименте, воспроизводившем у кроликов породы Шиншилла модель множественной скелетной травмы, мы зарегистрировали снижение показателей, характеризующих активность метаболизма, в ближайший период после травмы [4]. Поэтому в следующей экспериментальной группе в условиях множественной скелетной травмы с целью коррекции посттравматического гипобиоза мы назначали лабораторным животным дексаметазон и адреналин в средней рекомендованной дозировке. Целью настоящего исследования было изучить влияние дексаметазона и адреналина на концентрации в крови субстратов энергетического обмена у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были кролики породы Шиншилла мужского пола в возрасте от 6 до 12 месяцев. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

В двух группах лабораторных животных воспроизводили модель множественной скелетной травмы без клинически значимой кровопотери. 22 животным группы № 1 в условиях общей анестезии производили стабилизацию костей правого предплечья и левой голени спицевым аппаратом внешней фиксации из 2 подсистем с последующей остеотомией костей соответствующих сегментов в средней трети. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезболивание анальгином в дозе 400–500 мг/кг/сутки в течение 5 дней после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50–70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию 5% раствором глюкозы в дозе 50–60 мл/кг/сутки в течение 3 дней после операции. У 13 кроликов группы № 2 воспроизводили модель множественной скелетной травмы аналогично тому, как это делали в группе № 1. Однако в послеоперационном периоде животным группы № 2 помимо стандартного лечения дополнительно парентерально назначали адреналин 2,5–3 мкг/кг/сутки и дексаметазон 4–6 мг/кг/сутки в течение 3 суток после травмы. До операции, а также в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции всем животным производили забор образцов венозной крови для определения концентрации глюкозы, триглицеридов, общего белка и альбумина.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25^й и 75^й перцентилей. Данные группы № 2 на 7-е сутки после травмы не представлены вследствие потери репрезентативности, поскольку к этому времени летальность в группе достигла 92,3 % (погибло 12 животных из 13).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поддержание нормальной, близкой к исходной, активности метаболизма у кроликов группы № 2 в ближайшем периоде после множественной скелетной травмы потребовало значительных усилий регуляторных систем. Равных начальным показателям потребления кислорода в первые сутки после травмы удалось добиться при постоянно более высоком уровне в крови глюкокортикостероидов и периодическом подъёме уровня катехоламинов за счёт экзогенного поступления адреналина и дексаметазона. Увеличение активности стресс-реализующих систем закономерно должно было отразиться на содержании в крови субстратов энергетического обмена. Индуцированная гормональной стресс-реакцией гиперфункция систем жизнеобеспечения требовала мобилизации энергетических ресурсов организма.

Оба препарата, включённых нами в состав послеоперационной терапии для коррекции гипобиоза, способствуют повышению уровня гликемии. Представленная на рисунке 1 сравнительная динамика концентрации глюкозы крови у лабораторных животных в группах № 1 и № 2 подтверждает более высокий послеоперационный уровень гликемии у кроликов группы № 2. При отсутствии исходных межгрупповых отличий показателей гликемии в 1-е и 3-и сутки показатели в группе № 2 достоверно отличались от аналогичных показателей в группе № 1 и составили 10,0 (9,1; 11,3) и 11,3 (10,3; 12,6) ммоль/л соответственно ($p = 0,047$ для 1-х суток и $p = 0,003$ для 3-х суток послеоперационного наблюдения).

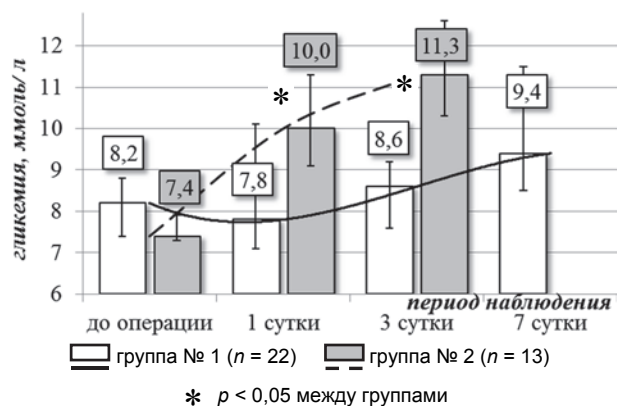


Рис. 1. Динамика гликемии у кроликов группы № 1 и № 2.

Показатель концентрации в крови триглицеридов отражает баланс между поступлением в кровь и тканевым усвоением свободных жирных кислот и глицерола, демонстрируя, таким образом, доступность важнейшего энергетического субстрата. Активное использование свободных жирных кислот для покрытия возросших энергетических потребностей организма у лабораторных животных группы № 2 привело к снижению синтеза липопротеидов. Об этом свидетельствует более низкая концентрация триглицеридов в крови у кроликов в первые сутки после травмы в сравнении с аналогичным показателем группы № 1 (рис. 2).

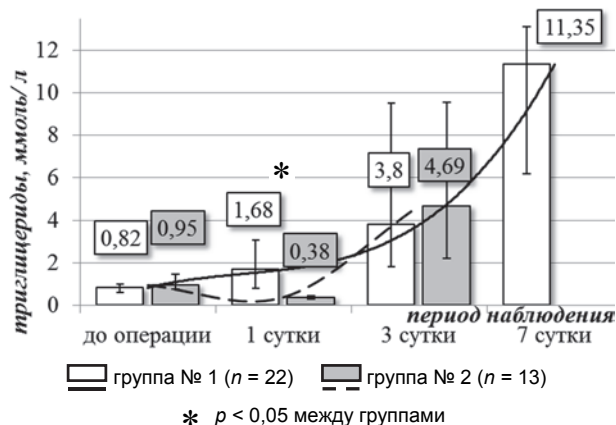


Рис. 2. Изменения концентрации триглицеридов крови у кроликов группы № 1 и № 2.

Показатель триглицеридемии у животных группы № 2 на этом этапе исследования составил 0,38 (0,31; 0,44) ммоль/л и статистически достоверно был ниже показателя в группе № 1 ($p = 0,01$). Концентрация триглицеридов крови у кроликов в группах № 1 и № 2 до операции, а также на 3-и сутки послеоперационного наблюдения не имела значимых мужгрупповых различий ($p > 0,05$). Следовательно, поддержание нормальной активности метаболизма у лабораторных животных группы № 2 в 1-е сутки после множественной скелетной травмы потребовало значительного расхода энергетических субстратов. С 3-х суток после травмы у кроликов группы № 2 наряду с сохраняющейся гипергликемией наблюдалось увеличение триглицеридемии аналогично тому, как это происходило в группе № 1.

Сопоставление изменений концентрации общего белка и альбумина в крови у лабораторных животных в группах № 1 и № 2 свидетельствует о более глубокой катаболической реакции у кроликов группы № 2 в условиях множественной скелетной травмы (рис. 3, 4).

Показатели концентрации общего белка плазмы и альбумина крови в сравниваемых группах до операции и в 1-е сутки послеоперационного наблюдения не имели статистически значимых отличий. Однако на 3-и сутки после операционной травмы оба показателя в группе № 2 продолжили нисходящую динамику и оказались достоверно ниже, чем в группе № 1. Концентрация общего белка плазмы у кроликов группы № 2 составила 51,6 (47,7; 52,8) г/л, а альбумина – 34,5 (25,4; 35,7) г/л ($p = 0,002$

и $p = 0,007$ соответственно к аналогичным показателям группы № 1). При этом концентрация общего белка плазмы крови оказалась ниже безопасного уровня, обеспечивающего нормальное коллоидно-онкотическое давление крови, удержание жидкости в сосудистом русле и эффективный транскапиллярный обмен.

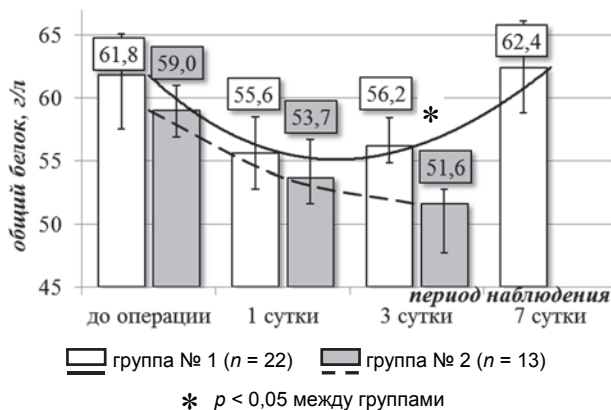


Рис. 3. Динамика концентрации общего белка плазмы крови у кроликов группы № 1 и № 2.

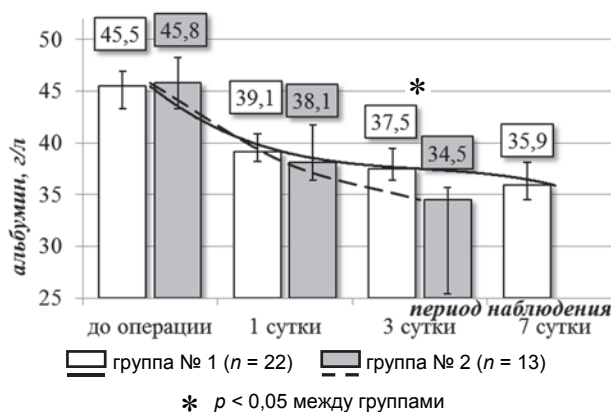


Рис. 4. Изменения концентрации альбумина в крови у кроликов группы № 1 и № 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дополнительное назначение адреналина и дексаметазона кроликам породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы закономерно приводило к более интенсивному использованию энергетических ресурсов организма. Высокий расход энергетических субстратов обеспечивался более выраженной катаболической реакцией. Результатом гиперкатаболизма стало развитие гипопроteinемии, гипоальбуминемии и повышение риска перемещения жидкости из сосудистого русла в ткани с формированием органной недостаточности.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что эффективное управление энергетическими процессами в организме является перспективным направлением оптимизации лечебного процесса пострадавшим при политравме, постоянном компоненте травматизма с высокой летальностью [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология и реаниматология: рук-во для врачей / Под ред. Ю.С. Полушина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 720 с.
2. Апарцин К.А., Зайцев А.П., Новожилов А.В., Рустамова Е.Т. и др. МОСТ: мониторинг травматизма при сочетанных механических повреждениях // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 3. – С. 112–114.
3. Биохимия: учебник для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – М.: Гэотар-Мед, 2003. – 779 с.
4. Бочаров С.Н., Кулинский В.И., Виноградов В.Г., Лебедь М.Л. и др. Изменения активности метаболизма и гормонального профиля после множественной скелетной травмы в эксперименте // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 90–93.
5. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.
6. Травматическая болезнь и ее осложнения / Под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота, А.А. Курыгина. – СПб.: Политехника, 2004. – 414 с.

Сведения об авторах

Бочаров Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-67; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

Лебедь Максим Леонидович – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Кирпиченко Михаил Геннадьевич – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Гуманенко Виталий Викторович – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

С.Е. Егорова

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО 1-АЛКЕНИЛИМИДАЗОЛА ПОД ШИФРОМ АЛЛИМ-1, 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА И ИХ СОЧЕТАНИЙ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ОБМЕНА МЫШЕЙ*Филиал НОУ ВПО «Московский психолого-социальный университет» в г. Брянске (Брянск)*

Впервые изучено влияние производного 1-алкенилимидазола под шифром Аллим-1, 2,4-динитрофенола и их сочетаний на некоторые показатели окислительного обмена мышей. Аллим-1 в обычных условиях и под влиянием 2,4-динитрофенола снижает значения исследуемых показателей окислительного обмена. Возможно, соединение Аллим-1 благотворно влияет на функции митохондрий при экстремальных условиях, уменьшая разобщение окисления с фосфорилированием.

Ключевые слова: производные 1-алкенилимидазола, окислительный обмен, потребление кислорода, ректальная температура

THE IMPACT OF DERIVATIVE 1-ALKENILIMIDAZOLE UNDER CODE NAME ALLIM-1, 2,4-DINITROPHENOL AND THEIR COMBINATIONS ON SOME INDICES OF OXIDATIVE METABOLISM OF MICE

S.E. Egorova

Branch of Moscow Psychological and Social University in Bryansk, Bryansk

The effect of derivative 1-alkenylimidazole under code name Allim-1, 2,4-dinitrophenol and their combinations on some indices of oxidative metabolism of mice is examined for the first time. Allim-1 in normal conditions and under the influence of 2,4-dinitrophenol reduces the values of indicators of oxidative metabolism. It is possible, the connection Allim-1 has a beneficial effect on the mitochondrial functions under extreme conditions, reducing the separation of oxidation with phosphorylation.

Key words: derivatives of 1-alkenylimidazole, oxidative exchange, oxygen consumption, rectal temperature

К числу неблагоприятных факторов, возникающих в условиях чрезвычайных ситуаций, относится острая гипоксия с гиперкапнией. Она возможна при нарушении штатной работы системы регенерации воздуха в герметичных обитаемых объектах (самолеты, космические корабли, космические станции, наземные и подземные пункты воинских частей и штабов гражданской обороны), когда в воздухе содержание кислорода понижается, а концентрация углекислого газа повышается. В этих условиях снижается дееспособность человека, затрудняется выполнение задания и создается угроза жизни [2]. Эта проблема имеет особо важное значение для военной, авиационной, морской и космической медицинских служб. В последнее время для профилактики поражений от воздействия гипоксии с гиперкапнией предлагаются лекарственные препараты с противогипоксическим действием. Однако арсенал данных препаратов ограничен и не полностью отвечает требованиям практической медицины в связи с узким диапазоном действующих доз, низкой эффективностью или наличием нежелательного побочного действия, поэтому поиск новых химических соединений и разработка лекарств с выраженным эффектом в условиях гипоксии с гиперкапнией является актуальной проблемой экспериментальной и клинической фармакологии.

Нами установлено, что производное 1-алкенилимидазола под шифром Аллим-1 по антигипоксическому действию в условиях острой гипоксии с гиперкапнией оказывает более выраженное защитное действие, чем другие вещества этой группы и из-

вестные антигипоксанты [1]. Представляло интерес изучение возможного механизма антигипоксического действия Аллим-1 при этой патологии.

Окислительный обмен в организме человека и теплокровных животных осуществляется за счет аэробных и анаэробных процессов. Простыми критериями оценки интенсивности течения окислительного обмена являются потребление кислорода и ректальная температура тела. Потребление кислорода отражает интенсивность аэробных механизмов энергообеспечения и позволяет изучать скорость течения этих процессов в организме под влиянием различных фармакологических веществ. Определенный уровень температуры тела является необходимым условием для ферментативных реакций, протекающих в организме [7]. 2,4-динитрофенол разобщает процессы окисления и фосфорилирования, что проявляется значительным освобождением энергии в виде гиперпродукции тепла, повышением потребления кислорода, сокращением времени жизни в условиях гипоксии и уменьшением физической работоспособности у лабораторных животных всех видов [5, 6]. Эти свойства 2,4-динитрофенола используют в экспериментальной фармакологии и патологической физиологии для выяснения влияния на основной обмен и возможного механизма действия новых химических веществ.

Цель работы: изучить влияние производного 1-алкенилимидазола под шифром Аллим-1, 2,4-динитрофенола и их сочетаний на некоторые показатели окислительного обмена мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии со статьей 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Исследования проведены на белых беспородных мышах-самцах массой 21–26 г. В подопытную и контрольную группы брали мышей одинаковой массы. Аллим-1 растворяли в дистиллированной воде и вводили мышам внутривентрально за 1 час до начала регистрации исследуемого показателя в дозе 25 мг/кг. Использовали 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ) в дозе 5 мг/кг, которая, по данным литературы [4, 5, 8], является минимальной и повышает потребление кислорода и ректальную температуру мышей. Потребление кислорода мышами регистрировали в аппарате закрытого типа конструкции С.В. Миропольского до введения исследованного вещества и спустя 1 и 24 часа. Учитывали потребление кислорода мышами в мл за 1 минуту на 100 г массы тела. Ректальную температуру мышей измеряли медицинским термометром «ТПЭМ-1». Использовали стандартный электрод для измерения температуры кожи, который протирали спиртом, смазывали глицерином, вводили в прямую кишку на глубину 1 см и держали до полной остановки стрелки прибора. Статистическую обработку цифровых данных опытов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel XP в среде Windows XP и STATISTICA 6,0. Для вариационного ряда выборки вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и ее ошибку

(m). Для оценки достоверности различий двух сравниваемых величин применяли t -критерий Стьюдента [3, 6]. Достоверными считали различия между сравниваемыми величинами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, потребление кислорода контрольными мышами, получавшими дистиллированную воду, существенно не изменялось в период наблюдения (через 1 и 24 часа), по сравнению с исходным значением.

Через 1 час после введения соединения Аллим-1 потребление кислорода животными уменьшалось на 28 %, но через 24 часа оно не отличалось от контроля.

В дозе 5 мг/кг 2,4-динитрофенол значительно (на 26 %) повышал потребление кислорода мышами через 1 час после его инъекции, но этот эффект не проявлялся спустя сутки от начала опыта.

У животных, которым вводили Аллим-1 и 2,4-ДНФ, потребление кислорода через 1 и 24 часа существенно не отличалось от исходного значения.

Аллим-1, 2,4-динитрофенол и их сочетания оказывали сходное влияние на ректальную температуру мышей, как и на потребление кислорода (табл. 2).

Исходная ректальная температура у контрольных мышей была равна $36,9 \pm 0,1$ °C.

Через 1 час после введения соединения Аллим-1 снижало ректальную температуру подопытных мышей, по сравнению с исходным значением на 1,7 °C, или на 5 %, но спустя сутки от начала опыта этот эффект не проявлялся.

Разобшиитель окисления и фосфорилирования 2,4-динитрофенол через 1 час после введения повышал ректальную температуру на 3 °C, или на 10 %, но спустя 24 часа этот эффект не наблюдался.

Таблица 1
Влияние Аллим-1 (25 мг/кг), 2,4-динитрофенола (5 мг/кг) и их сочетаний на потребление кислорода мышами

Группа мышей	Кол-во мышей	Потребление кислорода, мл/мин/100 г массы тела						
		исходное	через 1 час			через 24 часа		
			$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p
Контроль	10	$6,3 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,5$	101	0,5	$6,2 \pm 0,1$	98	0,5
Аллим-1	10	$6,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$	72	0,001	$6,8 \pm 0,3$	105	0,5
2,4-ДНФ	10	$6,4 \pm 0,4$	$8,1 \pm 3,0$	126	0,01	$6,1 \pm 0,4$	95	0,5
Аллим-1 + 2,4-ДНФ	10	$6,5 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,5$	115	0,25	$6,0 \pm 0,6$	92	0,5

Таблица 2
Влияние Аллим-1 (25 мг/кг), 2,4-динитрофенола (5 мг/кг) и их сочетаний на ректальную температуру мышей

Группа мышей	Кол-во мышей	Ректальная температура, °C						
		исходная	через 1 час			через 24 часа		
			$M \pm m$	%	p	$M \pm m$	%	p
Контроль	10	$36,9 \pm 0,1$	$37,1 \pm 0,2$	100	0,5	$37,2 \pm 2,2$	101	0,5
Аллим-1	10	$36,8 \pm 0,2$	$35,1 \pm 0,2$	95	0,001	$36,6 \pm 0,2$	99	0,5
2,4-ДНФ	10	$36,8 \pm 0,2$	$40,1 \pm 0,2$	110	0,001	$36,7 \pm 0,2$	100	0,5
Аллим-1 + 2,4-ДНФ	10	$36,9 \pm 0,1$	$37,2 \pm 0,2$	101	0,5	$36,6 \pm 0,6$	99	0,5

При сочетанном введении тех же доз 2,4-динитрофенола и Аллим-1 ректальная температура мышей в изучаемые сроки наблюдения существенно не отличалась от контроля.

Собственные данные свидетельствуют о том, что исследованное производное 1-алкенилимидазола под шифром Аллим-1 в опытах на мышах, в обычных условиях снижает, а 2,4-динитрофенол повышает потребление кислорода и ректальную температуру. Также Аллим-1 снижает увеличенные под влиянием 2,4-динитрофенола значения исследуемых показателей окислительного обмена.

Снижение потребления кислорода мышами соединением Аллим-1, возможно, обусловлено его способностью переводить аэробное окисление в анаэробное, при котором потребность в кислороде уменьшается. Восстановление газообмена у мышей через 24 часа после введения Аллим-1 может быть связано с его значительным выведением к этому сроку и метаболизмом с образованием компонентов, не влияющих на потребление кислорода. Получение энергии более экономичным путем связано, по-видимому, с тем, что соединение Аллим-1 вмешивается в механизм сопряжения окисления с фосфорилированием в митохондриях. Поэтому можно предполагать, что соединение Аллим-1 благотворно влияет на функции митохондрий при экстремальных условиях, уменьшая разобщение окисления с фосфорилированием.

Сведения об авторах

Егорова Светлана Евгеньевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры социальной психологии и коррекционной педагогики филиала НОУ ВПО «Московский психолого-социальный университет» в г. Брянске (241007, г. Брянск, ул. Дуки, 65; тел.: 8 (4832) 68-15-91; e-mail: ur.ispmfb@tsni)

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянова С.А. Изучение влияния новых металлокомплексных соединений производных 1-алкенилимидазола на продолжительность жизни мышей в условиях острой гистотоксической гипоксии: дис. ... канд. биол. наук. – Старая Купавна, 2009. – 132 с.
2. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.И. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. – Астрахань – Москва, 2001. – 340 с.
3. Беленький Л.М. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Рига, 1963. – 116 с.
4. Курбанов А.И. Изучение антигипоксической активности новых фенилэтилзамещенных производных 3-оксипиридина: дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2006. – 146 с.
5. Кухарева О.В. Влияние новых комплексных соединений металлов на физическую работоспособность: дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2003. – 159 с.
6. Леонов В.П., Ижевский П.В. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии // Междунар. журн. мед. практики. – 1998. – № 4. – С. 7–12.
7. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсиметрия). – М., 1970. – 344 с.
8. Стратиенко Е.Н. Поиск и изучение новых химических соединений, повышающих физическую работоспособность: дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2003. – 244 с.

Е.А. Карпова ¹, О.Г. Щукина ², В.В. Бенеманский ², О.П. Ильина ¹**ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
ПРЕПАРАТА НАНО-СЕЛЕНА ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ**¹ ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия» (Иркутск)² ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

В статье представлены сравнительные результаты морфологических и гистохимических исследований внутренних органов при токсическом поражении четыреххлористым углеродом и при их коррекции нанокмполитным препаратом селена. Показано, что препарат наноселена, полученный на матрице арабиногалактана, обладает гепатопротекторными свойствами, что проявляется в защитном действии гепатоцитов от токсического повреждения тетрахлорметаном. При этом сохраняется активность ферментов, гликогена, уменьшается содержание липидов.

Ключевые слова: тетрахлорметан, дистрофия, нано-селен, гепатопротектор

**PATHOMORPHOLOGICAL ESTIMATION OF BIOLOGICAL INFLUENCE
OF NANO-SELENIUM UNDER THE TOXIC AFFECTION OF LIVER**Е.А. Karpova ¹, O.G. Shchukina ², V.V. Benemanskiy ², O.P. Iljina ¹¹ Irkutsk State Agricultural Academy (Irkutsk)² Angarsk State Technical Academy (Angarsk)

The article presents the comparative results of morphological and histochemical studies of internal at the toxic affection caused by CCl₄ and at their correction by nanocomposite selenium. It was showed that nanoselenium obtained on the arabinogalactan matrix had hepatoprotective features that develop in the protective effect of hepatocytes from the toxic carbon tetrachloride damage. The activity of enzymes and glycogen remains, the lipid contents decreases.

Key words: carbon tetrachloride, dystrophy, nanoselenium, hepatoprotector

ВВЕДЕНИЕ

В создании лекарственных препаратов особое внимание уделяют размеру частиц. Диспергирование во многом изменяет фармакологическое действие препаратов. Привлекает особое внимание создание препаратов на основе токсичных веществ, которые бы в итоге обладали равной активностью, но со значительно меньшим повреждающим или токсическим действием. Так, известно, что селен является эссенциальным микроэлементом с узкими границами между терапевтической и токсической дозами.

Селен входит в активный центр фермента глутатионпероксидазы, участвует в антиоксидантной защите организма. Помимо этого, селен играет фундаментальную роль во многих метаболических функциях. Он участвует в поддержании иммунной системы [9, 12], улучшает подвижность сперматозоидов [10], активирует гормоны щитовидной железы [13, 14]; дефицит селена связан с повышенной заболеваемостью раком [11, 15]. Сочетание введенной дозы и химической формы селена играют важную роль в определении его токсичности [7].

Известен целый ряд неорганических и органических производных селена, однако проблема оптимальной обеспеченности организма этим микроэлементом ещё далека от разрешения. Особенно этот вопрос актуален в условиях Иркутской области – геохимическая провинция с низким содержанием селена и, как следствие недостаточное его содержание в организме животных и человека,

где этот микроэлемент выполняет ряд важных физиологических функций.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского получены и наработаны лабораторные партии оригинальных нанобиокмполитов – элементный селен/ арабиногалактан, перспективных для визуальной флуоресцентной диагностики и лечения в биомедицине [5]. Изучение действия на организм животных данного нанобиокмполита явилось целью нашего исследования.

Применение методов оценки состояния различных органов и тканей, а следовательно, и целостного организма при действии CCl₄, требует глубокого понимания множества физиологических процессов, направленных на поддержание гомеостаза. Как правило, характер ответной реакции напрямую связан с морфофункциональным состоянием той или иной ткани организма.

Для более детального исследования ответной реакции организма на действие CCl₄ и введения нано-Se была выбрана печень. Этот орган способен накапливать скрытые повреждения, которые проявляются в ближайшие или отдаленные сроки. Повреждающее действие на печень проявляется в повышении активности печеночных ферментов (сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), гипогликемии, а морфологически – в развитии жировой, белковой, гидропической дистрофии и гибели гепатоцитов.

Целью настоящего исследования явились комплексное изучение морфофункционального

состояния регенерирующей и интактной печени крыс после токсического поражения печени CCl_4 и её коррекция препаратом наноселена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были проведены на крысах породы Вистар массой 180–220 г, разводимых в виварии отдела токсикологии Ангарской государственной технической академии (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942 от 22 ноября 2011 г.), в осенне-зимний период.

Животные были разделены на 4 группы. Токсическое поражение печени воспроизводили четыреххлористым углеродом, который вводили в 50% масляном растворе подкожно в объеме 0,4 мл/100 г массы крысы в течение 4 дней [8]. Первой группе воспроизводили только поражение печени. Второй группе арабиногалактан (АГ) вводили перорально с помощью зонда в дозе 20 мг/100 г массы животного [1]. Третьей группе нано-Se вводили также перорально с помощью зонда в дозе 2 мг/100 г массы животного (исходя из информации о содержании селена и эффективных доз селенита натрия) (табл. 1). Материал для исследования забирали на 7-е и 14-е сутки. Контролем служили интактные крысы, выращенные в тех же условиях вивария. Введение изучаемых веществ осуществляли за 1 час до применения гепатотоксина [8].

Таблица 1

Дизайн эксперимента

Воздействие на животных	Число особей (n)
CCl_4	10
CCl_4 + АГ	10
CCl_4 + НаноSe	10
Интактные животные	10

После декапитации животных брали образцы печени, мозга для гистологического и гистохимического исследования. Органы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина для последующей гистологической обработки. Для гистохимического исследования образцы нефиксированной ткани печени замораживали в криостате и готовили срезы. В органах определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по Нахласу, щелочной фосфатазы (ЩФ) методом азосочетания, содержание гликогена по методу Шифф-йодной реакции, липидов – окраской суданом черным. Исследования проводили в Ангарской государственной технической академии, согласно применяемым техникам окраски [3, 4, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопическом исследовании на 7-й день эксперимента в группе CCl_4 в печени отмечены проявления выраженной жировой дистрофии гепатоцитов в области центральных вен, что подтверждается гистохимическими исследованиями. Гепатоциты увеличены в размере, с округлыми вакуолями различных размеров со смещением ядра

к клеточной мембране. Большинство гепатоцитов с практически опустошенной цитоплазмой, пикнотичными и гиперхромными ядрами, что свидетельствует о состоянии паранекроза. По периферии этих очагов гепатоциты были меньшего размера с гиперхромным ядром (рис. 1А). На 7-й день эксперимента в группе нано-Se в печени отмечается средне- и мелкокапельная жировая инфильтрация вокруг центральных вен (рис. 1Б). Размер гепатоцитов практически соответствовал интактным животным. Встречаются лишь отдельные гепатоциты в состоянии паранекроза с опустошенной цитоплазмой и гиперхромным пикнотичным ядром. Биллиарный эпителий не был изменен, воспалительных инфильтратов не отмечено, также не отмечено застойного полнокровия в магистральных сосудах и капиллярах.

На 14-й день эксперимента в группе животных нано-Se гепатоциты без выраженной зернистой дистрофии имеют более менее мономорфные размеры с хорошо выраженным ядром и равномерно распределенным хроматином (рис. 1Г). Гепатоциты с гиперхромным ядром очень редки. Магистральные сосуды и синусоиды свободные от элементов крови.

Также выявленное скопление липидов было подтверждено гистохимическим исследованием (рис. 2А, Б). На 7-е сутки эксперимента при исследовании на общие липиды в группе CCl_4 – очаги ярко-выраженной жировой инфильтрации. При введении нано-Se – очаги инфильтрации липидов значительно меньших размеров и не так явно выражены. Содержание общих липидов на 14-е сутки (рис. 2Б) – выраженное отсутствие образования липидов в клетках печени при коррекции препаратом нано-Se токсического поражения печени (рис. 2Б (2)).

На 7-е сутки эксперимента в группе CCl_4 активность щелочной фосфатазы увеличена как в желчных капиллярах, так и в магистральных желчных протоках (рис. 2В (1)). В опытной группе активность ЩФ заметно снижена (рис. 2В (2)), на 14-й день эксперимента она сохраняется, но в норму приходит не полностью.

Поскольку арабиногалактан сам обладает мембранотропными свойствами и оказывает протективное действие на гепатоциты, представилось интересным сравнение действия чистого арабиногалактана на гепатоциты с действием препарата нано-Se, где элементный Se встроен в решетку арабиногалактана.

Содержание гликогена в печени в обеих группах на 7-й день эксперимента оставалось выше, чем в группе CCl_4 . В группе АГ и нано-Se отмечено диффузное снижение гликогена. На 14-й день эксперимента гликоген приходит в норму. В группе АГ все так же заметно его снижение, по сравнению с интактными животными. Однако в группе нано-Se содержание гликогена на 14-й день эксперимента даже значительно выше, чем у интактных животных (рис. 3А, Б).

Активность сукцинатдегидрогеназы заметно увеличена в группе АГ (рис. 3В (2)), по сравнению с группой CCl_4 (рис. 3В (1)).

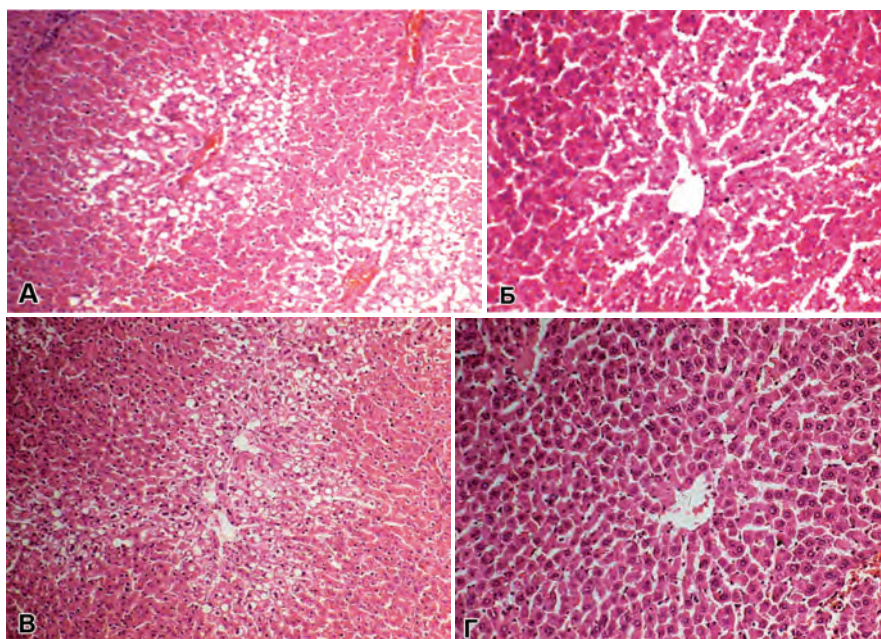


Рис. 1. Печень крысы: **А** – CCl_4 (7-е сутки эксперимента); **Б** – CCl_4 + нано-Se (7-е сутки эксперимента), небольшое расширение синусоидов, отсутствует гемодинамическое расстройство, в цитоплазме выявляются вакуоли (м.б. гидропическая дистрофия); **В** – CCl_4 (14-е сутки эксперимента); **Г** – CCl_4 + нано-Se (14-е сутки эксперимента). Окраска гематоксилин-эозином.

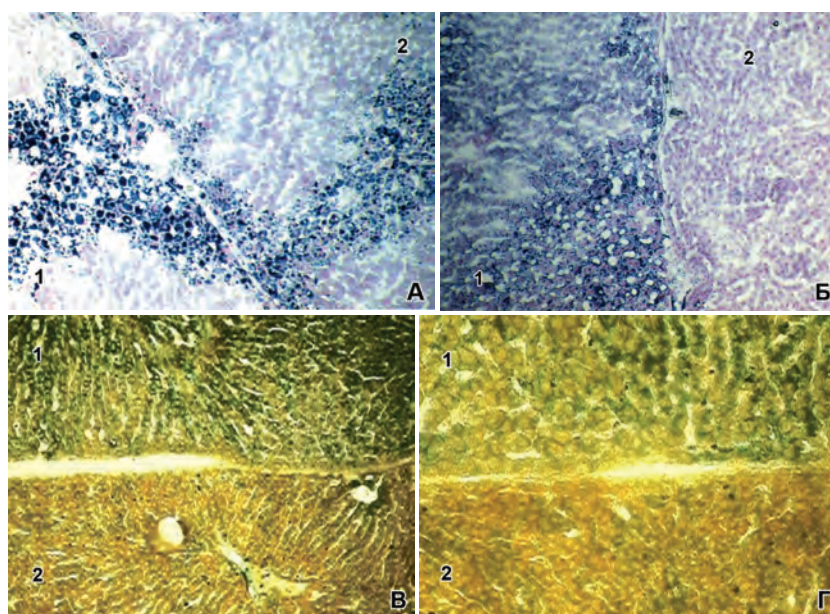


Рис. 2. Выраженное скопление липидов в области центральных вен на 7-е (**А**) и 14-е (**Б**) сутки эксперимента, окраска суданом черным; определение активности ЩФ на 7-е (**В**) и 14-е (**Г**) сутки эксперимента, окраска методом азосочетания. 1 – группа CCl_4 ; 2 – опытная группа нано-Se.

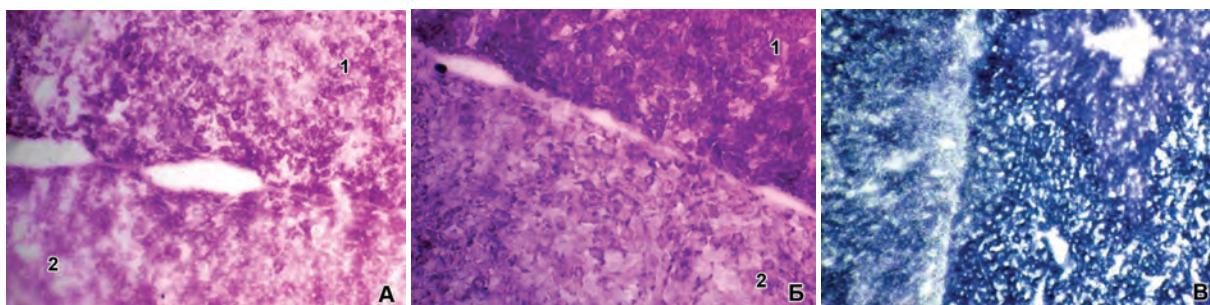


Рис. 3. Гликоген на 7-е (**А**) и 14-е (**Б**) сутки, окраска методом Шиффа: 1 – действие нано-Se; 2 – действие арабиногалактана. Определение СДГ по Нахласу (**В**): 1 – выраженное снижение активности сукцинатдегидрогеназы в печени при воздействии CCl_4 ; 2 – АГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассматривая особенности течения патологического процесса в организме при интоксикации CCl_4 , следует отметить выраженность дегенеративных процессов в печени и головном мозге [2], что было подтверждено в нашем опыте. CCl_4 вызывает изменения ткани печени, наибольшей чувствительностью к повреждающему действию токсического агента обладают гепатоциты. Некротические и дистрофические процессы в них наиболее выражены на 1–3-е сутки эксперимента после отравления, это отражается в изменении ультраструктуры и морфологии клеток печени, резком снижении содержания гликогена, увеличении синтеза нейтрального жира и развитии жировой инфильтрации.

Под влиянием CCl_4 угнетается пролиферация гепатоцитов и последующая их цитодифференцировка, образуются многочисленные атипичные митозы, замедляется формирование печеночных балок [8]. В то же время при профилактическом введении АГ и в большей степени – препарата nano-Se отмечается значительный положительный эффект как на уровне метаболических процессах (нормализация активности ферментов в печени: СДГ, ЩФ и содержание гликогена и липидов), так и в морфоструктуре гепатоцитов. При данном токсическом воздействии печень является наиболее чувствительным к повреждению органом, определяющим дальнейшую патологию организма. В связи с этим профилактическое и лечебное применение АГ и, в большей степени, nano-Se улучшает морфофункциональное состояние печени.

ВЫВОДЫ

1. АГ снижает токсическое воздействие CCl_4 на печень и на организм в целом.
2. Nano-Se в значительной степени снижает токсическое воздействие CCl_4 на печень, что проявляется в меньшей степени дегенерации гепатоцитов, уменьшении жировой дистрофии и нормализации активности ферментов в цитоплазме гепатоцитов.
3. В восстановительном периоде (14-е сутки после воздействия) морфологически структура печени, а также метаболические процессы (активность СДГ, ЩФ, содержание гликогена и общих липидов) при введении nano-Se в незначительной степени отличались от аналогичных показателей у интактных животных.
4. Гибель паренхимы при хроническом гепатите высокой степени активности проявляется некрозом клеток печени (рис. 1). Скопление апоптических и атрофированных гепатоцитов с застоем в синусоидах также заметно снижалось при коррекции поражения нанопрепаратом. Метаболическая гетерогенность, которая наблюдается при зональных повреждениях печени при токсическом воздействии углеводов, была слабо выражена или вовсе не выражена после дачи крысам nano-Se.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуцол Л.О. Патогенетическое обоснование применения арабиногалактана для коррекции нарушений в печени при интоксикациях фенилгидрозином и этиленгликолем: дис. ... канд. биол. наук: 14.00.16. – Иркутск, 2006. – 165 с.
2. Дядик В.П., Бычкова В.И., Перикисное окисление липидов и их обмен при вирусном гепатите // Врачебное дело. – 1986. – № 11. – С. 114–117.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники; 5-е изд-е. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
4. Основы гистологии и гистологической техники / Под ред. В.Г. Елисеева, М.Я. Субботина и др. – М.: Медицина, 1967. – 268 с.
5. Отчетный доклад РАН: научные достижения РАН в 2011 году. – М.: Наука, 2012. – С. 42.
6. Пирс Э. Гистохимия / Под ред. проф. В.В. Португалова. – М.: Изд-во иностранной лит., 1962. – 962 с.
7. Струев И.В., Симахов Р.В. Селен, его влияние на организм и использование в медицине / Под ред. Н.Н. Ильинских // Естествознание и гуманизм. – Томск, 2006. – Т. 3. – Вып. 2.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ; 2-е изд., перераб. и доп. / Под общ. ред. Р.У. Хабриева. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
9. Corazza A., Boffito C. Mercury dosing solutions for fluorescent lamps // J. Physics. D-Applied Physics. – 2008. – Vol. 41.
10. Eckelman M.J., Anastas P.T., Zimmerman J.B. Spatial assessment of net mercury emissions from the use of fluorescent bulbs // Environmental Science & Technology. – 2008. – Vol. 42. – P. 8564–8570.
11. Engelhaupt E. Do compact fluorescent bulbs reduce mercury pollution? // Environmental Science & Technology. – 2008. – Vol. 42. – P. 8176–8176.
12. Griffiths C., McGartland A., Miller M.A. Comparison of the monetized impact of IQ decrements from mercury emissions // Environ. Health Perspect. – 2007. – Vol. 115. – P. 841–847.
13. Hildenbrand V.D., Denissen C.J.M., van der Pol A., Hendriks A.H.C. et al. Reduction of mercury loss in fluorescent lamps coated with thin metaloxide films // J. Electrochem. Soc. – 2003. – Vol. 150. – P. 147–155.
14. Johnson N.C., Manchester S., Sarin L., Gao Y.M. et al. Mercury vapor release from broken compact fluorescent lamps and in situ capture by new nanomaterial sorbents // Environmental Science & Technology. – 2008. – Vol. 42. – P. 5772–5778.
15. Ralston N. Nanomaterials: Nano-selenium captures mercury // Nature Nanotechnology. – 2008. – P. 527–528.

Сведения об авторах

Карпова Екатерина Александровна – аспирант кафедры анатомии и ветеринарно-санитарной экспертизы ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия» (664038, п. Молодежный; e-mail: katerinka200488@gmail.com)

Щукина Ольга Геннадьевна – младший научный сотрудник ИЛЦ НИИ биофизики при ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: 8 (3955) 95-70-74; e-mail: olga.shhukina.81@mail.ru)

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, ведущий научный сотрудник ИЛЦ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Ильина Ольга Петровна – доктор ветеринарных наук, профессор кафедры анатомии и ветеринарно-санитарной экспертизы, декан факультета биотехнологии и ветеринарной медицины ФГБОУ ВПО «Иркутская государственная сельскохозяйственная академия»

А.В. Машанов¹, Г.Г. Юшков¹, В.В. Бенеманский¹, Т.М. Филиппова¹, А.Ю. Федорин²

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ ЭТАНОЛОМ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ ХЕЛАТНОГО СОЕДИНЕНИЯ ЦИНКА. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ 2,8,9-ТРИГИДРОЦИНКАТРАНА

¹ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

² Центр внедрения технологий «Инноком» (Иркутск)

Экспериментально доказано, что новое хелатное соединение цинка 2,8,9-тригидроцинкатран оказывает протективное действие на организм подопытных животных, способствуя нормализации основных метаболических процессов.

Однократное внутрижелудочное введение 2,8,9-ТГЦА в протективной дозе 4 мг/кг является эффективным способом ограничения развития острого отравления алкогольного генеза у подопытных крыс, что способствует повышению устойчивости организма животных к множественным негативным эффектам этанола и его метаболитов.

Ключевые слова: 2,8,9-тригидроцинкатран, острое отравление этанолом, алкогольдегидрогеназа, протективное действие

CORRECTION OF DYSCRASIA OF THE ORGANISM OF RATS IN THE CONDITIONS OF ACUTE ETHANOL POISONING BY THE INTRODUCTION OF CHELATE ZINC COMPOUND. MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PROTECTIVE ACTION OF THE 2,8,9-TRIHIDROZINCATRANE

A.V. Mashanov¹, G.G. Yushkov¹, V.V. Benemanskiy¹, T.M. Filippova¹, A.Yu. Fedorin²

¹ Angarsk State Technical Academy, Angarsk

² Centre of Introduction of Technologies «Innocom», Irkutsk

It is experimentally proved that the new zinc chelate compound 2,8,9-trihydrozincatrane has a protective effect on the organism of experimental animals contributing to the improvement of essential metabolic processes.

Single intragastric introduction of 2,8,9-trihydrozincatrane in protective dose of 4 mg/kg is an effective method of limitation of development of acute alcoholic poisoning in experimental rats that promotes an increase of tolerance of animals' organisms to multiple negative effects of ethanol and its metabolites.

Key words: 2,8,9-trihydrozincatrane, acute ethanol poisoning, alcohol dehydrogenase, protective action

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федеральной службы государственной статистики и Министерства здравоохранения, в России на одного человека приходится до 18 литров чистого алкоголя в год. К неотложным состояниям, ассоциированным со злоупотреблением алкоголем, в медицинской практике относят, в частности, и острые отравления этанолом (ООЭ) [13].

При значительном количестве исследований, посвященных отдельным аспектам экспериментальной и клинической терапии хронических отравлений этанолом (алкоголизма), отсутствуют работы, отражающие вопросы саногенеза ООЭ при действии протективных препаратов, в частности, цинксодержащих.

В этом плане большой интерес представляет новый хелатный комплекс цинка с триэтаноламином (2,8,9-тригидроцинкатран, 2,8,9-ТГЦА), в котором цинк, как и в природных соединениях, связан координационными связями с лигандами (триэтаноламин и два аниона уксусной кислоты) [4]. Немаловажным является то, что одним из структурных компонентов этого комплекса является триэтаноламин, продукты биотрансформации которого обладают высокой биологической активностью [8, 9].

Целью настоящего исследования являлось морфофункциональное обоснование протективного действия нового хелатного соединения цинка 2,8,9-ТГЦА в условиях экспериментального ООЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование выполнено на 108 белых нелинейных крысах-самцах массой 180–220 г разведения специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 238 № 0018942). На протяжении всего эксперимента крысы содержались в пластиковых клетках при естественном освещении со свободным доступом к комбикорму и воде.

Все животные были разделены на три серии по 36 крыс в каждой: 1) интактный контроль ($n = 12$); 2) позитивный контроль ($n = 12$) – животным внутрижелудочно вводили только этанол (40 об. %) в дозе 12 г/кг, однократно; 3) подопытные крысы ($n = 12$), которым сразу после моделирования ООЭ внутрижелудочно однократно вводили этанольный (5 об. %) раствор 2,8,9-ТГЦА (экспериментальная коррекция) в дозе 4 мг/кг. Интактные животные получали только воду из поилок в режиме свободного доступа.

Хелатное соединение цинка 2,8,9-ТГЦА представляет собой внутримолекулярный трициклический комплекс трис(2-гидроксиэтил)амин (триэтанолamina) с диацетатом цинка, отвечающий формуле $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn} \cdot [(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3\text{N}]$. Исследуемое соединение было синтезировано в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского и предоставлено Центром внедрения технологий «Инноком» (г. Иркутск). Это порошок белого цвета, плохо растворимый в воде и растворимый в этаноле (5 % об.). Соотношение триэтанолamina с диацетатом цинка – 1 : 1. Подлинность химической структуры 2,8,9-ТГЦА подтверждена ЯМР-спектроскопией и элементным анализом [4].

Исследование выполнено, согласно этическим требованиям к работе с экспериментальными животными, изложенным в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г.) [7]. Чтобы избежать влияния суточных биоритмов на величины показателей, взятие крови и фрагментов органов после декапитации осуществляли в одно и то же время (10.00–10.30). Биосубстрат у подопытных и контрольных животных брался прижизненно (сроки наблюдения – 30 минут и 1-е сутки), за исключением 3-х суток (у выживших животных).

В качестве материала использовали сыворотку крови, гемолизат эритроцитов и гомогенат печени. Определение содержания маркеров процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекисей липидов (ГПЛ, $\Delta\text{E}/\text{мл}$), диеновых конъюгатов (ДК, $\Delta\text{E}/\text{мл}$) проводили по методу В.Б. Гаврилова и М.И. Мишкорудной [2]; содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ (ТБК-АП, $\text{нмоль}/\text{мл}$) – по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили [12]. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ, $\text{мг P}/\text{ч}\cdot\text{г}$) определяли по методу A. Bodansky, содержание гликогена ($\text{г}/\text{кг}$) – по методу S. Seifter. Активность каталазы (каталазное число) определяли перманганатметрическим методом; пероксидаз (мкмоль индигокармина/мин·мл) – по методу Г. Попова и Л. Нейковска [11]; восстановленного глутатиона (GSH, $\text{мкмоль}/\text{мл}$) – по методу J. Sedlak и R.H. Lindsay [14]. Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ, $\text{ед}/\text{л}$) и ЩФ ($\text{ммоль P}/\text{ч}\cdot\text{л}$) определяли кинетическим методом, уровни глюкозы ($\text{ммоль}/\text{л}$) – глюкозооксидазным методом, мочевины ($\text{ммоль}/\text{л}$) – кинетическим уреазным методом, холестерина ($\text{ммоль}/\text{л}$) – ферментативным методом, общего белка ($\text{г}/\text{л}$) – биуретовым методом на биохимическом анализаторе «EuroLyser» (EUROLab, Instruments GmbH; Австрия) с использованием стандартных наборов реактивов, согласно приложенным к ним инструкциям.

Материалом для гистологических и гистохимических исследований служили фрагменты органов (печень, головной мозг) подопытных и контрольных крыс. Органы фиксировали в 10% нейтральном формалине, осуществляли проводку и заливку в парафин + воск.

С каждого блока получали серийные срезы (5 $\mu\text{м}$) и окрашивали их гематоксилин-эозином [5]. В нефиксированных срезах печени (10 $\mu\text{м}$), приготовленных на криостате, гистохимически определяли

содержание общих липидов (судан III), гликогена (по Мак-Манусу), активность ЩФ (по Берстону), сукцинатдегидрогеназы (СДГ, по Нахласу), моноаминоксидазы (МАО, по Гленнеру), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, по Гессу, Скарпелли и Пирсу) [10].

Статистический анализ полученных результатов проводили в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2007, входящем в состав лицензионного пакета офисных приложений для комплексной обработки данных Microsoft Office 2007 (Microsoft, США); правообладатель лицензии – ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия». Статистическую значимость различий данных опыта и контроля оценивали с использованием параметрических *t*-критерия Стьюдента и *F*-критерия Фишера, а также непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни. Характер и степень выраженности взаимосвязей между количественными признаками определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия между экспериментальными данными, полученными в группах опыта и контроля, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные свидетельствовали о развитии характерных признаков острого (для части животных – смертельного) отравления этанолом. При этом различия в величинах избранных показателей у животных разных групп были статистически значимыми.

В подопытных группах (моделирование ООЭ + коррекция 2,8,9-ТГЦА) было отмечено достоверное ($p < 0,05$ – $0,001$) снижение сывороточных уровней АлАТ на всех сроках наблюдения, по сравнению с группами позитивного контроля. Активность ЩФ в сыворотке крови подопытных крыс на протяжении всего эксперимента практически не отличалась от интактного контроля, что также свидетельствовало об уменьшении тяжести повреждения печени. Данная картина также подтверждалась наличием уже на сроке наблюдения 30 минут тенденций к отрицательной корреляции между сывороточным уровнем АлАТ и содержанием ЩФ в гомогенате печени ($r_s = -0,446$; $p = 0,18$).

В группах позитивного контроля степень выраженности процессов цитолиза гепатоцитов оставалась наиболее высокой на всех сроках наблюдения. Средние значения активности печеночных ферментов в сыворотке крови этих крыс оказались статистически значимо выше ($p < 0,01$ – $0,0001$), чем в интактном контроле. Таким образом, выявленные при моделировании ООЭ (в позитивном контроле) значительные нарушения катаболических и биоэнергетических процессов свидетельствуют о том, что гепатоциты испытывают недостаток энергии и пластических интермедиатов для основных метаболических процессов. В связи с этим нарушаются процессы обновления структурных и рецепторных компонентов гепатоцитов, и, как следствие, происходит нарушение контроля за процессами деления клеток в организме животных.

Морфологически в печени подопытных крыс на 1-е сутки наблюдения отмечались лишь единичные очаги вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов в области триады и умеренно выраженное застойное полнокровие центральной вены и капилляров. Клетки Купфера были несколько увеличены в размере, эпителий желчных протоков – без изменений, очагов инфильтрации воспалительными клетками не выявлено, т.е. негативные изменения в опыте имели меньшую степень выраженности, по сравнению с позитивным контролем.

В коре головного мозга был отмечен умеренно выраженный периваскулярный отек, нейроны – без изменений. Это позволило сделать вывод о снижении нейротоксического действия этанола в дозе 12 г/кг на организм подопытных животных при коррекции ООЭ хелатным соединением цинка. Морфологическая структура тканей других органов у подопытных животных соответствовала интактному контролю.

В отличие от животных в группах позитивного контроля, на 1-е сутки у подопытных крыс дисбаланс гистохимических показателей не выявлено. Напротив, установлено повышение активности ЛДГ, СДГ и МАО на 1–2 балла, увеличение содержания гликогена на 2–3 балла, по сравнению с позитивным контролем; активность ЩФ снизилась на 2–3 балла, уровень общих липидов – на 1–2 балла.

Введение подопытным животным 2,8,9-ТГЦА в дозе 4 мг/кг после воздействия этанолом в дозе 12 г/кг оказало стимулирующее влияние на метаболические процессы в организме, что проявилось в достоверном росте уровней гликогена (в гомогенате печени) и глюкозы (в сыворотке крови) на 1-е сутки наблюдения, по сравнению с позитивным контролем. На это также указывала сильная корреляция между содержанием глюкозы в сыворотке крови подопытных крыс (этанол + 2,8,9-ТГЦА) и уровнем общего белка ($r_s = 0,652$; $p < 0,05$).

Тенденция к стабилизации процессов метаболизма является следствием того, что ингибирование хелатным соединением цинка активности алкогольдегидрогеназы (АДГ) препятствует образованию избыточного ацетальдегида [4]. Таким образом, однократное внутрижелудочное введение 2,8,9-ТГЦА в организм подопытных крыс положительно влияет на показатели состояния функций печени при ООЭ, стимулируя процессы глюконеогенеза и способствуя восстановлению процессов углеводного обмена до уровня интактного контроля.

Исследование первичного звена процессов ПОЛ у животных, которым вводили 2,8,9-ТГЦА в дозе 4 мг/кг после этанола в дозе 12 г/кг, выявило отсутствие активации пероксидации липидов, т.к. уровни продуктов процессов ПОЛ в сыворотке крови на всех сроках наблюдения были статистически значимо ниже ($p < 0,05$ – $0,001$), чем в позитивном контроле, и практически не отличались от таковых у крыс, составлявших группы интактного контроля ($p > 0,05$). Более того, на 1-е сутки наблюдения установлена статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем ГПЛ и содержанием глюкозы ($r_s = -0,844$; $p < 0,05$), свидетельствующая об уменьшении степени повреждения печени как источника липидов.

В условиях экспериментальной коррекции ООЭ хелатным соединением цинка на первый план выступила выраженная активация ферментных и неферментных факторов системы антиоксидантной защиты (АОЗ), что отразилось уже на сроке наблюдения 30 минут в наличии статистически значимой положительной корреляции между растущим содержанием мочевины и уровнем каталазы ($r_s = 0,853$; $p < 0,05$). Данная картина получила дальнейшее развитие на 1-е сутки (мочевина – пероксидазы: $r_s = 0,712$; $p < 0,05$).

Также на 1-е сутки наблюдения отмечена тенденция к положительной корреляции между сывороточным содержанием мочевины и уровнями каталазы ($r_s = 0,248$; $p = 0,50$) и GSH ($r_s = 0,318$; $p = 0,36$). Не исключено, что именно вследствие ослабления интенсивности процессов ПОЛ и стимулирования антиокислительных реакций у подопытных крыс после введения 2,8,9-ТГЦА практически не проявил себя такой антиоксидантный фактор, как холестерол [3, 6], содержание которого в опыте было достоверно ниже, по сравнению с позитивным контролем ($p < 0,01$), и практически не отличалось от уровня интактного контроля ($p > 0,05$).

Вследствие высокой сложности процессов фармакодинамики и фармакокинетики химических веществ в организме в отношении 2,8,9-ТГЦА данные исследования не проводились. Однако учитывая сведения из литературы о несколько похожем препарате «Ацизол» [1], можно считать, что хелатное соединение цинка достаточно быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта и достигает места приложения своего действия с оптимумом в 1–1,5 часа, сопоставимым со скоростью всасывания этанола. Все это также обуславливает протективные свойства 2,8,9-ТГЦА. Предварительные доклинические исследования показали, что хелатное соединение цинка метаболизируется в печени.

Фармакодинамика же, возможно, заключается как в связывании атомов цинка молекулы АДГ с этанольными радикалами молекулы протектора, так и в блокировании молекул субстрата (этанола) цинком, входящим в состав хелатного соединения [4]. Также имеется вероятность того, что в организме подопытных животных 2,8,9-ТГЦА распадается на ряд активных соединений, в частности, этаноламин, который, по данным литературы [8, 9], способен ингибировать активность АДГ. Не исключено, что 2,8,9-ТГЦА как комплексное цинкорганическое соединение способен восполнять дефицит цинка в организме.

Хелатное соединение цинка 2,8,9-ТГЦА является ведущим саногенетическим звеном, непосредственно ингибируя активность АДГ в печени подопытных животных и снижая тем самым интенсивность процесса образования ацетальдегида, а следовательно, и уксусной кислоты. При этом увеличивается объем химически неизмененного этанола, выводимого из организма крыс. В системе «ПОЛ – АОЗ» происходит сдвиг равновесия в сторону активации антиокислительных факторов, процессы липопероксидации находятся на уровне интактного контроля, вследствие чего снижается тяжесть проявления как метаболического ацидоза, так и отравления организма в целом [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные факты позволили сделать выводы об интенсивном влиянии 2,8,9-ТГЦА на обменные процессы в организме подопытных крыс, что выражалось, в частности, в эффективном ограничении повреждения печени под воздействием нового хелатного соединения цинка.

Приведенные экспериментальные данные показали, что эффективным способом ограничения развития острого отравления алкогольного генеза у подопытных крыс является однократное внутрижелудочное введение 2,8,9-ТГЦА в протективной дозе 4 мг/кг, что способствует повышению устойчивости организма животных к множественным негативным эффектам этанола и его метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ацизол – инструкция по медицинскому применению препарата [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medi.ru/doc/x1133.htm> (дата обращения: 25.05.2012).
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперексидов липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
3. Дядик В.П., Бычкова В.И. Перекисное окисление липидов и их обмен при вирусном гепатите В и циррозе печени // Врач. дело. – 1986. – № 11. – С. 114–117.
4. Машанов А.В. Морфо-метаболические аспекты острого отравления этанолом и его патогенетически обоснованная коррекция хелатным соединением цинка 2,8,9-тригидроцинкатраном (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 2012. – 23 с.
5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 424 с.
6. Михельсон В.А., Клевко В.А., Мухин В.Х. и др. Состояние реакции перекисного окисления липидов

и α -токоферола у детей в ближайшем послеоперационном периоде // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 9. – С. 56–61.

7. О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных: приказ МЗ СССР от 12 августа 1977 г. № 755 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.inforpravo.by.ru/fed1991/ch03/akt15487.shtm> (дата обращения: 07.06.2011).

8. Островский С.Ю., Арцукевич И.М. Изучение взаимодействия этаноламина с алкогольдегидрогеназой из печени лошади // Биохимия. – 1989. – Т. 54, Вып. 11. – С. 1888–1893.

9. Островский С.Ю., Горенштейн Б.И., Быков И.Л. Свободные аминокислоты мозга при умеренной алкоголизации животных и введении этаноламина // Вопр. мед. химии. – 1990. – Т. 36, Вып. 6. – С. 63–66.

10. Пирс Э. Гистохимия. Теоретическая и практическая; пер. с англ. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1962. – 962 с.

11. Портянная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова П.А. и др. Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте / Под ред. М.Ф. Савченкова, В.М. Прусакова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1990. – 216 с.

12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Под ред. В.Н. Ореховича // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.

13. Тихоновская Е.Ю. Оптимизация терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у соматических больных в многопрофильном стационаре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.

14. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. – P. 192–205.

Сведения об авторах

Машанов Антон Владимирович – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: 8 (3955) 95-70-68; e-mail: mashan_rpr@mail.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Бенеманский Виктор Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Филиппова Тамара Матвеевна – кандидат химических наук, профессор, заведующая кафедрой экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Федорин Андрей Юрьевич – директор Центра внедрения технологий «Инноком»

Н.П. Судаков ^{1, 3, 4, 5}, Т.П. Попкова ³, А.И. Катыхов ², О.А. Гольдберг ¹, М.А. Новикова ¹,
С.Б. Никифоров ¹, Б.Г. Пушкарёв ¹, И.В. Клименков ^{4, 5}, С.А. Лепехова ^{1, 6}, К.А. Апарцин ^{1, 6},
С.Д. Ежикеева ³, М.Н. Тен ³, Ю.М. Константинов ^{2, 5}

ОСТРАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА: ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ СВОБОДНО ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК КРОВИ ПРИ ПЕРЕВЯЗКЕ ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ЛЕВОЙ НИСХОДЯЩЕЙ ВЕТВИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)

² ФГБУН «Сибирский институт физиологии и биохимии растений» СО РАН (Иркутск)

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

⁴ ФГБУН Лимнологический институт СО РАН (Иркутск)

⁵ ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет» (Иркутск)

⁶ ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

Цель исследования: анализ динамики уровня свободно циркулирующей мтДНК крови при перевязке верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии. Нами показано, что концентрация свободно циркулирующей мтДНК крови через 24 часа после наложения лигатуры проявила тенденцию к снижению, а через 48 и 72 часа увеличилась и достигла значений, близких к контролю. Полученные данные определяют необходимость дальнейших исследований динамики данного показателя на более отдаленных сроках моделирования ишемии миокарда, что будет способствовать объективной оценке его значения для диагностики и прогнозирования острых повреждений миокарда.

Ключевые слова: перевязка левой коронарной артерии, ишемия миокарда, уровень мтДНК, биомаркеры цитолиза кардиомиоцитов, ПЦР в реальном времени

ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA: CHANGES OF FREE CIRCULATING MTDNA LEVEL IN BLOOD AFTER OCCLUSION OF THE UPPER ONE-THIRD LEFT DESCENDING BRANCH OF THE CORONARY ARTERY

N.P. Sudakov ^{1, 3, 4, 5}, T.P. Popkova ³, A.I. Katyshev ², O.A. Goldberg ¹, M.A. Novikova ¹,
S.B. Nikiforov ¹, B.G. Pushkarev ¹, I.V. Klimenkov ^{4, 5}, S.A. Lepekhova ^{1, 6}, K.A. Apartsin ^{1, 6},
S.D. Ezhikeeva ³, M.N. Ten ³, Yu.M. Konstantinov ^{2, 5}

¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

² Siberian Institute of Plant Physiology and Biochemistry SB RAS, Irkutsk

³ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk

⁴ Limnological Institute SB RAS, Irkutsk

⁵ Irkutsk State University, Irkutsk

⁶ Irkutsk Scientific Center SB RAMS, Irkutsk

The aim of the present study is to analyze the dynamics of free circulating mtDNA level in blood after occlusion of the upper one-third left descending branch of the coronary artery. We showed that the concentration of free circulating mtDNA of blood tends to decrease 24 hours after ligation; it increased and reached values close to control samples 48 and 72 hours after ligation. These data define the need in further investigation of the dynamics of this parameter during later periods of myocardial infarction modeling that will contribute to objective evaluation of its significance for acute myocardial damage diagnostics and prognosis.

Key words: occlusion of the left coronary artery, myocardial ischemia, mtDNA level, biomarkers of cardiomyocyte cytolysis, real time PCR

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность профилактики и лечения острых ишемических повреждений миокарда во многом предопределяется возможностями технологий их диагностического скрининга и мониторинга [10]. К сожалению, использование для этих целей существующего спектра биомаркеров цитолиза не всегда позволяет однозначно оценить состояние пациента и выбрать тактику лечения инфаркта миокарда [9]. Это определяет актуальность поиска новых биомаркеров повреждений кардиомиоцитов [10]. Перспективным неспецифическим маркером цитолитических процессов является уровень свободно циркулирующей

митохондриальной ДНК (мтДНК) плазмы крови. Установлено, что данный показатель является критерием прогноза развития осложнений и смертности при различных патологических процессах (злокачественные опухоли, бактериальный менингит) [5, 6, 8, 13]. Несмотря на отсутствие тканеспецифичности, высокую актуальность представляет изучение возможности использования данного показателя в комплексе с кардиоспецифичными биомаркерами цитолиза в диагностике и прогнозе течения острых ишемических повреждений сердца. В рамках данного направления нами показано, что на 3-и сутки после подкожного введения адреналина у крыс линии «Вистар» проис-

ходит возрастание свободно циркулирующей мтДНК крови [4, 11]. Необходимость объективной оценки возможностей данного показателя в диагностике инфаркта миокарда определила актуальность дальнейшего изучения динамики свободно циркулирующей мтДНК крови на различных моделях острого ишемического повреждения миокарда. В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение уровня мтДНК плазмы при перевязке верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве экспериментальных животных использовали кроликов породы Шиншилла, изучались следующие группы: № 1 – контроль ($n = 6$; ложная операция: вскрытие грудной клетки без перевязки коронарной артерии); № 2 – эксперимент ($n = 6$; перевязка верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии). Экспериментальный инфаркт миокарда подтверждали данными ЭКГ (электрокардиограф «ЭЛКАР», Россия). Взятие крови у животных осуществляли на 1-е, 2-е и 3-и сутки наблюдения. Эвтаназию с целью получения материала для морфологических исследований проводили на 3-и сутки. Активность биомаркеров цитолиза в сыворотке

крови (общей креатинфосфокиназы (КФК), креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)) оценивали на биохимическом анализаторе Beckman synhron 4 (Beckman coulter, США). Из плазмы крови, свободной от тромбоцитов [5], выделяли ДНК с помощью набора реагентов «проба НК» (ДНК-технология, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Количественный анализ мтДНК осуществляли методом real-time PCR, используя амплификаторы iCycler IQ4 (Bio-Rad, США) и Dtlite (ДНК-технология, Россия). Амплифицировали фрагмент гена 16S рРНК (прямой праймер: 5'-GTGTAGCCGCTATTAAAGGTTTCG-3'; обратный праймер: 5'-GGCTCTGCCACCTTAAGTAGCT-3') [6]. Для ПЦР в реальном времени использовали реакционную смесь, содержащую SYBR Green (Maxima™ SYBR Green/ROX qPCR Master Mix – Thermo Fisher Scientific Inc., США). Морфологические изменения миокарда оценивали световой микроскопией гистологических препаратов, окрашенных гематоксилин-эозином. Все манипуляции с экспериментальными животными осуществлялись, согласно положениям Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Межгрупповые различия оценивали критериями Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса.

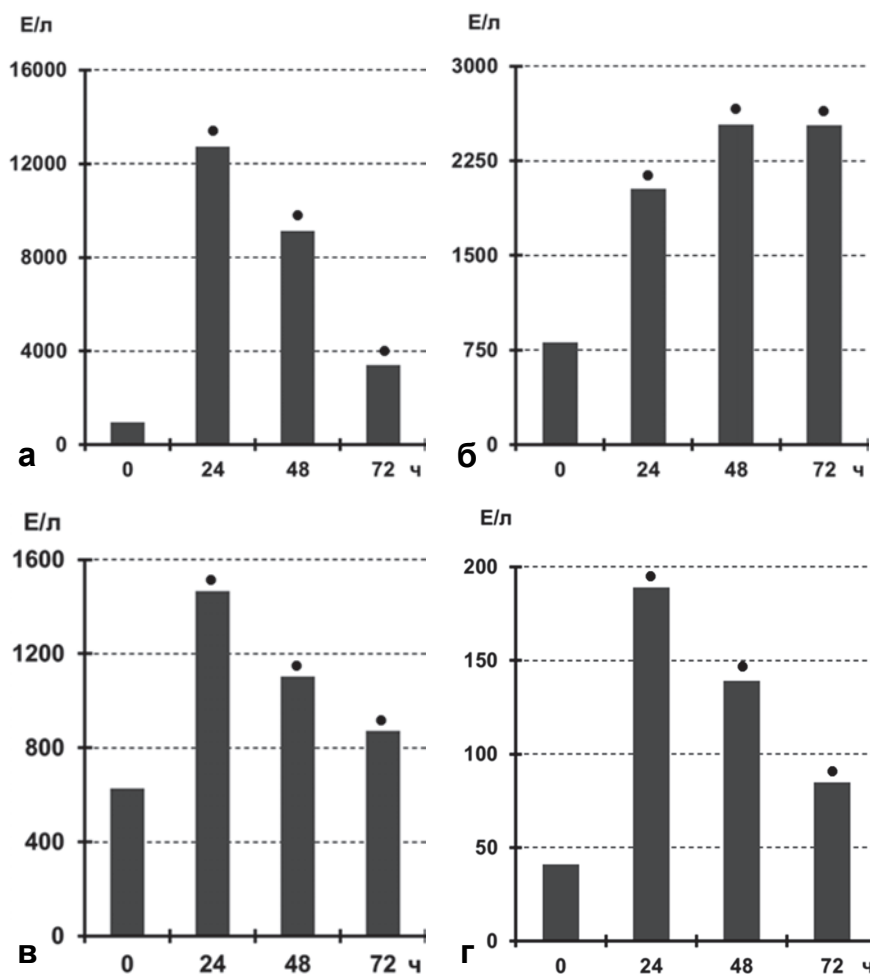


Рис. 1. Динамика активности ферментов – маркеров цитолиза – в крови при перевязке верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии: **а** – активность креатинкиназы; **б** – активность креатинкиназы фракции МВ; **в** – активность лактатдегидрогеназы; **г** – активность аспартатаминотрансферазы; • – $p \leq 0,05$, в сравнении с группой контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что сразу же после лигирования верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии на ЭКГ появлялись единичные экстрасистолы по типу тригеминии, что свидетельствует о нарастании в миокарде ишемии и развитии выраженных электролитных расстройств. Возникал зубец Парди к 30-й минуте ишемии. На 60-й минуте экспериментальной ишемии миокарда продолжались отдельные желудочковые экстрасистолы. Далее ЭКГ регистрировала идиовентрикулярный ритм с возникновением асистолии.

Через 24 часа после лигирования коронарной артерии в крови экспериментальных животных наблюдали значимое возрастание общей активности креатинфосфокиназы (рис. 1). В период от 48 до 72 часов активность КФК постепенно снизилась, а КФК-МВ увеличилось, по сравнению с контролем. Активность лактатдегидрогеназы на 1–2-е сутки незначительно повысилась. На 3-и сутки значения активности ЛДГ практически полностью совпадали с контролем. Активность АСТ была высокой на всем протяжении эксперимента. Полученные данные объективно свидетельствуют о развитии деструктивных повреждений кардиомиоцитов, индуцированных крупноочаговой ишемией миокарда.

На 3-и сутки после лигирования левой ветви коронарной артерии в сердечной мышце животных наблюдались очаги некроза мышечных волокон с перифокальными зонами воспаления. Выявлялись дегенеративные изменения кардиомиоцитов, характеризующиеся утратой поперечной исчерченности, потерей саркоплазмы.

После лигирования коронарной артерии в промежутке через 24 часа на фоне возрастания активности наблюдалась выраженная тенденция к значительному снижению уровня свободно циркулирующей мтДНК плазмы (рис. 2). Через 48–72 часа после наложения лигатуры на фоне выраженных структурно-функциональных нарушений в миокарде содержание мтДНК плазмы крови увеличилось и практически не отличалось от данных контроля, что в целом согласуется с ранее полученными нами данными [4, 11].

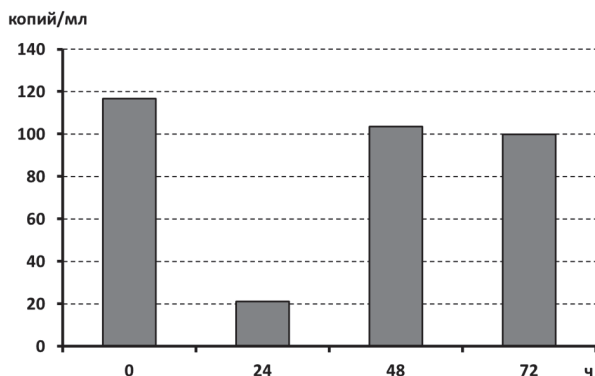


Рис. 2. Динамика уровня свободно циркулирующей мтДНК крови перевязке верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные свидетельствуют о том, что особенности динамики уровня мтДНК плазмы крови в течение 3 суток после экспериментальной лигирования верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии в целом проявляют сходство с закономерностями, ранее выявленными нами на модели мелкоочаговой ишемии миокарда, индуцированной инъекциями адреналина: с 1-х суток наблюдается тенденция к снижению данного показателя с последующим возрастанием данного показателя на 3-и сутки эксперимента [11]. Интерес представляют механизмы, определяющие характер выявленных изменений уровня мтДНК плазмы крови экспериментальных животных. Принимая во внимание ключевую роль митохондриальной дисфункции в развитии ишемических повреждений миокарда в эксперименте и клинике [1], можно предположить, что развитие структурно-функциональных нарушений митохондрий не является причиной возрастания концентрации мтДНК плазмы крови. Это также подтверждается данными, полученными на модели дислипидемии у крыс линии «Вистар»: установлено отсутствие значимых изменений уровня мтДНК на 1-е, 3-и, 5-е сутки эксперимента, несмотря на возрастание активности АЛТ и АСТ, а также формирование в клетках печени выраженных структурно-функциональных нарушений митохондрий [2, 3, 4]. Таким образом, уровень свободно циркулирующей мтДНК крови при экспериментальной ишемии миокарда не имеет положительной взаимосвязи с митохондриальной дисфункцией и процессами цитолиза, наблюдающимися в уже первые часы эксперимента. Одним из возможных объяснений полученных результатов является высвобождение из поврежденных кардиомиоцитов нуклеаз, разрушающих мтДНК и, таким образом, препятствующих возрастанию данного показателя [7]. Наблюдаемое повышение уровня мтДНК на 3-и сутки эксперимента до значений контрольной группы, по всей видимости, связано с возможным уменьшением выхода нуклеаз из поврежденных участков миокарда. При анализе данных, полученных на модели мелкоочаговой ишемии миокарда, нами сделано предположение, что повышение концентрации мтДНК плазмы на 3-и сутки связано с высвобождением мтДНК полиморфноядерными фагоцитами в составе так называемых «внеклеточных капканов» – extracellular traps [12] при активации процессов воспаления в поврежденном миокарде. Данный процесс может иметь место и в настоящем эксперименте. Безусловно, охарактеризованные временные интервалы крупноочаговой ишемии миокарда, индуцируемой перевязкой верхней трети левой нисходящей ветви коронарной артерии, не являются достаточными для получения объективной картины возможных изменений уровня мтДНК крови и оценки его диагностического потенциала. Это предопределяет необходимость исследований динамики данного показателя на более отдаленных сроках моделирования ишемии миокарда, что может способствовать развитию новых технологий мониторинга и прогнозирования острых повреждений миокарда.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект ФНМ-15-2012).

ЛИТЕРАТУРА

1. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 332–336.
2. Судаков Н.П., Новикова М.А., Никифоров С.Б. и др. Структурно-функциональные нарушения митохондрий печени при атеросклерозе в эксперименте // Известия ИГУ, серия «Биология. Экология». – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 15–19.
3. Судаков Н.П., Новикова М.А., Липко С.В. Ультра- и наноструктурные нарушения митохондрий клеток печени при экспериментальной дислиппротеидемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5. – С. 197–201.
4. Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катыхев А.И. и др. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при дислиппротеидемии и адреналиновом миокардите (экспериментальное исследование) // Известия ИГУ, серия «Биология. Экология». – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 136–142.
5. Chiu R.W., Chan L.Y., Lam N.Y. et al. Quantitative analysis of circulating mitochondrial DNA in plasma // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49. – P. 719–726.
6. Ellinger J., Müller S.C., Wernert N. et al. Mitochondrial DNA in serum of patients with prostate cancer: a

predictor of biochemical recurrence after prostatectomy // BJU Int. – 2008. – Vol. 102. – P. 628–632.

7. Fetisova T.V. Certain nitrogen-containing components of the heart, of the coronary-sinus blood and of the aorta in experimental myocardial infarct // Kardiologiya. – 1976. – Vol. 16, N 6. – P. 89–93.

8. Patrushev M., Kasymov V., Patrusheva V. et al. Mitochondrial permeability transition triggers the release of mtDNA fragments // Cell Mol. Life Sci. – 2004. – Vol. 61. – P. 3100–3103.

9. Ricci F., De Caterina R. Isolated creatine kinase-MB rise with normal cardiac troponins: a strange occurrence with difficult interpretation // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2011. – Vol. 12. – P. 736–740.

10. Searle J., Danne O., Müller C. et al. Biomarkers in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention // Minerva Cardioangiol. – 2011. – Vol. 59. – P. 203–223.

11. Sudakov N.P., Popkova N.P., Novikova M.A. et al. The level of blood plasma mitochondrial DNA upon acute myocardium damage in experiment // Biopolym. Cell. – 2012. – Vol. 28, N 4. – P. 321–324

12. Yousefi S., Mihalache C., Kozlowski E. et al. Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps // Cell Death Differ. – 2009. – Vol. 16. – P. 1438–1444.

13. Zachariah R.R., Schmid S., Buerki N. et al. Levels of circulating cell-free nuclear and mitochondrial DNA in benign and malignant ovarian tumors // Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 112. – P. 843–850.

Сведения об авторах

Судаков Николай Петрович – кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник. ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; e-mail: npsudakov@rambler.ru)

Попкова Татьяна Павловна – биолог лаборатории молекулярной диагностики центра лабораторных исследований ГУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»

Катыхев Александр Иванович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической инженерии растений ФГБУ «Сибирский институт физиологии и биохимии растений» СО РАН (664033, Иркутск, ул. Лермонтова, 132)

Гольдберг Олег Аронович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Новикова Маргарита Анатольевна – младший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Никифоров Сергей Борисович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Пушкарев Борис Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Клименков Игорь Викторович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, заведующая научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Ежикеева Светлана Дмитриевна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии центра лабораторных исследований ГУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»

Тен Мария Николаевна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии центра лабораторных исследований ГУЗ «Иркутская областная ордена «Знак Почета» клиническая больница»

Константинов Юрий Михайлович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией генетической инженерии растений ФГБУ «Сибирский институт физиологии и биохимии растений» СО РАН

Е.Б. Топольницкий^{1, 2}, В.А. Капитанов³, Ю.Н. Пономарев³, Н.А. Шефер¹, Н.А. Кривова⁴

ОЦЕНКА АЭРОГЕРМЕТИЧНОСТИ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЙ ОПТИКО-АКУСТИЧЕСКОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

¹ ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)

² ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

³ ФГБУН Институт оптики атмосферы СО РАН (Томск)

⁴ НИИ биологии и биофизики Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск)

Предложена и апробирована в эксперименте на животных простая и эффективная методика контроля пневмостаза в торакальной хирургии с применением лазерного оптико-акустического течеискателя «LaserGasTest». Используемый для работы течеискателя газ-маркер – гексафторид серы – представляет собой инертный и биологически безвредный газ, относящийся к 4-му классу опасности, а его концентрация в газонаркозной смеси при искусственной вентиляции легких не превышает предельно допустимые концентрации для воздуха рабочей зоны производных помещений 5000 мг/м³ (0,077 %). Предложенная технология обеспечивает высокоточное определение местоположения и размера дефекта дыхательной системы в режиме реального времени.

Ключевые слова: торакальная хирургия, аэрогерметичность шва, гексафторид серы, лазерный оптико-акустический течеискатель

AIR-TIGHTNESS EVALUATION IN THORACIC SURGERY WITH USE OF LASER OPTICAL-ACOUSTIC SPECTROSCOPY

E.B. Topolnitskiy^{1, 2}, V.A. Kapitanov³, Yu.N. Ponomarev³, N.A. Shefer¹, N.A. Krivova⁴

¹ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk

² Siberian State Medical University, Tomsk

³ Institute of Atmospheric Optics SB RAMS, Tomsk

⁴ Scientific Research Institute of Biology and Biophysics of Tomsk State University, Tomsk

The simple and effective method of the leakage test in thoracic surgery using laser photo-acoustic leak detector «Laser-GasTest» was suggested and tested in experiment on mongrels. Sulfur hexafluoride used for the work of leak detector is an inert and biologically harmless gas of the 4th class of danger and its concentration in medical ventilation apparatus does not exceed 5000 mg/m³ (0.077 %). The proposed technique provides real-time high-frequency determination of location and size of leakage.

Key words: thoracic surgery, airtightness suture, sulfur hexafluoride, laser optical-acoustic leak detector

При хирургических вмешательствах на трахеобронхиальном дереве и легочной ткани закономерно стремление хирургов достигнуть более высокого уровня аэрогерметичности швов. Это связано с тем, что более высокий уровень физической герметичности шва сопровождается наименьшей частотой бронхоплевральных осложнений, которые значительно замедляют медицинскую и социальную реабилитацию больного в послеоперационном периоде [5, 6].

В литературе описано несколько способов контроля пневмостаза в торакальной хирургии. Однако наиболее часто герметичность легочных или трахеобронхиальных швов, культя долевого или главного бронхов определяют путем погружения проверяемой области под слой жидкости с последующим повышением давления газонаркозной смеси в трахеобронхиальном дереве до 30 см водн. ст. [1, 6]. Признаком недостаточной герметичности является формирование в имеющихся дефектах швов воздушных пузырьков, проходящих через слой жидкости в плевральной полости. Недостатком способа является трудность визуализации дефекта в операционной ране и возможность только

ориентировочно судить об интенсивности утечки воздуха. Кроме того, после обнаружения места утечки необходимо удаление жидкости для устранения дефекта (дополнительного наложения швов, клеевой обработки и т.д.), а затем повторная проверка герметичности под слоем жидкости, что трудоемко и увеличивает продолжительность хирургического вмешательства. Также возможно поступление жидкости из плевральной полости в трахеобронхиальное дерево при дыхательных экскурсиях. Это может привести к обструкции дыхательных путей вплоть до асфиксии, а также способствует развитию послеоперационной аспирационной пневмонии.

Таким образом, имеющиеся в арсенале торакального хирурга методы контроля пневмостаза недостаточно эффективны, что требует поиска новых решений, отличающихся простотой исполнения, более высокой информативностью и чувствительностью.

В технической литературе подробно описаны методы определения герметичности различного рода объектов при помощи газоанализаторов-течеискателей, принцип действия которых основан на регистрации различными физическими методами

утечки газов-маркеров через микротрещины или швы. Представляется перспективным использовать для контроля герметичности швов в торакальной хирургии приборы и методики, разработанные в научной практике и промышленности. В качестве газов-маркеров в основном используется гелий и различные галогены, которые требуют дорогостоящего оборудования (гелиевые течеискатели), либо газы-маркеры токсичны и не могут быть использованы для контроля герметичности бронхолегочной системы по медицинским показаниям.

В настоящей работе предложена технология интраоперационного контроля герметичности культи бронха, легочных и трахеобронхиальных швов при помощи лазерного оптико-акустического течеискателя (ЛОАТ) и индикаторного средства – гексафторида серы (SF_6), представлены результаты ее апробации при стендовых испытаниях, моделирующих дыхательную систему в режиме искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и при хирургических вмешательствах в эксперименте на животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве газа-маркера нами выбран SF_6 , который представляет собой инертный и биологически безвредный газ, относящийся к 4-му классу опасности и уже применяемый в медицине [8]. Поиск утечки газа из мест дефектов культи бронха, легочных и трахеобронхиальных швов осуществлялся ЛОАТ «LaserGasTest», разработанным Институтом оптики атмосферы им. В.Е. Зуева СО РАН и Институтом лазерной физики СО РАН. В настоящее время ЛОАТ «LaserGasTest» выпускается ООО «Специальные технологии» малой серией и проходит процедуру включения в Государственный реестр средств измерений [9]. Областью применения ЛОАТ является определение локализации и интенсивности утечек SF_6 в электрооборудовании [2, 7].

Хирургические вмешательства на органах дыхания, как правило, проводятся в условиях ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ). При этом внутрилегочное давление в течение всего дыхательного цикла превышает атмосферное на 490–1500 Па [3, 5]. Этот режим способствует наилучшему распределению воздуха в легких, уменьшению шунтирования крови в них и снижению альвеолярно-артериальной разницы по кислороду. С другой стороны, принцип действия ЛОАТ основан на исследовании воздуха в районе предполагаемой течи на наличие SF_6 [2, 7]. В тестируемый объект подается смесь SF_6 с воздухом или азотом при давлении, превышающем атмосферное на 100–2000 Па. Концентрация SF_6 составляет от 0,01 до 0,1 %. Из-за перепада давления при наличии дефекта смесь начинает вытекать из объекта, и течеискатель фиксирует появление молекул SF_6 в прилегающих к дефекту слоях воздуха. Течеискатель оборудован насосом, который прокачивает воздух с газом-маркером из места забора пробы через оптико-акустический детектор.

Вышеприведенные параметры режимов ИВЛ и ЛОАТ позволяют предложить простую и эффективную

методику определения локализации и размера дефекта дыхательной системы.

Выполнена серия опытов на 4 беспородных собаках обоего пола массой тела 10–16 кг. Эксперименты на животных проводились согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Все манипуляции и выведение животных из опытов проводили под общей анестезией. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Животные получены и операции на них выполнены в НИИ биологии и биофизики (Томск). Под общей анестезией с управляемым дыханием моделировали дефект легочной ткани, культи бронха после лобэктомии и пневмонэктомии, трахеотрахеального анастомоза на уровне шейного отдела трахеи и определяли аэрогерметичность швов по разработанной технологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оригинальная технология контроля пневмостаза при операциях в торакальной хирургии заключается в следующем (решение о выдаче патента РФ на изобретение от 26.03.13 по заявке № 2011137596). После выполнения основного этапа операции в дыхательный контур аппарата ИВЛ дополнительно к газонаркозной смеси подают гексафторид серы в соотношении, не превышающем предельно-допустимую концентрацию (ПДК) в воздухе рабочей зоны производных помещений 5000 мг/м³ (0,077 %). Аэрогерметичность хирургических швов, поверхности легочной ткани, культи бронха, бронхиального или трахеального анастомоза контролируется методом обнюхивания диагностическим зондом ЛОАТ. В случаях нарушения их герметичности в режиме реального времени определяется местоположение, а по интенсивности утечки газа-маркера судят о размере дефекта.

Разработанную технологию предварительно апробировали на стендовых испытаниях на модели дыхательной системы в режиме ИВЛ. В лабораторных экспериментах аппарат ИВЛ «ФАЗА 5» (Россия) был подсоединен к резиновому шарiku, имитирующему дыхательную систему (рис. 1). Параметры аппарата ИВЛ таковы: объем вентилируемой смеси – 5×10^{-3} м³, пиковое давление – 980 Па, частота вентиляции – 0,5 Гц. В резиновом шарике иглой 26G (диаметр $0,45 \times 10^{-4}$ м), предназначенной для введения инсулина, делался прокол, отмеченный крестом. В вентилируемую смесь добавлялся SF_6 в объеме 2×10^{-6} м³ и проводилось обнюхивание течеискателем комнаты и резинового шарика. На рисунке 2 показана зависимость концентрации SF_6 в комнате (период времени 1) и в прилегающих к шарiku слоях воздуха (периоды времени 2–4). В период времени 2 и 4 забор воздуха производился на расстоянии от 0,003 до 0,01 м от места прокола, а в период 3 – вблизи от него. Диаметр пробоотборника составлял 0,003 м.

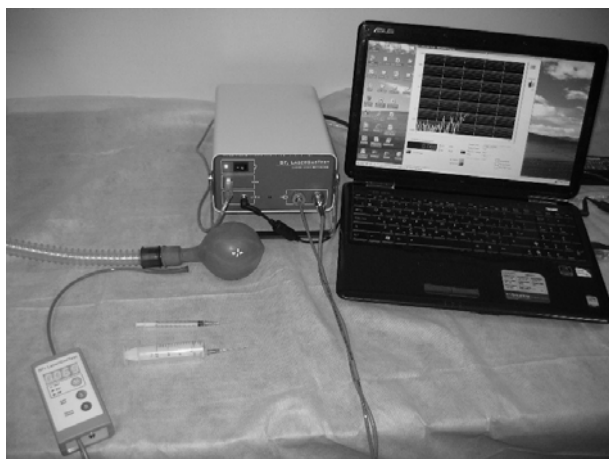


Рис. 1. Моделирование методики обнаружения местоположения и интенсивности нарушения герметичности дыхательной системы в режиме ИВЛ. ЛОАТ «LaserGasTest» и имитация дыхательной системы (резиновый шарик). Крестом на шарике отмечено место нарушения герметичности (искусственный прокол иглой 26G).

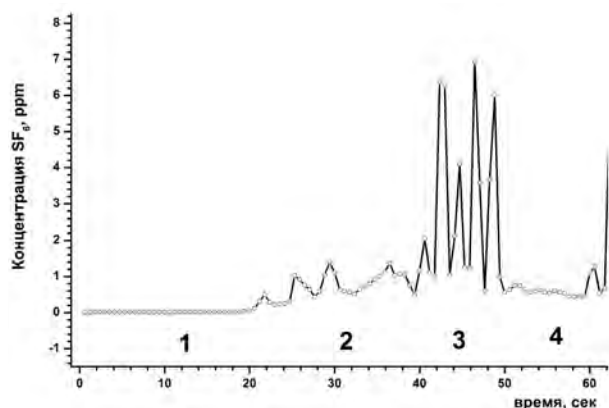


Рис. 2. Концентрация SF_6 в комнате и прилегающих к шаруку слоях воздуха в зависимости от времени и места забора пробы: 1 – забор воздуха из комнаты; 2, 4 – на расстоянии до прокола от 0,003 до 0,01 м; 3 – забор пробы из места прокола.

Согласно А.И. Пипко с соавт. [4], размер дефекта дыхательной системы можно оценить количеством газа U ($\text{м}^3 \times \text{сек}^{-1}$), вытекающего из него в единицу времени при разнице давлений $\Delta P = 1$ Па.

Оценим U , принимая во внимания то, что лазерный течеискатель измеряет относительную концентрацию c_{SF_6} в измерительной ячейке оптоакустического детектора, суммируя сигнал в течение одной секунды. При условии, что все молекулы SF_6 выходящие из течи попадают в ячейку, относительная концентрация определяется соотношением:

$$c_{\text{SF}_6} = \frac{N_{\text{SF}_6}}{N_c} \quad (1).$$

Число молекул SF_6 , выходящих из течи за одну секунду, равно:

$$N_{\text{SF}_6} = \frac{U \times \Delta P \times n}{k \times T} \quad (2),$$

где: ΔP – превышение давления, создаваемое аппаратом ИВЛ (Па); n – относительная концентрация SF_6

в дыхательной системе; k – постоянная Больцмана (Дж/К); T – температура дыхательной смеси (К).
Общее число молекул, прокачиваемых через измерительную ячейку за одну секунду, равно:

$$N_c = \frac{S_p \times P}{k \times T} \quad (3),$$

где: S_p – производительность насоса (скорость прокачки воздуха через измерительную ячейку) ($\text{м}^3 \times \text{сек}^{-1}$); P – давление воздуха (Па).

Исходя из формул 1–3, количество газа U , вытекающего из дефекта, можно оценить из соотношения:

$$U = \frac{c_{\text{SF}_6} \times S_p \times P}{\Delta P \times n} \quad (4).$$

Размер дефекта, обусловленного проколом шарика иглой 26G, при скорости прокачки воздуха лазерным течеискателем $S_p = 1 \times 10^{-5} \text{ м}^3 \times \text{сек}^{-1}$ составил $U = 1,8 \times 10^{-5} \text{ м}^3 \times \text{сек}^{-1}$ или $1,55 \text{ м}^3 \times \text{сутки}^{-1}$.

ЛОАТ «LaserGasTest» оборудован системой звуковой индикации (повышение частоты и интенсивности звука при увеличении концентрации SF_6), что позволяет тем самым в режиме реального времени определить местоположение и размер дефекта. Результаты стендовых испытаний показали перспективность предложенной методики обнаружения местоположения дефекта и качества пневмостаза в дыхательной системе в условиях ИВЛ. При этом погрешность локализации дефекта составила 0,003 м и зависела от диаметра пробоотборника.

Тестирование технологии определения места и размера дефектов дыхательной системы в экспериментах на животных

В качестве подопытных животных были выбраны собаки, поскольку в физиологическом отношении их дыхательная система подобна таковой у человека. Под внутривенным пропофоловым наркозом с управляемым дыханием выполнялась торакотомия слева, в диафрагмальной доле легкого инъекционной иглой 26G ($0,45 \times 10^{-4} \text{ м}$), предназначенной для введения инсулина, создавался дефект висцеральной плевры. В дыхательный контур при осуществлении ИВЛ в воздушную смесь добавляли SF_6 с концентрацией порядка 0,001–0,07 % и проводили измерения концентрации SF_6 в воздухе операционной и вблизи дыхательного контура ИВЛ и животного. В дальнейшем местоположение дефекта и интенсивность утечки регистрировали, согласно описанной выше методике. На рисунке 3 показана зависимость концентрации SF_6 в воздухе от времени и положения места забора пробы. В период времени 1 забор воздуха производился на расстоянии от 0,005 до 0,05 м от места дефекта, а в период 2 – вблизи от него. Затем осуществляли лобэктомия, завершающую пневмонэктомию, соответственно определяли герметичность культи долевого или главного бронха. Одному животному выполнили цервикотомию, циркулярную резекцию трахеи с межтрахеальным анастомозом. Далее по описанной выше технологии

проводили контроль пневмостаза при помощи ЛОАТ «LaserGasTest» и индикаторного средства – SF₆.

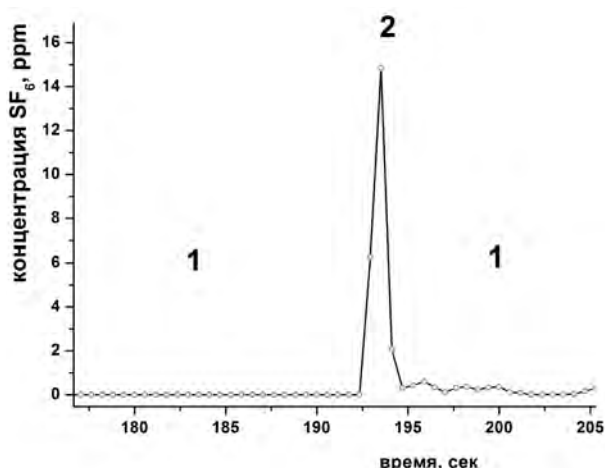


Рис. 3. Зависимость концентрации SF₆ в воздухе от времени и положения места забора пробы: 1 – забор пробы производится на расстоянии от 0,005 до 0,05 м от дефекта; 2 – забор пробы производится вблизи дефекта.

Во всех случаях, основываясь на звуковой индикации течеискателя и мониторинге концентрации SF₆ с использованием компьютера, удалось во время операции в режиме реального времени просто и с высокой точностью локализовать дефект, а также судить о его размере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе предложена и апробирована при стендовых испытаниях и в эксперименте на животных простая и эффективная методика контроля пневмостаза в торакальной хирургии с применением ЛОАТ «LaserGasTest». Используемый

для работы течеискателя газ-маркер – гексафторид серы – представляет собой инертный и биологически безвредный газ, а его концентрация в дыхательной смеси ИВЛ не превышает ПДК для воздуха рабочей зоны производных помещений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бежан Л. Резекции легких. Анатомические основы и хирургическая методика. – 1981. – 416 с.
2. Долин А.П., Карапузиков А.И., Ковалькова Ю.А. Эффективность использования лазерного течеискателя элегаза «Карат» для определения места и уровня развития дефектов электрооборудования // Электро. – 2009. – № 6. – С. 25–28.
3. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
4. Пипко А.И., Плисковский В.Я., Пенчко Е.А. Конструирование и расчет вакуумных систем. – М.: Энергия, 1979. – 504 с.
5. Торакальная хирургия: Руководство для врачей / Под ред. Л.Н. Бисенкова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. – 928 с.
6. Хирургия легких и плевры: Руководство для врачей / Под ред. И.С. Колесникова, М.И. Лыткина. – Л.: Медицина, 1988. – 560 с.
7. Шерстов И.В., Капитанов В.А., Агеев Б.Г. и др. Лазерный оптико-акустический течеискатель // Оптика атмосферы и океана. – 2004. – Т. 17, № 2–3. – С. 119–123.
8. Элегаз. Свойства [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://elegas.ru/elegaz_opt.html.
9. SF₆ LaserGasTest – система для поиска утечек элегаза (SF₆) в высоковольтной коммутационной аппаратуре с элегазовой изоляцией [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.detectors.lc-solutions.com/p1_r.php.

Сведения об авторах

Топольницкий Евгений Богданович – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим торакальным отделением ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96; тел.: 8 (3822) 64-61-93; e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru)

Капитанов Венедикт Андреевич – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лазерной спектроскопии ФГБУН Институт оптики атмосферы СО РАН (634021, г. Томск, пл. Академика Зueva, 1)

Пономарев Юрий Николаевич – доктор физико-математических наук, профессор, заведующий лабораторией лазерной спектроскопии ФГБУН Институт оптики атмосферы СО РАН

Шефер Николай Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (e-mail: schefer@sibmail.com)

Кривова Наталья Андреевна – доктор биологических наук, профессор, директор НИИ биологии и биофизики Национального исследовательского Томского государственного университета

К.И. Усов, Г.Г. Юшков

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОГО
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА «ПРОТУБ-3®» ПРИ ОДНОКРАТНОМ
ВВЕДЕНИИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**

ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Было проведено экспериментальное доклиническое исследование комбинированного противотуберкулезного препарата «Протуб-3®». В условиях проведенного исследования препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг не вызвал фармакологического эффекта по всем регистрируемым показателям в эксперименте. Однако установлено, что в дозах, превышающих 8 мг/кг, препарат вызывает ряд дозозависимых фармакологических эффектов. К полученным оценочным эффектам препарата «Протуб-3®» можно отнести повышение ректальной температуры тела, систолического артериального давления, суммационно-порогового показателя, потребление кислорода и одновременное снижение выделяемого углекислого газа, уменьшение продолжительности гексеналового сна, уменьшение ЧСС, подавление спонтанной двигательной активности, исследовательского рефлекса у крыс.

Ключевые слова: противотуберкулезный препарат, комбинированный препарат, изониазид, рифампицин, пирразинамид, синтетическое антибактериальное средство, ансамицины, побочные реакции, фармакологический эффект

**PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF COMBINED ANTITUBERCULAR PREPARATION
“PROTUB-3®” AT SINGLE INTRODUCTION IN EXPERIMENTAL CONDITIONS**

K.I. Usov, G.G. Yushkov

Angarsk State Technical Academy, Angarsk

An experimental preclinical study of combined antitubercular preparation “Protub-3®” was conducted. Under conditions of performed research “Protub-3®” in dose 8 mg/kg didn’t cause pharmacological effect in all registered indices in experiment. But it was established that the preparation in doses more than 8 mg/kg caused a number of dose-dependent pharmacological effects. Increase of rectal temperature, systolic arterial pressure, sum-liminal index, consumption of oxygen and simultaneous decrease of carbonic gas emission, decrease of duration of hexenal sleep, decrease of heart rate, suppression of spontaneous motive activity, rats’ research reflex can be related to the number of estimation effects of “Protub-3®”.

Key words: antitubercular preparation, combined preparation, isoniazid, rifampicin, piraziamid, synthetic antibacterial means, ansamicines, collateral reactions, pharmacological effect

Туберкулез является одной из важнейших проблем современного здравоохранения. В связи с появлением новых штаммов *M. tuberculosis*, на которые стандартные методы лечения монопрепаратами практически не действуют, необходим поиск эффективных комбинаций нескольких фармакологических средств с противотуберкулезной активностью в составе единой лекарственной формы, представляющей комбинированный противотуберкулезный препарат [1, 4].

Проблема эффективности противотуберкулезной терапии постоянно привлекает внимание фтизиатров, фармакологов. Это особенно актуально на современном этапе, когда отмечается рост заболеваемости туберкулезом, увеличение остро прогрессирующих лекарственно устойчивых форм заболевания. При этом снижается эффективность лечения больных туберкулезом и увеличивается смертность от него. Базисом противотуберкулезной терапии являются антибактериальные (противотуберкулезные) препараты (ПТП), оказывающие бактериостатическое, а порой и бактериолитическое действие на микобактерию туберкулеза. По рекомендации ВОЗ в настоящее время для лечения туберкулеза применяются 4–5 ПТП. У больных туберкулезом применение антибактериальных препаратов требуется длительно, в течение многих месяцев и даже лет. В этих условиях

длительного применения ПТП может создаться напряжение некоторых ферментативных систем, функций печени, почек и других органов [1, 6]. Это обуславливает развитие побочных реакций со стороны организма, ограничивает возможности врача в лечении больного. Данные ряда авторов свидетельствуют о нарастании частоты побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты [1, 4]. По данным различных авторов, частота ПР на ПТП колеблется в широких пределах – от 7 до 69 % [1]. Следствием развития непереносимости того либо иного ПТП является необходимость его замены, а порой и вовсе изменения всей схемы химиотерапии. Развитие ПР на ПТП снижает репаративные возможности организма, отрицательно влияет на его иммунорезистентность, негативно влияя на результаты терапии [1].

Изучение фармакологических эффектов с выявлением нежелательных, ПР организма на этапе доклинических исследований является очень важной задачей экспериментальной фармакологии. В общем под фармакологическим эффектом следует понимать изменения метаболизма и функции клеток, органов или систем организма, возникающие под влиянием лекарственного средства, результат последовательных изменений в функциях органов и систем организма.

Целью настоящего исследования являлось изучение фармакологических эффектов при однократном введении комбинированного ПТП «Протуб-3®» в условиях эксперимента на этапе доклинического исследования этого препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат «Протуб-3®» – это современный комбинированный противотуберкулезный препарат, предназначенный для проведения полихимиотерапии туберкулеза, производства ОАО «Фармасинтез» (г. Иркутск). Состав препарата отражен в таблице 1.

Комбинация изониазида, рифампицина, пиразинамида в составе препарата «Протуб-3®» активна в отношении *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития. Рифампицин – полусинтетический антибиотик из группы ансамицинов, блокирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Изониазид угнетает синтез миколовой кислоты клеточной стенки микобактерий туберкулеза. Рифампицин и изониазид активны в отношении быстрорастущих внеклеточных микроорганизмов, оказывают бактерицидное действие на расположенных внутриклеточно возбудителей. Рифампицин активен также в отношении прерывисто-растущих форм *Mycobacterium tuberculosis*. В низких концентрациях действует бактерицидно, помимо микобактерий туберкулеза, на возбудителей бруцеллеза, легионеллеза, сыпного тифа, лепры, трахомы, в высоких концентрациях – на некоторые грамотрицательные микроорганизмы. Пиразина-

мид действует бактерицидно на внутриклеточные микобактерии, а также на *Mycobacterium tuberculosis* на разных стадиях ее развития, хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения.

Исследование выполнено на нелинейных крысах М (самцах) и F (самках), подобранных по принципу функционального подобию, с массой 180–190 г, полученных из специализированного вивария (ветеринарное удостоверение 238 № 0019480). Исследование проведено в соответствии с этическими требованиями, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР № 755 от 12.08.1977) [3]. Содержание животных соответствовало СанПиН 2.1.2.12-18-2006 «Санитарные правила по обустройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Исследования выполнялись, согласно Правилам лабораторной практики (Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации № 708н от 23 августа 2010 г.). Работы выполнены, согласно рекомендациям Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2].

Животные были разделены на группы опыта ($n = 10$ М; $n = 10$ F), динамического ($n = 10$ М; $n = 10$ F) и фонового контроля (интактные животные). Подопытным крысам препарат «Протуб-3®» вводили внутрижелудочно в трех исследуемых дозах – 8, 50 и 175 мг/кг, однократно, в виде водной взвеси с помощью металлического атравматического зонда. Дозирование препарата вели по изониазиду. Контрольным

Таблица 1

Состав препарата «Протуб-3®»

№ п/п	Вещество	Количество, мг
1.	Активные вещества ядра – фармакологическая группа	
1.1.	Изониазид – синтетическое антибактериальное средство	150,00
1.2.	Рифампицин – <u>ансамицины</u>	225,00
1.3.	Пиразинамид – синтетическое антибактериальное средство	750,00
2.	Вспомогательные вещества ядра – назначение	
2.1.	Целлюлоза микрокристаллическая – связующее	55,00
2.2.	Твин-80 (полисорбат 80) – дезинтегратор	0,50
2.3.	Поливинилпирролидон среднмолекулярный (коллоидон-25) – связующее	23,90
2.4.	Кремния диоксид коллоидный (аэрозоль) – скользящее	9,20
2.5.	Натрия крахмала гликолат (примогель) – дезинтегратор	40,20
2.6.	Магния стеарат – смазывающее	5,60
2.7.	Магния гидросиликат (тальк) – скользящее	5,40
3.	Вещества оболочки – назначение	
3.1.	Гидроксипропилметилцеллюлоза 15 – пленкообразователь	25,00
3.2.	Полиэтиленгликоль 6000 – пластификатор	5,00
3.3.	Масло касторовое – пластификатор	1,00
3.4.	Магния гидросиликат (тальк) – скользящее	0,80
3.5.	Титана диоксид – краситель	1,20
3.6.	Железа оксид желтый – краситель	1,50
3.7.	Железа оксид красный – краситель	0,50

животным вводили внутривенно дистиллированную воду в эквивалентном объеме введенного количества препарата. Перед началом эксперимента стадии эстрального цикла у крыс-F определялись при исследовании вагинального мазка с выделением стадий эстрального цикла (Becker et al, 2005).

В качестве показателей общего состояния животных были выбраны: масса тела; потребление воды; общий обмен у крыс с использованием прибора «Spirolyt-2»; ректальная температура тела у крыс – с помощью электронного термометра «Омрон»; продолжительность гексеналового сна, введением 2% раствора гексенала в дозе 90 мг/кг внутривенно; спонтанная двигательная активность (СДА) крыс регистрировалась автоматически до и после окончания введения препаратов [3]; деятельность ЦНС оценивали по суммационно-пороговому показателю; оценка двигательной и ориентировочно-исследовательской активности (норковый рефлекс у крыс) проводилась по методу Г.З. Суфиновой (2009); электрокардиографию (ЭКГ) и ЧСС у крыс проводили на ненаркотизированных животных. ЭКГ регистрировали во 2-м стандартном отведении, спустя несколько минут после фиксирования животного [3]; систолическое артериальное давление (САД) у крыс измеряли с помощью прибора «Регистратор артериального давления у животных». Обследование животных и регистрацию показателей вели на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е, 21-е сутки от начала введения препарата «Протуб-3®».

Статистический анализ полученных результатов проводили в табличном процессоре Microsoft Office Excel 2013. Статистическую значимость различий данных опыта и контроля оценивали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента. Различия между экспериментальными данными, полученными в группах опыта и контроля, считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При введении препарата «Протуб-3®» в дозе 175 мг/кг отмечено снижение прироста массы тела, как у крыс-М (на 3-и сутки – $154,2 \pm 0,7$ г; на 7-е сутки – $162,0 \pm 0,6$ г; на 14-е сутки – $166,8 \pm 0,6$ г; на 21-е сутки – $175,4 \pm 0,7$ г; в динамическом контроле, соответственно, $172,4 \pm 0,5$ г, $173,7 \pm 0,6$ г, $175,3 \pm 0,6$ г и $179,6 \pm 0,6$ г; $p < 0,05$), так и у крыс-F (на 3-и сутки – $151,2 \pm 0,7$ г; на 7-е сутки – $162,0 \pm 0,7$ г; на 14-е сутки – $165,1 \pm 0,6$ г; на 21-е сутки – $178,4 \pm 0,5$ г; в динамическом контроле, соответственно, $168,9 \pm 0,6$ г, $169,6 \pm 0,6$ г, $171,5 \pm 0,5$ г и $175,4 \pm 0,6$ г; $p < 0,05$) при некотором увеличении потребления воды, с нормализацией показателей к 21-м суткам. При введении препарата в дозе 50 мг/кг

динамика была той же, но изменения величин показателей не выходили за границы тенденций. Препарат в дозе 8 мг/кг не вызывал статистически достоверных отклонений показателей прироста массы тела и потребления воды от аналогичных показателей животных из группы динамического контроля.

Потребление кислорода при введении препарата «Протуб-3®» в дозе 175 мг/кг повысилось на 1–3-и сутки, но к 7-м суткам показатель нормализовался до уровня динамического и фонового контроля. Для крыс-М (на 1-е сутки – $26,1 \pm 0,15$ %; на 3-и сутки – $24,6 \pm 0,14$ %; в динамическом контроле, соответственно, $18,5 \pm 0,10$ % и $18,5 \pm 0,10$ %; $p < 0,05$), для крыс-F (на 1-е сутки – $25,8 \pm 0,16$ %; на 3-и сутки – $24,0 \pm 0,12$ %; в динамическом контроле, соответственно, $18,2 \pm 0,08$ % и $18,4 \pm 0,10$ %; $p < 0,05$). Содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе синхронно статистически достоверно при $p < 0,05$ снижалось до $1,1 \pm 0,07$ % (крысы-М) и $1,2 \pm 0,08$ % (крысы-F) на 3-и сутки (в динамическом контроле на тот же срок обследования животных – до $1,8 \pm 0,04$ % и $1,7 \pm 0,05$ % соответственно). Некоторое статистически достоверное повышение потребления кислорода при $p < 0,05$ отмечено и при введении препарата в дозе 50 мг/кг: до $20,2 \pm 0,1$ % у крыс-М и до $19,4 \pm 0,08$ % у крыс-F на 1-е сутки обследования, но без отчетливого снижения углекислого газа. Препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг статистически достоверных отклонений от величин динамического и фонового контроля не вызывал.

Ректальная температура у подопытных животных повысилась на 3-и сутки при введении им препарата «Протуб-3®» в дозе 175 мг/кг. Препарат в дозах 50 мг/кг и 8 мг/кг повышения температуры тела не вызывал (табл. 2).

Систолическое артериальное давление при введении препарата в дозе 175 мг/кг повышалось на 1–7-е сутки обследования, но в дальнейшем нормализовалось. Для крыс-М пик пришелся на 3-и сутки – $134,6 \pm 1,2$ мм рт. ст., в динамическом контроле – $111,8 \pm 1,0$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); для крыс-F – также на 3-и сутки – $136,7 \pm 1,2$ мм рт. ст., в динамическом контроле – $112,2 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Препарат «Протуб-3®» в дозе 50 мг/кг и 8 мг/кг повышения систолического артериального давления не вызывал. Частота сердечных сокращений на 3-и сутки при дозе 175 мг/кг несколько снижалась: для крыс-М – $473,6 \pm 7,6$ уд./мин, в динамическом контроле – $494,8 \pm 2,7$ уд./мин ($p < 0,05$); для крыс-F – $468,1 \pm 6,6$ уд./мин, в динамическом контроле – $495,2 \pm 2,8$ уд./мин ($p < 0,05$).

Суммационно-пороговый показатель (СПП) статистически достоверно повышался ($p < 0,05$) при введении препарата «Протуб-3®» в дозах 175 мг/кг и

Таблица 2
Ректальная температура (°C) у крыс при введении препарата «Протуб-3®» на 3-и сутки обследования животных

Доза препарата	Интактные крысы-М	Интактные крысы-F	Подопытные крысы-М	Подопытные крысы-F
175 мг/кг	$36,3 \pm 0,1$	$36,4 \pm 0,1$	$39,6 \pm 0,1^*$	$39,7 \pm 0,1^*$
Динамический контроль (крысы)			$36,3 \pm 0,1$	$36,4 \pm 0,1$

Примечание: * – статистически достоверно при $p < 0,05$.

Таблица 3

СПП и время гексеналового сна у крыс на 1-е и 3-и сутки обследования

Регистрируемый показатель, ед. изм.	Доза препарата	Интактные крысы (фон)		Подопытные крысы			
				1-е сутки обследования		3-и сутки обследования	
		М	Ф	М	Ф	М	Ф
СПП, В	175 мг/кг	7,1 ± 0,5	7,3 ± 0,5	9,6 ± 0,8	10,1 ± 0,8	13,6 ± 0,9	12,0 ± 0,8
	50 мг/кг	7,1 ± 0,5	7,1 ± 0,5	8,3 ± 0,4	8,4 ± 0,5	9,5 ± 0,6	9,7 ± 0,7
Динамический контроль	вода	7,1 ± 0,4	7,6 ± 0,4	7,2 ± 0,3	7,5 ± 0,5	7,1 ± 0,4	7,4 ± 0,2
Время гексеналового сна, мин	175 мг/кг	39,3 ± 0,5	38,4 ± 0,5	30,3 ± 0,9	31,0 ± 1,0	33,6 ± 0,8	34,5 ± 0,9
Динамический контроль	вода	39,4 ± 0,5	38,6 ± 0,6	39,2 ± 0,6	38,5 ± 0,4	38,3 ± 0,7	38,0 ± 0,6

50 мг/кг на 1–3-и сутки, но в дальнейшем нормализовался (табл. 3). Препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг не вызывал изменений величин показателя.

Продолжительность гексеналового сна на 1–3-и сутки статистически достоверно снижалась ($p < 0,05$) при дозах 175 и 50 мг/кг (табл. 3). Препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг статистически достоверных отклонений от величин динамического и фонового контроля не вызывал.

Спонтанная двигательная активность подопытных крыс снижалась на 1-е, 3-и сутки обследования при введении препарата «Протуб-3®» в дозе 175 мг/кг: для крыс-М на 1-е сутки – $70,9 \pm 10,0$ перем./3 мин, на 3-и сутки – $87,2 \pm 8,4$ перем./3 мин, в динамическом контроле – соответственно, $114,2 \pm 6,4$ перем./3 мин и $112,6 \pm 6,1$ перем./3 мин ($p < 0,05$); для крыс-Ф на 1-е сутки – $73,4 \pm 9,1$ перем./3 мин, на 3-и сутки – $85,8 \pm 6,2$ перем./3 мин, в динамическом контроле – соответственно, $116,3 \pm 4,5$ % и $113,5 \pm 5,6$ % ($p < 0,05$). Исследовательский рефлекс подавлялся при дозах 175 мг/кг (для крыс-М пик на 1-е сутки ($2,0 \pm 0,7$ загл./3 мин), в динамическом контроле – $6,9 \pm 0,0$ загл./3 мин ($p < 0,05$); для крыс-Ф пик на 1-е сутки – $2,6 \pm 0,8$ загл./3 мин, в динамическом контроле – $7,7 \pm 0,4$ загл./3 мин ($p < 0,05$)) и 50 мг/кг на 1-е и 3-и сутки обследования. В дальнейшем же показатель приближался к динамическому и фоновому контролю. Препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг статистически достоверных отклонений от величин динамического и фонового контроля не вызывал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях проведенного исследования препарат «Протуб-3®» в дозе 8 мг/кг (близкой к дозе, которая используется в клинической практике) не вызвал фармакологического эффекта по всем регистрируемым показателям в эксперименте, что свидетельствует о надежности препарата в дозе 8 мг/кг. По нашим данным [5], состояние переживших острую интоксикацию, препаратом «Протуб-3®», животных позволяет сделать заключение о приемлемой переносимости и малотоксичности препарата «Протуб-3®». Подтверждением тому служит и возможность отнесения препарата «Протуб-3®» к малотоксичным по Hodge и Sterner. Положительно характеризует

препарат «Протуб-3®» и отсутствие различий фармакологических эффектов по полу животных.

Однако следует отметить, что в условиях проведенного эксперимента были получены дозозависимые фармакологические эффекты при введении препарата «Протуб-3®» в превышающих дозах 175 мг/кг и 50 мг/кг, пик проявления фармакологических эффектов на введение препарата «Протуб-3®» был отмечен на 3-и сутки обследования подопытных животных. К полученным оценочным эффектам препарата «Протуб-3®» можно отнести повышение ректальной температуры тела, систолического артериального давления, СПП, потребление кислорода и одновременное снижение выделяемого углекислого газа, уменьшение продолжительности гексеналового сна, уменьшение ЧСС, подавление спонтанной двигательной активности, исследовательского рефлекса у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольф С.Б. Нежелательные проявления полихимиотерапии туберкулеза // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 1. – С. 61–63.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Руководство к практическим занятиям по физиологии человека и животных: учеб. пособие / Под ред. И.П. Ашмарина, А.А. Каменского, Г.С. Суховой. – М.: МГУ, 2004. – 256 с.
4. Мишин В.Ю., Васильева И.А., Макеева В.Г. Частота, характер и диагностика побочных реакций у больных туберкулезом легких при химиотерапии основными препаратами // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 7. – С. 24–29.
5. Усов К.И., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Гушин А.С. Острая токсичность противотуберкулезных препаратов содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012. – № 2. – С. 30–32.
6. Усов К.И., Юшков Г.Г., Шаура Ю.Ю., Гушин А.С. Токсикологическая оценка комбинированного противотуберкулезного препарата «Протуб-2®» // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4. – С. 201–204.

Сведения об авторах

Усов Константин Ильич – кандидат биологических наук, руководитель отдела токсикологии НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, Иркутская область, г. Ангарск, ул. Партизанская, д. 2; тел.: 8 (3955) 95-70-68; e-mail: mashan_rpr@mail.ru).

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

А.В. Федоров, С.М. Николаев, З.Г. Самбуева, Я.Г. Разуваева, А.А. Торопова, Е.В. Ферубко

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТА *LOMATOGONIUM CARINTHIACUM* ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)

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

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

Минздрава России (Иркутск)

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)

Проводили исследования фармакотерапевтической эффективности сухого экстракта *Lomatogonium carinthiacum* при токсическом гепатите. Экспериментальный гепатит вызывали введением тетрациклина гидрохлорида белым крысам (линия Wistar) в дозе 1,0 г/кг массы 1 раз в сутки в течение 7 дней. Экстракт *L. carinthiacum* вводили *per os* в дозе 100 мг/кг в течение 26 дней. Установлено, что экстракт *L. carinthiacum* при тетрациклиновом гепатите у белых крыс оказывает выраженное гепатопротекторное влияние, характеризующееся ингибированием нарушений желчеобразовательной, холатосинтетической функции печени: увеличение скорости секреции желчи, сохранение концентрации холатов в ней, снижение содержания холестерина, триацилглицеридов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных во все сроки исследований. Исследуемое средство уменьшает дистрофические и некротические процессы в гепатоцитах, снижает интенсивность воспалительной инфильтрации печени и стимулирует регенерацию печеночных клеток при тетрациклиновом гепатите. О выраженном антиоксидантном действии *L. carinthiacum* свидетельствуют снижение в гомогенате печени животных содержания МДА и повышение активности каталазы по отношению к показателям контрольных животных.

Ключевые слова: *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb., экстракт, гепатопротекторное действие

PHARMACOTHERAPEUTIC ACTIVITY *LOMATOGONIUM CARINTHIACUM* EXTRACT AT EXPERIMENTAL HEPATITIS

A.V. Fedorov, S.M. Nikolaev, Z.G. Sambuyeva, Ya.G. Razuvaeva, A.A. Toropova, E.V. Ferubko

Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude

Buryat State University, Ulan-Ude

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk

Russian Institute of Medicinal and Aromatic plants, Moscow

Pharmacotherapeutic efficiency of the dry extract from *Lomatogonium carinthiacum* in toxic hepatitis was studied. Experimental hepatitis was caused by the introduction of tetracycline hydrochloride to Wistar white rats in the dose of 1,0 g/kg of the animal weight once a day during 7 days. The extract from *L. carinthiacum* was administered *per os* in the dose of 100 mg/kg during 26 days. It was established that the extract from *L. carinthiacum* had a marked hepatoprotective effect in the case of tetracycline hepatitis in white rats that is characterized by inhibition of the disturbances in choleretic and cholate-synthetic functions of the liver: the increase of bile secretion rate, preservation of cholate concentration in the bile, the decrease in the content of cholesterol triacylglycerides and alkaline phosphatase activity in the animal blood serum during the whole period of experiments. The tested remedy diminishes dystrophic and necrotic processes in hepatocytes, decreases the intensity of inflammatory infiltration in the liver and stimulates regeneration of liver cells in tetracycline hepatitis. The decrease of MDA content in the liver homogenate and increase in catalase activity against the same indices in control animals testify the marked antioxidant effect of *L. carinthiacum*.

Key words: *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb., extract, hepatoprotective effect

Применение лекарственных средств различных групп (антибиотики, цитостатики и др.) с лечебной целью при заболеваниях нередко сопровождается гепатотоксическим эффектом, что обусловлено особенностями кровоснабжения печени и метаболизмом указанных препаратов [10, 11]. В частности антибиотики тетрациклинового ряда оказывают прямое повреждающее действие на печень, в патогенезе которого преобладают проявления синдрома холестаза [1, 14, 15]. Вследствие этого нарушаются многие функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны, снижается резистентность гепатоцитов, наблюдается истощение эндогенной антиоксидантной системы организма [6].

В связи с этим актуальным представляется поиск средств, способных повышать резистентность печени

к повреждающему действию лекарственных препаратов. Особого внимания заслуживают средства природного происхождения, отличающиеся, как правило, широтой фармакотерапевтического действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения. Кроме этого, многие фитопрепараты могут использоваться в качестве средств вспомогательной терапии [9].

Нами были проведены исследования по оценке влияния экстракта сухого *Lomatogonium carinthiacum* (Wulf.) Reichenb. (ломатогониум каринтийский) на течение тетрациклинового повреждения печени у белых крыс. Экстракт *L. carinthiacum* получали спиртово-водным экстрагированием. В полученном экстракте ломатогониума каринтийского установлено значительное содержание флавоноидов, кумаринов,

три萜пеновых сапонинов, каротиноидов, ксантоновых агликонов, иридоидов, аскорбиновой кислоты, водорастворимых полисахаридов [7].

Цель работы: оценить фармакотерапевтическую эффективность экстракта *L. carinthiacum* при экспериментальном гепатите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальный гепатит воспроизводили на белых крысах линии Wistar обоего пола с массой 170–200 г путем внутрижелудочного введения тетрациклина гидрохлорида в дозе 1,0 г/кг массы 1 раз в сутки в течение 7 дней [9]. Крысам опытной группы, наряду с введением тетрациклина, вводили *per os* экстракт *L. carinthiacum* в дозе 100 мг/кг (экспериментально-терапевтическая доза) в виде водного раствора, 1 раз в сутки, на протяжении всего опыта. Отдельной группе крыс в качестве препарата сравнения вводили карсил в дозе 50 мг/кг по аналогичной схеме. Животным контрольной группы на фоне введения им тетрациклина вводили эквивалентное количество очищенной воды в аналогичном режиме. Интервалы между введениями тетрациклина гидрохлорида и лекарственных веществ, а также воды в соответствующих группах животных составляли 4–5 часов. Исследования проводили на 14-е и 26-е сутки с начала опыта. Функциональное состояние печени оценивали по скорости секреции и общему количеству выделенной желчи у наркотизированных крыс, а также по содержанию в желчи основных ее ингредиентов: билирубина [12], желчных кислот и холестерина [8]. В сыворотке крови определяли содержание холестерина, триацилглицеридов и активность щелочной фосфатазы [5]. Кроме того, в гомогенате печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [13] и активность каталазы [4]. Для оценки морфофункционального состояния печени подопытных животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методик. Для гистологического исследования

кусочки печени крыс фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Для выявления активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) свежемороженные срезы печени, приготовленные на криостате, окрашивали тетразолиевым синим (по Нахласу), а содержания гликогена – ШИК-реакцией и нейтральных жиров – Суданом IV [3]. Значимость различий между указанными параметрами среди экспериментальных групп оценивали с помощью непараметрического критерия U Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что введение животным тетрациклина в высоких дозах угнетает функциональное состояние печени. Сравнение показателей холерической реакции у крыс интактной и контрольной групп отражало холестатическое действие тетрациклина, что проявлялось в снижении скорости секреции желчи, а также содержания в ней желчных кислот и билирубина (табл. 1, 2), а также в повышении уровня содержания холестерина, триацилглицеридов и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных (табл. 3). Наряду с этим наблюдали активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), о чем свидетельствовало повышение МДА и снижение активности фермента антиоксидантной защиты – каталазы (табл. 4).

Курсовое введение животным экстракта *L. carinthiacum* в указанной дозе характеризовалось выраженным фармакотерапевтическим влиянием на течение гепатита. У крыс, получавших указанный экстракт, на 14-е сутки наблюдения скорость секреции желчи превышала показатели крыс контрольной группы на 25,4 %, 27,3 %, 26,4 % и 35,6 % соответственно на 1–4-е часы опыта. Общее количество выделенной желчи у животных указанной группы превышало контроль на 23,6 %. При биохимическом исследовании желчи установлено, что экстракт *L. carinthiacum* ограничивает нарушения холатосинте-

Таблица 1
Влияние экстракта *L. carinthiacum* на скорость секреции желчи у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	Скорость секреции желчи в течение 4 часов, мг/мин на 100 г			
	1 ч	2 ч	3 ч	4 ч
14-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	7,2 ± 0,4	6,9 ± 0,3	6,7 ± 0,5	6,0 ± 0,4
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	5,5 ± 0,1	5,5 ± 0,2	5,3 ± 0,3	4,5 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	6,9 ± 0,3*	7,0 ± 0,2*	6,7 ± 0,2*	6,1 ± 0,2*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	6,7 ± 0,2*	6,6 ± 0,3*	6,2 ± 0,1*	5,9 ± 0,1*
26-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	6,9 ± 0,3	7,0 ± 0,5	6,8 ± 0,4	6,2 ± 0,2
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	6,0 ± 0,1	6,1 ± 0,2	6,0 ± 0,2	5,7 ± 0,1
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	6,9 ± 0,2*	7,2 ± 0,2*	6,7 ± 0,4	6,2 ± 0,2*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	6,8 ± 0,1	6,3 ± 0,2	6,2 ± 0,3	5,8 ± 0,3

Примечание: * – здесь и далее различия значимы, по сравнению с данными у животных контрольной группы при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группе.

Таблица 2

Влияние экстракта *L. carinthiacum* на общее количество и биохимический состав желчи у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	Общее количество желчи за 1–4 ч опыта, мг/100 г	Желчные кислоты, мг/ %	Билирубин, мг/%	Холестерин, мг/%
14-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	1614 ± 64,3	1117,2	36,0	163,1
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	1296 ± 73,8	769,5	27,0	112,7
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	1602 ± 58,6*	1140,0	32,0	155,0
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	1536 ± 22,6*	1083,0	30,0	156,0
26-е сутки				
Интактная (H ₂ O), n = 6	1614 ± 81,3	1500,8	33,0	111,7
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	1428 ± 50,0	1288,2	18,0	85,5
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	1620 ± 61,2*	1504,8	24,0	97,4
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	1506 ± 48,8	1389,0	19	111,8

Таблица 3

Влияние экстракта *L. carinthiacum* на выраженность холестатического синдрома у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	Холестерин, ммоль/л	Триацилглицериды, ммоль/л	Щелочная фосфатаза, ед.
14-е сутки			
Интактная (H ₂ O), n = 6	2,16 ± 0,07	0,51 ± 0,04	214,0 ± 17,2
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	3,00 ± 0,23	0,95 ± 0,04	287,1 ± 16,4
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	2,54 ± 0,16	0,77 ± 0,03*	156,0 ± 7,8*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	2,78 ± 0,21	0,80 ± 0,02*	168,5 ± 11,5*
26-е сутки			
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	2,66 ± 0,10	0,66 ± 0,03	235,3 ± 13,2
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	2,10 ± 0,07*	0,54 ± 0,02*	141,2 ± 12,5*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	2,24 ± 0,05*	0,60 ± 0,02	158,8 ± 11,0*

Таблица 4

Влияние экстракта *L. carinthiacum* на содержание МДА и активность каталазы в ткани печени у белых крыс при тетрациклиновом гепатите

Группа животных	МДА, нмоль/г ткани	Каталаза, мкат/мг белка
14-е сутки		
Интактная (H ₂ O), n = 6	3,7 ± 0,2	7,2 ± 0,1
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	5,9 ± 0,3	4,7 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	4,6 ± 0,2*	6,0 ± 0,4*
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	4,8 ± 0,3*	5,8 ± 0,5
26-е сутки		
Контрольная (тетрациклин + H ₂ O), n = 6	4,3 ± 0,2	5,9 ± 0,3
Опытная (тетрациклин + <i>L. carinthiacum</i>), n = 6	3,6 ± 0,1*	6,9 ± 0,2
Опытная (тетрациклин + карсил), n = 6	3,8 ± 0,3	6,5 ± 0,4

тической функции печени, о чем свидетельствовало сохранение концентрации холатов в желчи. На этом фоне содержание билирубина в желчи было выше контроля на 18,5 % и холестерина – на 37,5 %. На 26-е сутки опыта у крыс, получавших экстракт *L. carinthiacum*, сохранялась положительная динамика холеретической реакции. При этом скорость секреции

желчи возрастала на 13,4 %, а содержание холатов в желчи превышало контроль на 16,8 %, холестерина – на 13,9 %. Под влиянием указанного экстракта содержание билирубина в желчи превышало в 1,3 раза таковое у крыс контрольной группы, у которых продолжалось снижение уровня содержания билирубина в желчи (табл. 2).

На 14-е сутки опыта у крыс, получавших экстракт *L. carinthiacum*, снижение содержания холестерина и триацилглицеридов, а также активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови составило 15,3 %, 18,9 % и 45,6 %, а на 26-е сутки – на 19,2 %, 18,1 % и 39,9 % соответственно, по сравнению с контролем (табл. 3). Указанные изменения наблюдали на фоне торможения свободнорадикальных реакций в биологических мембранах гепатоцитов при стимуляции антиоксидантного потенциала (табл. 4). На фоне введения указанного экстракта содержание МДА в гомогенате печени на 14-е сутки наблюдения снижалось, по сравнению с данным показателем у крыс контрольной группы, на 22,0 %, а на 26-е сутки – на 16,3 %; активность каталазы повышалась на 27,6 % и 16,9 % соответственно (табл. 4).

Патоморфологическими исследованиями показано, что на 14-е сутки наблюдения в печени животных контрольной группы выявлялись выраженные нарушения микроциркуляции в виде полнокровия центральных и портальных вен, капилляров с интенсивной периваскулярной клеточной инфильтрацией. Отмечали диффузное распределение участков со слабо выраженной белковой, мелко- и среднекапельной жировой дистрофией. В зоне портальных трактов усиливалась мезенхимально-клеточная инфильтрация. В печени животных, получавших экстракт *L. carinthiacum* на фоне введения тетрациклина, на 14-е сутки наблюдения отмечались менее выраженные структурные изменения, по сравнению с контролем, характеризующиеся нарушениями микроциркуляции, умеренно выраженными дистрофическими процессами клеток печени. Единично встречались гепатоциты с жировой дистрофией. Гликоген в гепатоцитах был расположен равномерно, и его содержание было значительно выше такового в печени контрольных животных. О репаративных процессах в клетках печени животных опытных групп свидетельствовала также высокая активность СДГ, по сравнению с таковой в контроле. На 26-е сутки наблюдения структурные изменения в печени животных контрольной группы характеризовались лишь нарушениями микроциркуляции, дистрофических процессов в клетках печени выявлено не было. Печень животных опытных групп уже не отличалась от интактной. Подтверждением этому служили данные ШИК-реакции и активности СДГ: содержание гликогена и активность СДГ в печени животных, получавших экстракт *L. carinthiacum*, соответствовали таковым у животных интактной группы.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженной фармакотерапевтической эффективности экстракта *L. carinthiacum*, под влиянием которого ограничивается негативное действие тетрациклина гидрохлорида на функциональное состояние печени. Установленное влияние исследуемого средства обусловлено широким спектром фармакологических свойств полученного экстракта, что связано с преимущественным содержанием в нем указанных выше биологически активных веществ. В частности, полифенолы, являясь природными антиоксидантами [2, 9], обеспечивая стабилизацию биомембран, повышая энергетиче-

ский потенциал гепатоцитов, ингибируют процессы перекисного окисления липидов. Нормализация процессов желчеобразования и желчевыделения на фоне введения указанного экстракта связана со свойствами содержащихся в экстракте биофлавоноидов – активизировать энергетический обмен в гепатоцитах. Определено, что биофлавоноиды, ингибируя процессы перекисного окисления липидов, предотвращают дезинтеграцию холестерингидроксилазы – основного фермента утилизации холестерина в желчные кислоты. Наряду с этим полифенолы способствуют транспорту холатов, экскреции билирубина и холестерина, а также ускоряют регенерацию и восстановление функциональной активности гепатоцитов. Установленные холеретические и гепатопротекторные свойства экстракта *L. carinthiacum* являются весьма ценными и представляют большой интерес для использования его в комплексном лечении и профилактике заболеваний печени и желчевыводящих путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М., 2002. – 416 с.
2. Катикова О.Ю., Костин Я.В., Тишкин В.С. Гепатопротекторное действие препаратов растительного происхождения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – № 1. – С. 41–43.
3. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. – СПб., 2010. – 95 с.
4. Королук М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Б., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотницкая и др. – М., 1987. – 368 с.
6. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г., Ефремов Л.И., Черкашова Е.А. Лекарственный (статиновый) гепатит // Экспериментальная и клиническая гепатология. – 2009. – № 3. – С. 110–115.
7. Лубсандоржиева П.Б. Биологически активные вещества и антиоксидантная активность *in vitro* полиэкстракта *Lomatogonium carinthiacum* (Wulfen) A. Br. // Химия растительного сырья. – 2008. – № 1. – С. 101–105.
8. Мирошниченко В.П., Громашевская Л.Л., Касаткина М.Г. и др. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – С. 149–153.
9. Николаев С.М. Растительные лекарственные препараты при повреждениях гепатобилиарной системы. – Новосибирск, 1992. – 155 с.
10. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Казакова Р.В., Пошкайте И.А. Лекарственное поражение печени // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 88–91.
11. Полунина Т.Е., Маяв И.В. Медикаментозные гепатиты // Фарматека. – 2006. – № 12 (127). – С. 63–71.
12. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии. – 1956. – № 6. – С. 75–78.
13. Современные методы биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 66–68.

14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. – М., 1999. – 864 с.

15. Schentko K.U., Subat S. Leberschaden durch Medicamente // D.M.W.: Dtsch. Med. Wochenschr. – 1995. – Vol. 120, N 25–26. – P. 923–925.

Сведения об авторах

Федоров Андрей Витальевич – аспирант 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)

Николаев Сергей Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Самбуева Зинаида Гомбожаповна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Разуваева Янина Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Торопова Анюта Алексеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Ферубко Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (117216, г. Москва, ул. Грина, 7; тел.: 8 (495) 712-10-72)

А.Г. Юшков¹, М.М. Расулов², П.А. Стороженко², Г.Г. Юшков³, Н.А. Шульгина³, А.А. Гущина³**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ОДНОКРАТНОМ И МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ РАСТВОРА ЦИПРОФЛОКСАЦИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА**¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ГНЦ РФ ФГУП Государственный ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт химии и элементоорганических соединений (Москва)³ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

Представлены результаты экспериментально-биологического моделирования однократного и подострого внутривенного введения Ципрофлоксацина теплокровным животным (кролики). Состояние организма животных оценивалось по биохимическим, гематологическим, гемостазиологическим и морфологическим показателям. Введение образцов препарата – внутривенное, в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению. Основным результатом проведенных экспериментов является выявление токсических эффектов, свойственных фторхинолонам, возникших на фоне многократного введения препарата в дозировках, превышающих терапевтические.

Ключевые слова: Ципрофлоксацин, токсикологическое исследование

PATHOPHYSIOLOGICAL CHANGES AT SINGLE AND MULTIPLE INTRODUCTION OF CIPROFLOXACIN SOLUTION UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONSA.G. Yushkov¹, M.M. Rasulov², P.A. Storozhenko², G.G. Yushkov³, N.A. Shulgina³, A.A. Gushchina³¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² State Research Institute for Chemistry and Technology of Organoelement Compounds, Moscow³ Angarsk State Technical Academy, Angarsk

The article presents the results of experimental biological modelling of single and subacute introduction of Ciprofloxacin to the rabbits. State of an organism of animals was estimated by biochemical, hematological, hemostatic and morphologic indices. Introduction of preparation samples was intravenous, according to the Instruction of medical use. Main result of the experiments is determination of toxic effects that are typical for fluorinequinolone and developed on the background of multiple introduction of preparation in the doses higher than therapeutic.

Ключевые слова: Ciprofloxacin, toxicological research

Считается, что фторхинолоны – это антибиотики с исключительно высоким соотношением эффективность/безопасность. Частота возникновения нежелательных реакций составляет 2–8 % [3]. При этом реакции со стороны желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми: тошнота (5,2 %), диарея (2,3 %), рвота (2,0 %), диспепсия (1,7 %). Однако они, как правило, не имеют выраженного характера и редко являются причиной отмены препарата. Повышение уровня печеночных трансфераз в сыворотке крови встречается у 2–3 % пациентов, но после отмены препарата содержание ферментов быстро нормализуется. Имеются сообщения о единичных случаях холестаза при применении Ципрофлоксацина, Норфлоксацина и Офлоксацина [5, 6]. В эксперименте на крысах показано, что при щелочной реакции мочи возможно выпадение кристаллов Ципрофлоксацина в виде комплексов с солями магния и белком. Кристаллы не образовывались при pH = 7 и ниже. Только при применении Ципрофлоксацина в высоких дозах (150 мг/кг три раза в день в течение 11 дней) в опытах на мышах отмечено кратковременное обратимое супрессивное действие препарата на гемопоэз, но в столь незначительной степени, что это не повлекло ограничений в лечении больных еще и с заболеваниями крови [6]. Нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы занимают второе место по частоте

развития (1–2 %) и проявляются головной болью, головокружением, оглушенностью, нарушениями сна, очень редко – судорогами. Случаи возникновения судорог описаны практически для всех препаратов группы фторхинолонов. При приеме Офлоксацина и Ципрофлоксацина описаны случаи острого психоза. Что касается фторхинолонов, то всему ряду этих препаратов в той или иной степени присущи побочные эффекты, проявляющиеся в зависимости от их химической структуры [7, 8, 9]. Фторхинолоны способны вызывать аритмии на фоне расширения интервала QT [3]. Более того, этот признак отнесен к ведущим в оценке токсичности фторхинолонов, слабее всего выраженные у ципрофлоксацина [10].

В связи с отсутствием в литературе убедительных результатов изучения препарата на животных можно принять в качестве гипотетически токсической дозу 77,0 мг/кг для однократного введения и 57,1 мг/кг – для многократного с учётом различий между кроликами и человеком

Цель исследования – выявление возможных токсических проявлений Ципрофлоксацина при одно- и многократном внутривенном введении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах использованы кролики обоего пола, серой масти, разведенные в условиях специ-

ализированного вивария (ветудостоверение 238 № 0018669). Все животные содержались в стандартных условиях вивария на полноценном рационе. 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.

В качестве объекта исследования взят препарат Ципрофлоксацин, раствор для инфузий, 200,0 мг/100 мл, производства Орхид Хелскэр (Орхид Кемикалс энд Фармасьютикалс ЛТД, Индия).

Предметом исследования явились следующие показатели состояния животных: масса тела; потребление воды и корма; электрокардиография во II стандартном отведении; содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрит, анизоцитоз, которые определялись на автоанализаторе Nemolux (Китай); мочевины, холестерина, гликоген, общий белок, креатинин, активность трансфераз в сыворотке крови, которые исследовались на автоанализаторе BS300 Mindray (Китай); гистохимия печени.

Однократное введение

Программа исследования включала однократное медленное введение препарата внутривенно в краевую вену уха кроликам при щадящей фиксации (в пеленке, руками). Одна группа контроля получала физраствор в том же объеме, другая была интактной.

Дозы: предполагаемая токсическая – 77,0 мг/кг; терапевтическая – 11,4 мг/кг. Расчет производился на массу активного вещества, содержащегося в растворе. Обследование проводили на следующие после введения препарата сутки и через 7 суток. Образцы крови отбирались из краевой вены уха.

Количество животных – по 6 в каждой группе, самцы и самки отдельно.

Множественное введение

С учетом результатов однократного внутривенного введения Ципрофлоксацина, была составлена программа дальнейших исследований препарата в течение двух недель: в дозе: 11,4 мг/кг – терапевтической; 57,1 мг/кг – гипотетически токсической.

Контроль: позитивный – введение физраствора в том же объеме; интактный – без введения растворов.

Группы по 6 животных для введения Ципрофлоксацина в токсической дозе и для введения Ципрофлоксацина в терапевтической дозе; контроль позитивный – самцы ($n = 6$), самки ($n = 6$); контроль интактный – самцы ($n = 6$), самки ($n = 6$).

Объективизацию количественных показателей осуществляли с помощью программного комплекса Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После однократного введения препарата в токсической дозе отмечена некоторая заторможенность в поведении животных, продолжавшаяся в течение 10–16 часов, после чего животные возвращались в исходное состояние. Следует отметить факт отчетливого беспокойства животных в момент введения препарата. Животные, получившие препарат в терапевтической дозе, внешне не отличались от контроля. Динамика массы тела кроликов подопытной группы существенно от контроля не отличалась. Не установлено различий и между самцами и самками. Температура тела животных также не отличалась от контроля на протяжении всего эксперимента. Однократное введение препарата в токсической дозе вызвало едва заметное урежение сердечного ритма, установленное через 7 суток после введения. Препарат, введенный в терапевтической дозе, не вы-

Таблица 1
Динамика биохимических показателей после однократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Срок обследования (сутки)			
			1-е		7-е	
			Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Общий белок в сыворотке крови (г/л)	77,0	67,1 ± 3,1	68,0 ± 4,1	67,2 ± 3,2	67,5 ± 4,0
		11,4	67,2 ± 3,1	67,9 ± 4,1	67,2 ± 2,6	67,5 ± 3,0
		Контроль позитивный	67,0 ± 3,0	68,4 ± 3,1	67,3 ± 3,0	67,5 ± 3,1
		Контроль интактный	67,4 ± 3,1	68,7 ± 4,1	67,7 ± 2,8	67,8 ± 3,0
2	Глюкоза в сыворотке крови (ммоль/л)	77,0	6,6 ± 0,2	6,3 ± 0,4	6,4 ± 0,2	6,3 ± 0,6
		11,4	6,8 ± 0,2	6,5 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,4 ± 0,3
		Контроль позитивный	7,0 ± 0,3	6,8 ± 0,4	6,5 ± 0,2	6,3 ± 0,3
		Контроль интактный	6,6 ± 0,2	6,0 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,5 ± 0,4
3	Содержание АЛТ в сыворотке крови (ед./л)	77,0	37,1 ± 2,1*	38,2 ± 4,0*	30,0 ± 2,0	30,5 ± 2,6
		11,4	30,0 ± 2,0	30,3 ± 2,1	29,4 ± 2,1	31,3 ± 3,1
		Контроль позитивный	29,4 ± 2,0	30,1 ± 3,0	29,1 ± 2,6	31,2 ± 3,0
		Контроль интактный	29,7 ± 2,1	30,2 ± 2,6	30,0 ± 2,0	31,4 ± 2,4

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

звал каких-либо отличий от контроля. При введении Ципрофлоксацина однократно в токсической дозе существенных гематологических отклонений от контроля не произошло, и тем более при введении препарата в терапевтической дозе. При биохимическом исследовании обратило на себя внимание повышение содержания аланинаминотрансферазы, достигавшее статистически достоверных отличий от контроля (табл. 1).

При многократном введении масса тела подопытных животных постепенно нарастала, но прирост отставал от такового у контрольных животных, хотя и не достиг статистической значимости. Это характерно только для групп, получавших препарат в токсической дозе. При этом потребление воды несколько снижалось. Температура тела животных подопытных групп также постепенно снижалась, но не достигала статистически значимых отклонений от контроля. В отличие от однократного воздействия, при много-

кратном обнаружилась отчетливая тенденция к урежению сердечного ритма у животных, получавших препарат в токсической дозе (табл. 2).

При введении Ципрофлоксацина животным многократно в дозе 57,1 мг/кг к концу наблюдений достоверно снизилось содержание гемоглобина в крови. Этому соответствовало и снижение количества эритроцитов, не достигавшее, однако, статистической значимости. Количество ретикулоцитов несколько повышалось. Количество лейкоцитов к тому же сроку достоверно сократилось (табл. 3).

К концу периода введения препарата в дозе 57,1 мг/кг очень незначительно снизилось содержание общего белка в сыворотке крови, но содержание мочевины статистически достоверно возросло. Существенно повысилось содержание креатинина в сыворотке крови, как и содержание глюкозы. Несколько неожиданно возросло содержание холестерина в сыворотке крови. Ожидаемо

Таблица 2

Динамика частоты сердечных сокращений у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
		Самцы	Самки	7-е		14-е	
				Самцы	Самки	Самцы	Самки
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	57,1	272 ± 10	275 ± 11	267 ± 11	268 ± 18	253 ± 10	255 ± 22
	11,4			272 ± 11	273 ± 16	271 ± 11	273 ± 20
	Контроль позитивный			271 ± 14	275 ± 11	270 ± 10	272 ± 18
	Контроль интактный			273 ± 14	278 ± 16	266 ± 24	269 ± 22

Таблица 3

Динамика гематологических показателей у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
			Самцы	Самки	7-е		14-е	
					Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Содержание гемоглобина (г/л)	57,1	140,0 ± 1,4	139,5 ± 2,1	136,4 ± 2,2	130,0 ± 3,0	135,2 ± 2,1	125,4 ± 3,1*
		11,4			140,6 ± 4,0	140,1 ± 4,1	141,3 ± 2,0	140,0 ± 4,1
		Контроль позитивный			139,4 ± 3,0	140,0 ± 3,1	140,7 ± 3,0	140,3 ± 4,0
		Контроль интактный			141,3 ± 3,1	140,5 ± 3,0	141,6 ± 3,1	140,8 ± 4,0
2	Содержание эритроцитов (×10 ¹² /л)	57,1	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3	6,9 ± 0,3	6,8 ± 0,3	6,8 ± 0,2	6,0 ± 0,3
		11,4			7,1 ± 0,3	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,3
		Контроль позитивный			7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,3	7,0 ± 0,2
		Контроль интактный			7,2 ± 0,3	7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,2	7,0 ± 0,2
3	Содержание ретикулоцитов (‰)	57,1	24,0 ± 3,0	24,3 ± 3,1	29,8 ± 2,2	31,3 ± 2,4	27,1 ± 2,0	27,5 ± 2,2
		11,4			24,4 ± 2,0	24,5 ± 3,0	24,7 ± 2,2	25,1 ± 2,6
		Контроль позитивный			24,1 ± 2,0	24,5 ± 2,2	24,0 ± 3,0	24,2 ± 2,4
		Контроль интактный			24,3 ± 2,4	24,6 ± 2,6	24,5 ± 2,4	25,0 ± 2,8
4	Количество лейкоцитов (×10 ⁹ /л)	57,1	8,2 ± 0,2	8,8 ± 0,3	7,9 ± 0,3	8,0 ± 0,4	7,1 ± 0,1*	6,0 ± 0,2*
		11,4			8,0 ± 0,2	9,2 ± 0,4	8,5 ± 0,2	8,7 ± 0,3
		Контроль позитивный			8,0 ± 0,3	9,0 ± 0,4	8,5 ± 0,3	8,9 ± 0,4
		Контроль интактный			8,1 ± 0,4	8,5 ± 0,3	8,3 ± 0,2	8,9 ± 0,3

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Динамика биохимических показателей у кроликов в процессе многократного введения Ципрофлоксацина

№ п/п	Показатель	Доза (мг/кг)	Фон		Срок наблюдения (сутки)			
			Самцы	Самки	7-е		14-е	
					Самцы	Самки	Самцы	Самки
1	Содержание общего белка в сыворотке крови (г/л)	57,1	67,1 ± 3,1	67,2 ± 3,1	67,2 ± 2,1	67,3 ± 3,0	67,1 ± 2,0	65,7 ± 2,1
		11,4			67,0 ± 3,0	67,3 ± 3,1	67,4 ± 3,0	67,0 ± 4,0
		Контроль позитивный			67,0 ± 3,2	67,4 ± 3,0	67,3 ± 1,8	67,1 ± 2,2
		Контроль интактный			67,1 ± 3,0	67,7 ± 3,1	67,4 ± 3,0	67,5 ± 3,1
2	Содержание мочевины в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	6,0 ± 0,2	6,2 ± 0,3	6,2 ± 0,2	6,7 ± 0,3	8,2 ± 0,2*	8,9 ± 0,4*
		11,4			6,0 ± 0,3	6,3 ± 0,3	6,2 ± 0,3	6,3 ± 0,4
		Контроль позитивный			6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,2	6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,4
		Контроль интактный			6,1 ± 0,3	6,2 ± 0,4	6,1 ± 0,2	6,3 ± 0,3
3	Содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л)	57,1	103,1 ± 6,0	105,2 ± 6,2	133,5 ± 6,0	137,0 ± 8,2	143,4 ± 6,2*	161,3 ± 10,0*
		11,4			109,4 ± 5,8	111,1 ± 9,0	109,1 ± 6,0	112,3 ± 6,2
		Контроль позитивный			109,5 ± 9,4	111,3 ± 8,2	105,4 ± 6,2	107,9 ± 5,8
		Контроль интактный			105,8 ± 5,8	107,9 ± 6,0	103,1 ± 6,0	106,8 ± 8,2
4	Содержание глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	6,2 ± 0,3	6,0 ± 0,4	7,1 ± 0,2	7,0 ± 0,3	7,5 ± 0,2*	6,8 ± 0,3*
		11,4			6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,2	6,0 ± 0,3
		Контроль позитивный			6,1 ± 0,4	6,0 ± 0,3	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,2
		Контроль интактный			6,2 ± 0,3	6,0 ± 0,2	6,1 ± 0,3	6,0 ± 0,2
5	Содержание холестерина в сыворотке крови (ммоль/л)	57,1	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	2,0 ± 0,4*	2,4 ± 0,4*
		11,4			1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,4
		Контроль позитивный			1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3
		Контроль интактный			1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2
6	Содержание АЛТ в сыворотке крови (ед./л)	57,1	28,1 ± 2,0	29,3 ± 2,2	34,8 ± 2,0	40,0 ± 2,2	55,4 ± 1,3*	63,0 ± 2,0*
		11,4			30,7 ± 2,0	31,1 ± 3,0	29,9 ± 2,2	30,1 ± 3,1
		Контроль позитивный			29,0 ± 2,0	30,0 ± 2,2	28,4 ± 1,8	30,2 ± 2,0
		Контроль интактный			29,1 ± 3,0	30,2 ± 3,1	29,6 ± 3,0	31,4 ± 3,3
7	Содержание АСТ в сыворотке крови (ед./л)	57,1	23,0 ± 1,6	22,5 ± 2,0	24,7 ± 2,2	25,7 ± 3,0	33,1 ± 1,6	41,6 ± 1,7
		11,4			24,2 ± 2,0	24,1 ± 3,1	24,2 ± 1,8	24,1 ± 2,0
		Контроль позитивный			24,1 ± 1,8	24,0 ± 2,0	24,2 ± 2,2	24,0 ± 2,1
		Контроль интактный			24,2 ± 1,6	24,3 ± 2,0	24,0 ± 1,7	23,9 ± 1,6

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $p \leq 0,05$.

повысилась содержание аланинаминотрансферазы и незначительно – содержание аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови. Препарат, вводимый в терапевтической дозе, такого эффекта не вызвал (табл. 4). Очевидно, что Ципрофлоксацин относится к малотоксичным фторхинолонам и назначается при тяжелых инфекциях в максимальной суточной дозе 11,4 мг/кг внутривенно. Длительность курса зависит от тяжести заболевания, что согласуется с данными литературы [1, 2].

Таким образом, экспериментальные исследования раствора Ципрофлоксацина, однократно введенного внутривенно в высокой дозе 77,0 мг/кг, позволили выявить признаки токсичности, клинически малозначимые, но все же созвучные с данными

литературы. Быстрое и полное восстановление активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови положительно характеризует препарат и не позволяет отнести введение препарата в избранной дозе к понятию «передозировка». В то же время установлены признаки токсичности препарата при его многократном внутривенном введении в дозе 57,1 мг/кг, проявившиеся в повышении содержания креатинина, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и общего холестерина в сыворотке крови. Следует отметить факт надёжности терапевтической дозы даже при длительном введении, а дозу 57,1 мг/кг можно отнести к разряду минимально действующих в токсикологическом плане.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурбелло А.Т., Шабров А.В., Денисенко П.П. Современные лекарственные средства. – СПб.: Изд-во «Нева», 2006. – С. 97–98.
2. Капранов Н.И., Шабалова А.А., Смиронова У.Ю. и др. Применение Ципрофлоксацина у детей с муковисцидозом // Клинич. фармакология и терапия. – 1994. – № 2. – С. 40–41.
3. Карпов О.И. Проблема кардиотоксичности фторхинолонов в клинической практике // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 453.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией Р.У. Хабриева; 2-е изд-е, перераб. и доп. – М.: ОАА «Медицина», 2005. – 832 с.
5. Ципрофлоксацин. К 10-летию опыта мирового клинического применения антибиотика ципробай (Ципрофлоксацин) фирмы Байер, серия публикаций // Антибиотики и химиотерапия. – 1997. – Вып. 42 (6). – С. 3–48.
6. Шлютер Г. Потенциальные токсикологические эффекты Ципрофлоксацина // Достижения антибиотикотерапии. Ципрофлоксацин. Симпозиум. – М., 1989. – С. 35–37.
7. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles. A review focusing on newer agents // Clin. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 28, N 2. – P. 352–364.
8. Mandell L.A., Ball P. Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas // Clin. Infect. Dis. – 2001. – Vol. 32, N 1. – P. 72–79
9. Thomas R.J. Neurotoxicity of antibacterial therapy // South. Med. J. – 1994. – Vol. 87. – P. 869–874.
10. Prabhakar M., Krahn A.D. Ciprofloxacin-induced acquired long QT syndrome // Heart Rhythm. – 2004. – Vol. 1, N 5. – P. 624–626.

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)

Расулов Максуд Мухамеджанович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ГБОУ ВПО «Московский городской педагогический университет»

Стороженко Павел Аркадьевич – член-корреспондент РАН, генеральный директор ГНЦ РФ ФГУП «ГНИИХТЭОС»

Юшков Геннадий Георгиевич – кандидат медицинских наук, профессор ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Шульгина Наталья Александровна – заведующая лабораторией метаболизма ксенобиотиков ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна – заведующая лабораторией ФГБУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

УДК 616-089:347.771

Л.А. Валериус, К.А. Апарцин

ИЗОБРЕТАТЕЛЬСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНОГО ЦЕНТРА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ СО РАМН (СООБЩЕНИЕ 1)

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

Представлен обзор изобретательской и патентной работы сотрудников хирургической службы Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН от создания института хирургии до настоящего времени. Определены основные области исследований, формализованных в виде патентов: профилактика и лечение хирургической инфекции, способы лечения актуальной хирургической патологии шеи, груди, живота и мягких тканей, а также инструментальной и лабораторной диагностики этих состояний. Запатентованы модели патологических процессов, разработанные в эксперименте, и клеточные технологии. Уровень патентной защиты НИР представляется соответствующим должному.

Ключевые слова: изобретательство, патент, патентная защита, экспериментальная и клиническая хирургия, антисептики, хирургическая инфекция, хирургическая патология, способы лечения, инструментальная диагностика, лабораторная диагностика, моделирование патологического процесса, клеточные технологии

INVENTIVE ACTIVITY OF SCIENTIFIC CENTER OF RECONSTRUCTIVE AND RESTORATIVE SURGERY SB RAMS (REPORT 1)

L.A. Valerius, K.A. Apartsin

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The article presents the review of inventive and patent work of employees of Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS from the foundation of institute of surgery till nowadays. Main areas of researches (in the form of patents) are determined: prevention and treatment of surgical infection, methods of treatment of actual surgical pathology of neck, chest, abdomen and soft tissues and also instrumental and laboratory diagnostics of these conditions. The models of pathological processes developed in experiment and cell technologies are patented. The level of patent defense of researches is considered to be corresponding.

Key words: invention, patent, patent defense, experimental and clinical surgery, antiseptics, surgical infection, surgical pathology, methods of treatment, instrumental diagnostics, laboratory diagnostics, modelling of pathological process, cell technologies

Согласно Постановлению Государственного комитета по науке и технике ГКНТ от 06.02.81 г., Иркутский филиал ВНИИ АМН СССР был организован 1 июля 1981 г., затем приказом МЗ СССР от 27.05.81 г. № 572 он был преобразован в Научно-исследовательский институт хирургии Восточно-Сибирского филиала Сибирского отделения АМН СССР. В соответствии с Постановлением Президиума Российской академии медицинских наук от 11 марта 1998 г. № 29 (протокол № 5, п. 1) «О реформировании академической науки и реструктуризации НИУ РАМН» был создан Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН путем слияния НИИ травматологии и ортопедии с НИИ хирургии ВСНЦ СО РАМН. Все темы НИР, выполняемые как в институте хирургии, так и в последующие годы в составе НЦРВХ СО РАМН, подтверждали свою охраноспособность заявками на изобретения и патентами. В мае 1983 года в составе научно-организационного отдела института хирургии была организована патентная группа, состоящая из трех сотрудников. Выделенный впоследствии в само-

стоятельное подразделение в 1984 году, патентный отдел был расформирован в 1988 году в связи с реорганизацией, а патентовед в качестве научного сотрудника вошел в штат научно-организационного отдела.

Характер патентной работы иллюстрирует направления исследований в области хирургии, приоритетными среди которых исторически являются разработка методов профилактики и лечения хирургической инфекции. В рамках многолетнего плодотворного сотрудничества с Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского проведены доклинические исследования перспективных антисептиков [7, 54].

В соответствии с актуальным микробным спектром значительное количество изысканий посвящено подавлению неклостридиальной анаэробной инфекции, закономерно сопровождающей течение воспалительных процессов груди и живота [5], а также разработке пролонгированных форм антимикробных препаратов [1, 6].

В соответствии с тенденцией последних десятилетий к росту нозокомиального инфицирования

продолжается поиск эффективных антисептиков с дополнительными саногенными эффектами, как то: противоопухолевой [3], гемостатической и ранозаживляющей активностью [2, 8].

Запатентованные методы хирургического лечения отражают профильные направления научных исследований в области хирургии шеи [42, 52], груди [15, 17, 33, 43, 44], среди которых особое место принадлежит хирургии пищевода [12, 46, 47] и вмешательствам на коронарных сосудах [18, 30, 34].

Изобретательская деятельность сотрудников центра была сосредоточена также на плановой хирургии живота, а именно гепатопанкреатодуоденальной зоны [10, 31, 45, 49] толстой кишки [11, 16, 29] и хирургии повреждений, выделенной в самостоятельный раздел [19, 20, 35, 41, 48].

Лечебная работа ожидаемо сопровождалась изобретательской активностью в области инструментальной [36, 37, 38, 39, 40] и лабораторной диагностики [13, 14, 32], а также большим количеством экспериментальных исследований, позволивших запатентовать модели патологических процессов органов груди [22, 25, 28], живота [21, 24, 26, 27] и мягких тканей [23], а также клеточные технологии [50, 51].

За эти годы было оформлено и подано на экспертизу в патентный институт 184 заявки на изобретения, из которых 143 признаны изобретениями, а 13 заявок на предполагаемые изобретения в настоящее время находятся на патентной экспертизе.

Кроме этого также была подана 1 заявка на полезную модель, которая также защищена патентом [53].

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ получены по двум заявкам [4, 9].

Таким образом, изобретательская активность сотрудников центра позволяет рассчитывать на высокий уровень патентной защиты разработок и должное формальное отражение результатов НИР в дальнейшем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимикробная фармацевтическая композиция, обладающая пролонгированным действием: пат. 2310448 Рос. Федерация: МПК А61К31/4164, А61К31/4178, С08F126/10, А61Р31/04 / Антоник Л.М., Хабибулина А.Г., Лопырев В.А., Фадеева Т.В., Кузнецова Э.Э., Григорьев Е.Г., Коган А.С. – № 2005118362/15; заявл. 14.06.2005; опубл. 20.11.2007.
2. Аргакрил – новое антисептическое и гемостатическое средство: пат. 2220982 Рос. Федерация: МПК С08F20/06, А61К31/78, А61К33/38, А61Р7/04, А61Р31/02 / Воронков М.Г., Лопырев В.А., Антоник Л.М., Абзаева К.А., Коган А.С., Григорьев Е.Г., Фадеева Т.В., Марченко В.И. – № 2001100436/04; заявл. 05.01.2001; опубл. 20.04.2003.
3. Галогениды дивинилорганителлурония, обладающие антимикробной и противоопухолевой активностью: А.С. 1285751 СССР: МПК С07С395/00, А61К31/095 / Трофимов Б.А., Кузнецова Э.Э., Гусарова Н.К., Федосеев А.П., Кирдей Е.Г., Татаринова А.А., Потапов В.А., Амосова С.В. – № 3899992/04; заявл. 09.04.1985; опубл. 27.08.2005.

4. Диагностика стенозирующих процессов позвоночного канала и дурального мешка: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012614203 Рос. Федерация / Брюханов В.Г., Сорокиных В.А., Кошкарёва З.В., Горбунов А.В., Немаров А.А., Шестаков А.О. – № 2012614203; заявл. 25.05.2012; зарег. 24.07.2012.

5. Комплекс I-(2-гидроэтил)-2-метил-5-нитроимидазола с поливинилпирролидоном, обладающий антимикробной активностью в отношении анаэробным бактериям: А.С. 1603715 СССР: МПК С08F126/10, А61К31/79 / Воронков М.Г., Лопырев В.А., Кузнецова Э.Э., Григорьев Е.Г., Воробьева Л.Н., Литвиненко Р.П. и др. – № 4619370; заявл. 24.10.1988; опубл. 01.07.1990.

6. Комплекс поливинилпирролидона и 1,4-ди-N-окси-2,3-бис-(оксиметил) хиноксалина (диоксидина) и его применение в качестве антимикробного комплекса с пролонгированным эффектом: пат. 2304589 Рос. Федерация: МПК С08F126/10, А61К31/79, А61К47/32, А61Р31/00 / Антоник Л.М., Хабибулина А.Г., Фадеева Т.В., Григорьев Е.Г., Коган А.С. – № 2006104780/04; заявл. 15.02.2006; опубл. 20.08.2007.

7. Наноккомпозит серебра на основе сульфатированного арабиногалактана, обладающий антимикробной и антитромботической активностью, и способ его получения: пат. 2466254 Рос. Федерация: МПК А61К31/737, А61Р31/04 / Ганенко Т.В., Костыро Я.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А., Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Корякина Л.Б. – № 2010137712/15; заявл. 09.09.2010; опубл. 27.09.2012.

8. Неполная цинковая соль полиакриловой кислоты, способ её получения и средство на её основе, обладающее антисептическим, гемостатическим и ранозаживляющим действием при наружном применении: пат. 2314815 Рос. Федерация: МПК А61К31/78, А61К31/315, А61Р17/02 / Абзаева К.А., Воронков М.Г., Фадеева Т.В., Коган А.С., Григорьев Е.Г. и др. – № 2006118020/15; заявл. 25.05.2006; опубл. 20.01.2008.

9. Оценка площади дефектов перфузии миокарда и адаптивных реакций коронарных сосудов: Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614390. Рос. Федерация / Пивоваров Ю.И., Рунович А.А., Курильская Т.Е. – № 2007612542; заявл. 22.06.2007; зарег. 16.10.2007.

10. Способ аутоотрансплантации ткани селезенки: пат. 2112429 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Апарцин К.А., Колмаков С.А. – № 94008007/14; заявл. 01.03.1994; опубл. 10.06.1998.

11. Способ внебрюшинного закрытия петлевой колостомы: пат. 2277385 Рос. Федерация: МПК А 61В17/00 / Григорьев Е.Г., Судаков В.П., Борщ О.В. – № 2005101264/14; заявл. 20.01.2005; опубл. 10.06.2006.

12. Способ временного энтерального питания пациента с пищеводно-трахеальным и / или пищеводно-плечевальным свищами: пат. 2414254 Рос. Федерация: МПК А61М25/00 / Нечаев Е.В., Травников А.И., Боричевский В.И., Григорьев Е.Г. – № 2009131948/14; заявл. 24.08.2009; опубл. 20.03.2011.

13. Способ диагностики онкологических заболеваний толстого кишечника: заявка № 5023742/14, решение о выдаче патента Рос. Федерации от 23.10.92: МПК G01N33/534 / Кирдей Е.Г., Беломестнова Е.Ю., Верховин И.А., Морозов Ю.И., Косых В.А., Ким А.Ю., Нестеров И.В. – заявл. 12.07.1991.

14. Способ диагностики холестериновой желчекаменной болезни: пат. 1714505 Рос. Федерация: МПК G01N33/52 / Чупин С.П., Сарапулова Г.И., Грицких Г.Л., Фролов Ю.Л., Семенов А.А., Тюрюмин Я.Л., Никифоров С.Б. – № 4606646; заявл. 21.11.1988; опубл. 23.02.1992.

15. Способ комбинированной анестезии при резецирующих операциях на легких: пат. 2448743 Рос. Федерация: МПК A61M19/00, A61M16/01, A61K31/165, A61K31/4468, A61K31/452, A61P23/02 / Александров А.В., Курильская И.С., Ильичева Е.А., Бочаров С.Н. – № 2010118898/14; заявл. 11.05.2010; опубл. 27.04.2012.

16. Способ лечения больных неспецифическим язвенным колитом: пат. 2200007 Рос. Федерация: МПК A61K31/4172, A61P1/00 / Чашкова Е.Ю., Пак В.Е., Григорьев Е.Г. – № 99104916/14; заявл. 05.03.1999; опубл. 10.03.2003.

17. Способ лечения ограниченной эмпиемы плевры с бронхоплевральным сообщением: пат. 2299026 Рос. Федерация: МПК A61B17/24, A61M25/10 / Григорьев Е.Г., Капорский В.И., Гельфанд С.А., Аюшинова Н.И. – № 2005123572/14; заявл. 25.07.2005; опубл. 20.05.2007.

18. Способ лечения острого инфаркта миокарда: А.С. 1364313 СССР: МПК A61B17/00 / Астафьев В.И., Григорьев Е.Г., Рунович А.А., Курильская Т.Е., Сидоров С.И., Портнягин А.Ф., Овчаренко Е.Я. – № 3894238; заявл. 06.05.1985; опубл. 07.01.1988.

19. Способ лечения ран ретропанкреального сегмента верхнебрыжеечных сосудов: пат. 2146885 Рос. Федерация: МПК A61B17/00 / Григорьев Е.Г., Дубинин Е.Ф., Бельков Ю.А., Расулов Р.И. – № 97103048/14; заявл. 19.02.1997; опубл. 27.03.2000.

20. Способ лечения тяжелых повреждений селезенки: пат. 2217062 Рос. Федерация: МПК A61B17/00, A61B17/11 / Расулов Р.И., Григорьев Е.Г. – № 2001113884/14; заявл. 21.05.2001; опубл. 10.03.2003.

21. Способ моделирования аденокарциномы толстой кишки человека: пат. 2457546 Рос. Федерация: МПК G09B23/28 / Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Рой Т.А., Апарцин К.А., Каргин А.Г., Чашкова Е.Ю., Кувшинов А.Г. – № 2011108850/14; заявл. 09.03.2011; опубл. 27.07.2012.

22. Способ моделирования инфекционного эндокардита у мелких лабораторных животных: пат. 2341829 Рос. Федерация: МПК G09B23/28 / Пешков Е.В., Пушкарев Б.Г., Гольдберг О.А., Желтовский Ю.В., Коваль Е.В., Корякина Л.Б., Зарицкая Л.В. – № 2007113737/14; заявл. 12.04.2007; опубл. 20.10.2008.

23. Способ моделирования инфицированной кожной раны: пат. 2431890 Рос. Федерация: МПК G09B23/28 / Григорьев Е.Г., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Коваль Е.В., Зарицкая Л.В. – № 2010114127/14; заявл. 09.04.2010; опубл. 20.10.2011.

24. Способ моделирования инфицированной раны печени: пат. 2261482 Рос. Федерация / Григорьев Е.Г., Чепурных Е.Е., Лепехова С.А., Фадеева Т.В., Коваль Е.В., Гольдберг О.А., Макеев А.Г. – № 2004104041/14; заявл. 11.02.2004; опубл. 27.09.2005; Бюл. № 27.

25. Способ моделирования очаговых повреждений миокарда: пат. 2286606 Рос. Федерация / Богородская С.Л., Голубев С.С., Микашова М.Б., Бадурев Б.К., Рунович А.А. – № 2005108124/14; заявл. 22.03.2005; опубл. 27.10.2006; Бюл. № 30.

26. Способ моделирования пострезекционной гипергликемии: пат. 23113832 Рос. Федерация / Арбошкин В.А., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Чикотеев С.П., Гольдберг О.А. – № 2006116860/14; заявл. 16.05.2006; опубл. 27.12.2007; Бюл. № 36.

27. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости: пат. 2467401 Рос. Федерация: МПК G09B23/28 / Аюшинова Н.И., Лепехова С.А., Шурыгина И.А., Рой Т.А., Шурыгин М.Г., Зарицкая Л.В., Гольдберг О.А. – № 2011131678/14; заявл. 27.07.2011; опубл. 20.11.2012.

28. Способ моделирования трансмурально-го инфаркта миокарда: А.С. 1685452 СССР: МПК A61K31/19, A61P9/10 / Пушкарев Б.Г., Пологрудов С.Г., Рунович А.А., Курильская Т.Е. – № 4660668; заявл. 09.03.1989; опубл. 23.10.1991.

29. Способ наложения кишечного шва: пат. 2303410 Рос. Федерация: МПК A61B17/00, A61B 17/04 / Будашев В.П., Григорьев Е.Г. – № 2004134974/14; заявл. 30.11.2004; опубл. 27.07.2007.

30. Способ неинвазивного определения проходимости коронарной артерии при лечении больных острым инфарктом миокарда тромболитическими препаратами: пат. 1705743 Рос. Федерация: МПК G01N33/48 / Рунович А.А., Богородская С.Л. – № 4721197; заявл. 19.07.1989; опубл. 15.01.1992.

31. Способ оперативного доступа к правой доли печени: пат. 2240732 Рос. Федерация: МПК A61B17/00 / Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Панасюк А.И., Прокопьев М.В. – № 2003123747/14; заявл. 28.07.2003; опубл. 27.11.2004.

32. Способ определения показаний к проведению эфферентной терапии: пат. 2163018 Рос. Федерация: МПК G01N33/48, A61B10/00 / Кузнецова Э.Э., Рудых И.Б., Леонтьева В.Г., Петровская В.Н., Рунович А.А., Курильская Т.Е. – № 96120708/14; заявл. 11.10.1996; опубл. 10.02.2001.

33. Способ определения степени сужения трахеи: пат. 2408267 Рос. Федерация: МПК A61B6/00 / Нечаев Е.В., Травников А.И., Скворцов М.Б., Александров О.М., Шантуров В.А., Шевченко Ю.В., Григорьев Е.Г. – № 2009131946/14; заявл. 24.08.2009; опубл. 10.01.2011.

34. Способ определения числа стенозированных коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда после успешной тромболитической терапии: пат. 1805399 Рос. Федерация: МПК G01N33/68 / Богородская С.Л., Рунович А.А., Атаманов С.А. – № 4857174; заявл. 08.08.1990; опубл. 30.03.1993.

35. Способ остановки кровотечения при сквозных ранениях селезенки: А.С. 1811809 СССР: МПК

А61В17/12 / Белых Г.К. – № 4896755; заявл. 26.12.1991; опубл. 30.04.1993.

36. Способ оценки бактериемии перитонеального происхождения в эксперименте: пат. 2275859 Рос. Федерация: МПК А61В6/00 / Галеев Ю.М., Попов М.В., Салато О.В., Апарцин К.А., Коваль Е.В. – № 2004136058/14; заявл. 09.12.2004; опубл. 10.05.2006.

37. Способ оценки кровообращения в оперированной селезенке: пат. 2202282 Рос. Федерация: МПК А61В6/00 / Апарцин К.А., Бойко Т.Н., Аюшинова Н.И., Шантуров В.А., Шевченко Ю.В. – № 2001101024/14, заявл. 11.01.2001, опубл. 20.04.2003.

38. Способ оценки проницаемости кишечного барьера: пат. 2156110 Рос. Федерация: МПК А61В6/00 / Галеев Ю.М., Попов М.В., Кузнецов Н.П., Апарцин К.А., Лепехова С.А. – № 99116083/14; заявл. 21.07.1999; опубл. 20.09.2000.

39. Способ оценки функционального состояния селезенки: пат. 2152168 Рос. Федерация: МПК А61В6/00 / Галеев Ю.М., Попов М.В., Апарцин К.А., Кузнецов Н.П., Лепехова С.А. – № 99107875/14, заявл. 08.04.1999; опубл. 10.07.2000.

40. Способ приготовления бактериального радиофармпрепарата: пат. 2255748 Рос. Федерация: МПК А61К35/74, А61К51/00 / Кувшинов А.Г., Ильичева Е.А., Лепехова С.А., Шамеев А.Ю., Чикотеев С.П., Коваль Е.В., Фадеева Т.В., Максиков Д.И., Галеев Ю.М., Попов М.В. – № 2003115590/15; заявл. 26.05.2003; опубл. 10.07.2005.

41. Способ резекции селезенки: пат. 2113177 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Апарцин К.А., Пак В.Е. – № 94041523/14; заявл. 16.11.1994; опубл. 20.06.1998.

42. Способ резекции щитовидной железы при диффузном токсическом зобе: пат. 2339315 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Ильичева Е.А. – № 2007114718/14; заявл. 18.04.2007; опубл. 27.11.2008.

43. Способ ушивания культи бронха: А.С. 1616623 СССР: МПК А61В17/00, А61В17/04, А61В17/24 / Григорьев Е.Г., Зеленин В.Н., Юрченкова Т.Н. – № 4483656, заявл. 18.07.1988, опубл. 30.12.1990.

44. Способ хирургического лечения послеоперационного аррозивного кровотечения из культи легочной артерии: А.С. 1734705 СССР: МПК А61В17/12, А61М25/06 / Григорьев Е.Г., Пак В.Е., Лазарева М.В., Яценко А.Н. – № 4787085; заявл. 21.11.1989; опубл. 23.05.1992.

45. Способ хирургического лечения рака периампулярной зоны: пат. 2233625 Рос. Федерация: МПК⁷

А61В17/00 / Расулов Р.И. – № 2003101434/14; заявл. 20.01.2003; опубл. 10.08.2004.

46. Способ хирургического лечения рефлюкс-эзофагита: пат. 2441601 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Скворцов М.Б., Карасев В.П., Александров О.М. – № 2010130400/14; заявл. 20.07.2010; опубл. 10.02.2012.

47. Способ хирургического лечения трахеопищеводного свища, сочетанного со стенозом трахеи: пат. 2410045 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Скворцов М.Б., Нечаев Е.В., Боричевский В.И. – № 2009135913/14; заявл. 28.09.2009; опубл. 27.01.2011.

48. Способ хирургического лечения тяжелых повреждений печени: пат. 2209042 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Григорьев Е.Г., Апарцин К.А., Дубинин Е.Ф., Расулов Р.И., Чепурных Е.Е. – № 2001106325/14; заявл. 05.03.2001; опубл. 27.07.2003.

49. Способ хирургического лечения хронического кистозного головчатого панкреатита, осложненного кровотечением в кисту: пат. 2367364 Рос. Федерация: МПК А61В17/00 / Корнилов Н.Г., Шапов В.В., Прокопьев М.В. – № 2008111188/14; заявл. 24.03.2008; опубл. 20.09.2009.

50. Среда для консервации клеток островков Лангерганса: пат. 2290433 Рос. Федерация: МПК С12N1/04, С12N5/08 / Лепехова С.А., Ким А.Ю., Кравченко А.А., Апарцин К.А., Гольдберг О.А., Прокопьев М.В. – № 2005100480/13; заявл. 11.01.2005; опубл. 27.12.2007.

51. Среда для консервации клеток селезенки: пат. 2194753 Рос. Федерация: МПК С12N5/00, С12N5/06, С12N1/04 / Лепехова С.А., Прокопьев М.В., Апарцин К.А., Гольдберг О.А. – № 2001101802/13; заявл. 18.01.2001; опубл. 20.10.2002.

52. Средство для профилактики послеоперационного пареза гортани после тиреоидэктомии: пат. 2446818 Рос. Федерация: МПК А61К38/21, А61Р11/04, А61Р5/14, А61К41/00 / Ильичева Е.А., Шпакова Е.А., Махутов В.Н., Тарнуева И.Ф., Рой Т.А., Мошкова Е.С. – № 2010149245/15; заявл. 01.12.2010; опубл. 10.04.2012.

53. Устройство для измерения жесткости стенки полого органа в эксперименте: пат. 85321 Рос. Федерация: МПК А 61 В 10/00 / Шурыгин М.Г., Шурыгин Б.М., Шурыгина И.А. – № 2008130517/22; заявл. 23.07.2008; опубл. 10.08.2009.

54. Хлориды органилтиозинил-трифенилфосфания, обладающие антибактериальной активностью: А.С. 1261265 СССР: / Мирскова А.Н., Середкина С.Г., Воронков М.Г., Кузнецова Э.Э. и др. – № 3865767; заявл. 29.01.1985; опубл. 01.06.1986.

Сведения об авторах

Валериус Людмила Анатольевна – инженер по патентной и изобретательской работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 40-78-09)
Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 40-78-09)

Н.В. Кох¹, Г.И. Лифшиц^{1, 2}**ЗНАЧЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА ФАРМАКОТЕРАПИИ СТАТИНАМИ***¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск² ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Новосибирск

В обзоре представлены наиболее значимые генетические маркеры, являющиеся факторами риска нежелательных лекарственных реакций на фоне приема статинов и/или ассоциированные с резистентностью к ним. Рассмотрены возможные практические рекомендации по индивидуальному назначению статинов пациентам с известным генотипом. Так, выявление варианта гена *SLCO1B1**5 у пациента является фактором риска миопатий и рабдомиолиза, а гаплотип H7 гена *HMGCR* ассоциирован с меньшим снижением ЛПНП на фоне приема статинов. Патологическое влияние определенного генетического маркера модифицируется классом статина или рассчитанной индивидуальной дозой. Применение фармакогенетического тестирования позволит снизить частоту нежелательных эффектов статинов и повысить прогноз их эффективности у конкретного пациента. Однако необходимы дальнейшие исследования по трансляции данных тестов персонализированной медицины в клиническую практику.

Ключевые слова: ингибиторы ГМГ-коА-редуктазы, миопатия, *SLCO1B1**5, *HMGCR*

**THE VALUE OF PHARMACOGENETIC MARKERS FOR PERSONALIZED APPROACH
TO THE STATINS TREATMENT**N.V. Kokh¹, G.I. Lifshits^{1, 2}¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk² Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk

This review presents the most studied genetic markers which are risk factors for adverse drug reactions in patients who are treated with statins and/or associated with resistance to them.

We have considered the possible practical advice for individual therapy with statins in patients with a known genotype. Identification of the gene variant *SLCO1B1**5 is a risk factor for myopathy and rhabdomyolysis and *HMGCR* gene haplotype H7 is associated with less reduction in LDL cholesterol in patients receiving statins. Pathological effect of a particular genetic marker is modified by statin class or calculated personal dose. The use of pharmacogenetic testing will reduce the frequency of adverse outcomes of statins and make a prediction their performance in a specific patient. However further studies on the translation of these personalized medicine tests to clinical practice are needed.

Key words: HMG-CoA reductase inhibitors, myopathy, *SLCO1B1**5, *HMGCR*

* Работа выполнена при финансовой поддержке проекта «Фундаментальные науки – медицине» – 2012-20.

Значительную долю проблем современной терапии составляют нежелательные реакции лекарственных средств (ЛС). Повысить эффективность и безопасность препаратов можно за счет внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины. В основе этих технологий – индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Индивидуальный фармакологический ответ зависит от антропометрических и средовых факторов, таких, как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д., однако они не могут объяснить все случаи нестандартного ответа на ЛС.

Во второй половине 50-х гг. прошлого века появились данные о том, что индивидуальная вариабельность реакции организма на действие лекарственных средств может быть обусловлена генетическими факторами. Так появилось понятие о фармакогенетике – науке объединяющей клиническую фармакологию и генетику, которая изучает генетические маркеры,

влияющие на фармакологический ответ. Под генетическими маркерами понимаются полиморфные участки генов, продукты которых участвуют в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. Ко второй группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Известно, что один и тот же ген у разных людей может быть представлен различными вариантами (аллелями), существование которых возможно благодаря мутационному процессу. Генетическим полиморфизмом называются такие мутации, которые встречаются более чем у 1 % человеческой популяции. В связи с полиморфизмом ключевых генов метаболического пути ЛС у некоторых пациентов препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие. Персонализированный подход с учетом фармакогенетических маркеров позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и/или определить тактику ведения пациента.

Статины – гипополипидемические средства, значимые, как правило, на продолжительный срок, тормозят развитие атеросклероза, профилактируя острые сердечно-сосудистые события и снижая необходимость последующих реконструктивных операций. Эффективность статинов показана крупными клиническими исследованиями (CARE, LIPID, WOSCOPS, ASCOT-LLA, CARDS, GALAXY), по результатам которых постоянный прием статинов в течение 3–6 лет уменьшает риск развития ИМ, нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40 %, ишемических инсультов – на 25–30 % [9, 11, 13, 20, 21, 23, 24, 26]. Также отмечены нежелательные реакции, наиболее значимыми из указанных в инструкции по применению является нарушение функции печени, миопатии и рабдомиолиз [1]. Нарушение функции печени – 0,5 % случаев, вплоть до гепатита, кроме того, возможно асимптоматическое повышение активности АСТ и АЛТ более чем в 3 раза от нормы. В инструкции к розувастатину миалгия – часто (1–10 %); миопатия, рабдомиолиз (одновременно с нарушением функции почек, на фоне приема препарата в дозе 40 мг) – редко (0,01–0,1 %). По литературным данным, частота НЛР при приеме статинов с учетом минимальных мышечных симптомов достигает 5–25 % [4, 5, 6, 25]. В российском исследовании [2] отмечено, что активный мониторинг безопасности применения статинов у пациентов с ИБС позволил выявить, что более трети пациентов, принимающих препараты этой группы, имеют боли/слабость в мышцах. В клинической практике также отмечаются идиопатические случаи отсутствия эффекта или недостаточного снижения целевых значений ЛПНП, несмотря на повышение дозы статина. Таким образом, необходим поиск новых методов оценки риска нежелательных лекарственных реакций статинов.

Целью данного обзора является рассмотреть генетические маркеры, которые могут быть учтены при назначении терапии статинами для повышения безопасности применения и уточнения прогноза их эффективности.

ГЕНЫ МЕТАБОЛИЗМА СТАТИНОВ

Гипополипидемический эффект статинов осуществляется ингибированием фермента β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (HMGCR), который превращает ацетилкоэнзим А в мевалоновую кислоту, что приводит к снижению синтеза холестерина. Основным местом действия статинов является печень, где и происходит синтез холестерина.

Этот метаболический путь очерчивает круг генов, продукты которых вовлечены в фармакодинамику (ФД) и фармакокинетику (ФК) статинов. С фармакодинамическим эффектом связан ген целевого фермента – HMGCR, полиморфные варианты которого могут влиять на метаболизм и транспорт липопротеидов плазмы и эффективность статинов. На фармакокинетику статинов влияет широкий круг генов. Из кишечника в системный кровоток статины попадают пассивным и активным транспортом с участием семейства белков-транспортеров и SLC, на активность которых влияет полиморфизм соответ-

ствующих генов. В зависимости от класса статина выводится из организма в виде метаболитов с участием системы цитохрома CYP450 и ферментов семейства UGT (ловастатин, симvastатин и аторvastатин) или выводится преимущественно в неизменном виде (розуvastатин), что может способствовать большей безопасности последнего в составе комбинированной терапии. Основной путь элиминации через желчь происходит с участием транспортеров семейства ABC [19, 28].

В зависимости от химических свойств конкретного класса статинов изменяется их метаболический путь [19]. Гидрофобные (симvastатин, аторvastатин, ловастатин) транспортируются в гепатоцит пассивной диффузией, подвергаются метаболизму печеночными ферментами и при экскреции в желчь требуют участия транспортеров семейства ABC, гидрофильные (правастатин, розувастатин) – требуют активного транспорта в печень и в меньшей степени подвергаются метаболизму цитохромами семейства CYP450.

HMGCR

Ген HMGCR находится на хромосоме 5 q13.3–q14 [17], состоит из 20 экзонов, кодирует белок, состоящий из 888 аминокислот, который широко экспрессируется по всему телу. В исследовании PRINCE, включавшем 1536 человек, принимавших 40 мг/сут. правастатина в течение 24 недель была выявлена ассоциация между гаплотипом H7 HMGCR со снижением эффективности правастатина на основе измерения уровня общего холестерина и ЛПНП [8]. Данные были подтверждены ещё в двух независимых исследованиях (CAP и GoDARTS) [10, 16]. У гетерозиготных носителей H7 было выявлено снижение общего холестерина на 20 %, а ЛПНП – на 24,4 % меньше в ответ на лечение симvastатином, по сравнению с носителями данного гаплотипа ($P = 0,002$ и $P = 0,0009$) [16]. Гаплотип H7 HMGCR – один из 10 основных вариантов данного гена, которые были выявлены в европейской популяции, частота встречаемости – 3,5 %. Его определяют по двум однонуклеотидным полиморфизмам SNP (rs17244841 и rs17238540), которые находятся в сильном неравновесии по сцеплению ($r_2 > 0,90$), так что с практической точки зрения они эквивалентны друг другу.

SLC01B1

Ген SLC01B1 находится на 12-й хромосоме и кодирует транспортер растворимых носителей органических анионов (также известный как OATP1B1). Продукт данного гена – мембран-связанный белок на мембране гепатоцитов, осуществляет захват эндогенных веществ и ксенобиотиков, в том числе статинов. В экспериментах *in vitro* установлено, что OATP1B1 транспортирует таурохолевую кислоту, дегидроэпиандростеронсульфат, эстрадиол-17 β – глюкуронид, эстрон-3-сульфат, простагландин E2, тромбосан B2, лейкотриены, тироксин, трийодтиронин [3], а из ЛС кроме статинов – сартаны, репаглинид, троглитазон, метотрексат и др. [14, 18]. В гене известен полиморфный локус rs4149056 C/T, также известный как 37041T > C, он приводит к аминокислотной замене

V174A. Вариант rs4149056(C) определяет аллель SLC01B1*5, который имеет выраженную низкую активность. Частота встречаемости медленного аллеля SLC01B1*5 в европейской популяции – 15,0–21,6 %. Наличие одного медленного аллеля в исследовании [22] повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% CI 2,6–7,7) и при гомозиготном носительстве – более чем в 16 раз (95% CI 4,7–61,1). У пациентов с генотипом CC концентрация статинов в плазме выше, чем у носителей TT-генотипа, что является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Носительство медленного варианта SLC01B1 значительно повышает риск нежелательных лекарственных реакций при сочетании препаратов, являющихся его субстратами или субстратом и ингибитором (к последним относятся росиглитазон, рифампицин, циклоспорин А, клотримазол, мифепристон и др.). При сравнении риска тяжелой миопатии в зависимости от типа статина у носителей аллеля SLC01B1*5 риск отмечался при приеме симвастатина и правастатина, тогда как при приеме аторвастатина не было достоверного результата [7]. Это можно объяснить гидрофильностью правастатина, который не может проникнуть в клетку с помощью пассивной диффузии, а при приеме симвастатина субстратом для OATP1B1 является его бета-гидроксикислота – активный гидрофильный метаболит. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) включило в инструкцию к симвастатину рекомендацию о проведении предварительного генетического тестирования гена SLC01B1, для носителей SLC01B1*5 рекомендована половинная доза – 40 мг, а при гомозиготном носительстве – 20 мг, либо рекомендовано выбрать другой препарат. Для розувастатина генотип SLC01B1*5 также является

фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Данный локус гена SLC01B1 может модифицировать фармацевтический ответ и других групп препаратов.

ABCG2

ABCG2 является транспортером, обеспечивающим выведение метаболитов в желчь. Полиморфный локус rs2231142 C/A (альтернативное название c.421C > A) приводит к снижению активности ABCG2 и является фактором нежелательных лекарственных реакций. Аллель 421A ассоциирован с более высокой концентрацией розувастатина и аторвастатина и не влияет на концентрацию парвастатина [15]. Вариант А встречается в европейской популяции – 7,4–11,1 %, в азиатской – 26,6–35,0 %, что коррелирует с достоверно более частым развитием НЛР на фоне приема статинов у азиатов. Эти различия учтены в рекомендации FDA к розувастатину: для азиатов начальная доза составляет 5 мг, тогда как для европеоидов – 10 мг.

ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

В исследовании M. Whirl-Carrillo et al. [28] степени снижения ЛПНП в зависимости от класса статина, его дозы и генетических маркеров выявлена ассоциация с вариантами rs12003906 ABCA1 и APOE.

Носители аллеля C rs12003906 ABCA1 и E3 APOE имели слабый ответ даже при повышении доз до терапевтического максимума. При этом эффект зависел от класса статина: аторвастатин > симвастатин > правастатин. При повышении дозы увеличивался риск рабдомиолиза и гепатотоксичности. Возможной стратегией для пациентов с генетически обусловленной резистентностью было бы перейти на более мощные статины для достижения адекватного уровня ЛПНП, но не повышать дозу более слабого.

Таблица 1
Влияние генетических маркеров на эффективность и безопасность терапии статинами

Ген	Препарат	Клинический эффект
HMGCR rs17238540 T/G	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Пациенты с генотипом GG имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта TT (GT – промежуточный вариант)
SLC01B1 rs4149056 T/C (C = *5)	Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы	Носительство варианта *5 SLC01B1 значительно повышает риск развития миопатий и рабдомиолиза при приеме статинов. В большей степени показано для симвастатина. Для правастатина доказано повышение концентрации препарата в крови, для аторвастатина не достоверно.
ABCG2 rs2231142 C/A	Розувастатин	CC: 1) могут иметь более низкие плазменные концентрации статина; 2) имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта AA. AA: имеют более высокую концентрацию препарата, лучший терапевтический эффект, большую вероятность НЛР (рекомендованы минимальные терапевтические дозы)
	Аторвастатин Флувастатин Симвастатин	Ассоциации выявлены только с концентрацией препарата, но не с его терапевтическим эффектом или риском НЛР.
ABCA1 rs12003906 C/G	Аторвастатин Правастатин Симвастатин	CC: хуже ответ (сравнивалось по снижению ЛПНП-холестерина), по сравнению с пациентами с генотипом GG.
CYP3A5 rs776746 C/T	Аторвастатин Ловастатин Симвастатин	Пациенты с генотипом CC имеющие артериосклероз, могут иметь лучшую реакцию на лечение (сравнивалось по снижению общего холестерина), по сравнению с пациентами с генотипом CT и TT.
APOA5 rs662799 A/G		AA: лучше ответ (снижение ЛПНП-холестерина), по сравнению с пациентами с AG или GG.
APOE гаплотипы E2/E3/E4	Статины	Пациенты с генотипом APOE2/E2 могут иметь лучший ответ (более активное снижение ЛПНП), по сравнению с пациентами с генотипом E3/E3, E3/E4 или E4/E4.

Большая часть представителей статинов (аторвастатин, симвастатин, ловастатин), метаболизируется с участием цитохрома P450, и фармакологический ответ может быть модифицирован параллельным приемом ЛС подвергающихся метаболизму теми же ферментами – амиодароном, фибратами, макролидами, блокаторами кальциевых каналов, циклоспоринами, что особенно актуально для пациентов с «медленными» (CYP2D6(*3,*4), CYP3A4(*3)) аллелями этих ферментов. Такого рода взаимодействие – фактор риска токсических гепатитов. У пациентов, принимающих симвастатин или аторвастатин, повышается уровень дигоксина. В некоторых исследованиях наличие «медленных» аллелей CYP2D6 было ассоциировано с лучшей эффективностью статинов, более выраженным снижением ЛПНП и подъемом ЛПВП [29], что также объясняется повышенной концентрацией. Суммарно влияние генетических маркеров на фармакологический эффект статинов приведено в таблице 1.

ВЫВОДЫ

Предварительное фармакогенетическое тестирование может оказать существенный вклад в предотвращение нежелательных лекарственных реакций и спрогнозировать эффективность препарата у конкретного пациента. Пациентам с высоким риском миопатий вследствие повышенных концентраций ЛС в крови должны быть назначены минимальные терапевтические дозы, активное выявление жалоб, регулярный мониторинг КФК, исключение неблагоприятных сочетаний препаратов. Пациентам со сниженным ответом на статины рекомендуется фармакогенетическое тестирование для исключения генетической причины, так как в этом случае повышение дозы препарата может значительно повысить риск НЛР при незначительном увеличении эффективности. Необходимы дальнейшие клинические и экономические исследования для составления четких рекомендаций и показаний к фармакогенетическому тестированию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
2. Петров В.И., Смуцева О.Н., Соловкина Ю.В. и др. Оценка безопасности терапии статинами у больных с ишемической болезнью сердца // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 76–79.
3. Abe T., Kakyo M., Tokui T. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274 (24). – P. 17159–17163.
4. Arora R.M., Liebo F., Maldonado. statin-induced myopathy: the two faces of Janus // J. Cardiovasc. Pharmac. Therap. – 2006. – Vol. 11 (2). – P. 105–112.
5. Ballantyne C.M., Corsini A., Davidson M. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 63. – P. 553–564.
6. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data // Am. J. Card. – 2006. – Vol. 97. – P. S6–S26.
7. Brunham L.R., Lansberg P.J., Zhang L. Differential effect of the rs4149056 variant in SLC01B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. // Pharmacogenomics J. – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 233–240.
8. Chasman D.I., Posada D., Subrahmanyam L. et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction // JAMA. – 2004. – Vol. 292 (11). – P. 1302.
9. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2004. – Vol. 364. – P. 685–696.
10. Donnelly L.A., Doney A.S., Dannfald J. et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study // Pharmacogenet. Genomics. – 2008. – Vol. 18. – P. 1021–1026.
11. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1615–1622.
12. Giacomini K.M., Balimane P.V., Cho S.K. International transporter consortium commentary on clinically important transporter polymorphisms // Clin. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 94 (1). – P. 23–29.
13. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002. – Vol. 360.
14. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Different effects of SLC01B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 48 (3).
15. Keskitalo J.E., Zolk O., Fromm M.F., Kurkinen K.J. et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 86 (2). – P. 197–203.
16. Krauss R.M., Mangravite L.M. et al. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1537–1544.
17. Lindgren V., Luskey K.L. et al. Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1985. – Vol. 82. – P. 8567–8571.
18. Maeda K., Ieiri I., Yasuda K., Fujino A. Effects of organic anion transporting polypeptide 1B1 haplotype on pharmacokinetics of pravastatin, valsartan, and temocapril // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 79 (5). – P. 427–439.
19. PharmGKB. База данных по фармакогеномике [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmgkb.org>.
20. Saks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 1001–1009.

21. Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. – P. 177–193.

22. Search Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359 (8). – P. 789–799.

23. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 1149–1158.

24. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia // N. Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 333. – P. 1301–1307.

25. Spatz E.S., Canavan M.E., Desai M.M. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using

data from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey // Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. – 2009. – Vol. 2. – P. 41–48.

26. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1349–1357.

27. Vora D., Shah S.H., Reed C.R. Pharmacogenetic predictors of statin-mediated low-density lipoprotein cholesterol reduction and dose response // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2008. – Vol. 1 (2). – P. 100–106.

28. Whirl-Carrillo M. et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine // Clin. Pharmac. Therap. – 2012. – Vol. 92 (4). – P. 414–417.

29. Zuccaro P., Mombelli G., Calabresi L. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholesterolemia response to simvastatin and fluvastatin Pharmacological research // Offic. J. Ital. Pharmacol. Soc. – 2007. – Vol. 55 (4). – P. 310–317.

Сведения об авторах

Кох Наталья Викторовна – научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8; тел.: 8 (383) 363-01-88; e-mail: natalikokh@gmail.com)

Лифшиц Галина Израилевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, профессор кафедры внутренних болезней медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

С.Н. Ларионов, В.А. Сороковиков, В.Э. Потапов

МАЛЬФОРМАЦИЯ КИАРИ I – СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

В обзоре отражены современные представления о морфологии мальформации заднего мозга – Киари, тип I. Обсуждаются основные критерии интроскопической диагностики мальформации Киари первого типа и сочетанных аномалий развития краниовертебрального сочленения. Представлены теории патогенеза краниоцервикальных дисплазий заднего мозга и образования интрамедуллярных полостей. Определены критерии дифференциальной диагностики гидромиелии и сирингомиелии, а также современные методики хирургического лечения костных и невральных дисплазий. Выявлены основные клинические особенности течения заболевания, проявляющегося мозаичной картиной страдания мозжечка, каудальной группы черепно-мозговых нервов, продолговатого мозга, полушарий головного и спинного мозга, дана характеристика наиболее часто встречающихся синдромов. Реконструкция анатомической соразмерности костных и невральных структур краниоцервикального сочленения и восстановление циркуляции ЦСЖ через выходные отверстия IV желудочка гарантирует благоприятные результаты лечения. Своевременно и адекватно выполненная операция при патологии заднего мозга позволяет предотвратить развитие необратимых и малокурябельных морфофункциональных дефектов нервной системы.

Ключевые слова: мальформация Киари тип I, хирургическое лечение, сирингомиелия, менингеальный фиброз

CHIARI MALFORMATION – MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

S.N. Larionov, V.A. Sorokovikov, V.E. Potapov

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

The review presents modern ideas about morphology of afterbrain malformations – Chiari, type I. Main criteria of introspective diagnostics of Chiari malformation of type I and of combined anomalies of development of craniocervical articulation are discussed. The theories of pathogenesis of craniocervical dysplasias of afterbrain and development of intramedullary cavities are presented. The criteria of differential diagnostics of hydromyelia and syringomyelia and also modern methods of surgical treatment of bone and neural dysplasias are determined. Main clinical features of the course of disease that appears in mosaic picture of cerebellum affection, caudal group of craniocerebral nerves, medulla, brain hemispheres and spine cord are revealed, the characteristics of the most frequent syndromes is given. The reconstruction of anatomic symmetry of cone and neural structures of craniocervical articular and restoration of circulation of cerebrospinal fluid through outcomes of the IV ventricle guarantees favorable results of treatment. Promptly and adequately performed operation at the pathology of afterbrain allows to prevent development of irreversible and low-curable morphofunctional defects of neural system.

Key words: Chiari I malformation, surgical treatment, syringomyelia, meningeal fibrosis

Аномалии остео-неврального развития кранио-цервикального сочленения, вошедшие в литературу под эпонимом «мальформация Киари», составляют один из сложных и разделов как взрослой, так и детской нейрохирургии [15, 21]. Этапы изучения патологии заднего мозга условно можно разделить на описательный, основанный на данных прозекторских исследований, и более современный, базирующийся на использовании в клинической практике методов интроскопии. Это позволило не только улучшить выявляемость ранее казавшихся редкими дисплазий нервной системы, но и на основании методов системной морфометрии дополнить познания об их происхождении, определить возможные меры профилактики, стандартизировать систему лечения [19, 30, 38, 42]. Клинический материал, накопленный исследователями различных специальностей в течение последних лет, нуждается не столь в обобщении, сколь в анализе для унификации воззрений нейрохирурга на мальформацию Киари первого типа.

Одним из первых исследователей, очертившим морфологию мальформации и предложившим концепцию ее происхождения, был профессор патологии Н. Chiari, имя которого сегодня чаще всего использу-

ется для обозначения различных типов врожденных и приобретенных аномалий остео-неврального развития шейно-затылочной области.

Hans Chiari (1851–1916) родился в Вене в семье именитого гинеколога J.B.V.L. Chiari, описавшего галакторею и аменорею при аденоме гипофиза – синдром Chiari – Frommel [45], а его брат Ottokar Chiari известен как риноларинголог [35]. После окончания университета Н. Chiari работал ассистентом К. Rokitsky, но уже в 1882 году Chiari становится профессором патологии в Праге, а в 1906 году – в Страсбурге. Его первая работа, посвященная изменениям мозжечка и ствола мозга при гидроцефалии, опубликована в 1891 году («Concerning alterations in the cerebellum resulting from cerebral hydrocephalus»). И все же необходимо отметить, что более чем за 50 лет до этого Jean Cruveilhier (1791–1874) в своем двухтомном атласе иллюстрировал и описал немало примеров spina bifida и гидроцефалии. В одном из них он представил миеломенингоцеле в сочетании с диастематомиелией и грыжей мозжечка и продолговатого мозга в затылочное отверстие [45]. В 1883 году John Cleland (1835–1925) также отметил дистопию мозжечка и продолговатого мозга у младенца со спинномозговой

грыжей и гидроцефалией [18]. Позднее, в 1894 году, ученик Вирхова, Julius Arnold (1835–1915) опубликовал свои наблюдения изменений в мозжечке у новорожденных со *spina bifida*, а в 1907 году сотрудники его лаборатории Schwalbe и Gredig провели морфологические исследования нервной системы у 4 младенцев со спинномозговыми грыжами и предложили эпоним «мальформация Арнольда – Киари» [47]. Тем не менее, в современной научной литературе, как и в клинике, чаще используется термин мальформация Киари (МК), а с практической точки зрения особое значение имеют три из четырех описанных Chiari типов.

Морфологическим субстратом первого типа мальформации (МК I) является хроническая грыжа миндалин мозжечка, а иногда и продолговатого мозга в заднее спинальное субарахноидальное пространство. В редких случаях смещение миндалин может достигать дуг C_v или даже C_{vi} позвонков. Наряду с дистопией миндалин мозжечка при первом типе мальформации Киари иногда отмечается и небольшое каудальное смещение продолговатого мозга [17, 32]. Корешки каудальной группы черепно-мозговых нервов и верхних шейных сегментов спинного мозга имеют восходящее направление. Миндалины мозжечка тампонируют большую затылочную цистерну, как краниальный, так и спинальный ее отделы, обуславливая нарушение циркуляции ликвора из желудочковой системы в спинальное субарахноидальное пространство. Дистопия миндалин мозжечка в 10–15 % случаев сочетается с облитерацией отверстия Мажанди, а в 20–25 % – с закрытием его частично перфорированной мембраной, что существенно отягощает патологию каудального смещения заднего мозга. Нередко при МК I выявляются костные аномалии основания черепа и шейного отдела позвоночника – базилярная импрессия (18–33 %), платибазия (7–25 %), асимметрия атланта с затылочной костью (5–31 %), *spina bifida* верхних шейных позвонков, синдром Клиппель – Фейля [21]. Длительное существование мозжечковой грыжи сопровождается реактивными изменениями в оболочках мозга. Рубцовые процессы в подболоочечных пространствах создают дополнительные препятствия циркуляции спинномозговой жидкости и иногда являются основным фактором, обуславливающим манифестацию заболевания [15].

В спинном мозге при МК I часто отмечается расширение центрального канала – гидромиелия [15, 42]. Разрушение эпандимы центрального канала и экспансия полости в серое вещество спинного, продолговатого и конечного мозга сочетается с развитием реактивного глиоза и гаустр – сирингомиелия, сирингобульбия, сирингоцефалия [1, 20, 42, 51].

Широкое использование методов диагностического изображения позволило изучить эпидемиологию мальформации и определить, что частота выявления МК тип I с клинически значимой неврологической симптоматикой при МРТ скрининге составляет от 0,56 до 0,77 % [26, 38]. Принимая во внимание, что в 70–90 % случаев МК тип I сочетается с сирингомиелией [39, 42], а у 80–90 % больных сирингомиелией выявляется МК тип I [24, 50], то,

вероятно, что частота мальформации в популяции составляет 3,3–8,2 случаев на 10000 населения с известной вариабельностью по географическим зонам. Несомненно, что выявление МК тип I при интроскопическом скрининге будет возрастать, поэтому обнаружение дистопии миндалин мозжечка у больных даже с незначительной неврологической симптоматикой требует дальнейшего изучения с целью уточнения стратегии и тактики лечения.

Как правило, заболевание проявляется в возрасте 15–25 (± 10) лет мозаичной картиной страдания мозжечка, каудальной группы черепно-мозговых нервов, продолговатого, полушарий головного и спинного мозга [2, 7, 10, 21, 30, 38, 51] и характеризуется следующими наиболее часто встречающимися синдромами:

1. Мозжечковый (флоккулонодулярный) синдром включает одно- и двустороннюю атаксию, дисметрию, интенционный тремор.

2. Своеобразие синдрома комплекса поражения ствола мозга (бульбарный синдром) обусловлено различным сочетанием признаков и симптомов страдания каудальной группы краниальных нервов, продолговатого и верхних сегментов шейного отдела спинного мозга.

3. Синдром центрального канала спинного мозга (интрамедуллярный), проявляется признаками и симптомами интрамедуллярного поражения спинного мозга и включает боль (часто «жгучего» характера), диссоциированные и заднестолбовые расстройства чувствительности, сегментарные амиотрофии.

4. Пароксизмы синдрома церебральной гипертензии характеризуются «кашлевой» головной болью, тошнотой и рвотой на высоте головных болей, а также сочетанием эпизодов цефалгии с головокружением.

5. Пирамидный синдром выражается симптомами и признаками регидности и/или спастики, гиперрефлексии, проводниковыми знаками, а иногда и перекрестного паралича.

Диагноз МК I требует интроскопической верификации, а до внедрения компьютерной и магнитно-резонансной томографии основывался на выявлении сочетанных костных аномалий и результатах инвазивной миелоцистренографии [44]. Впервые критерии МРТ диагностики МК тип I были определены в 1985 году Aboulezz et al., которые предложили рассматривать дистопию миндалин мозжечка более чем на 5 мм ниже большого затылочного отверстия как «очевидную патологию». A.J. Barkovich et al. [13] полагали, что смещение миндалин в позвоночный канал более 3 мм может быть использовано в качестве меры для подтверждения диагноза. Однако K. Furgu et al. [26] отметили, что у больных с меньшей дистопией миндалин, но при наличии характерной клинической симптоматикой возможен диагноз МК I. В этих случаях с целью уточнения степени расстройств ликвороциркуляции целесообразно проведение фазово-контрастной *cine*-магнитно-резонансной томографии [22, 30, 37].

Возрастная зависимость степени дистопии отмечена D.J. Mikulis et al. [41], а в качестве критерия

диагноза МК I авторы предложили следующие величины: первая декада жизни – 6 мм ниже затылочного отверстия, вторая и третья декады – 5 мм и более, с четвертой по восьмую декаду – 4 мм и более. Расовое отличие в степени дистопии выявлено K. Furuya et al. [26]: у японцев миндалины располагаются выше, чем у американцев и европейцев. Тем не менее многие авторы отмечали, что даже при смещении миндалин более чем на 5–10 мм ниже края затылочного отверстия почти у 30–40 % пациентов не выявляется клинической симптоматики [26, 38]. То есть несмотря на высокое значение современных методов диагностического изображения для выявления МК I, необходимо подчеркнуть, что данные интроскопии обязательно должны рассматриваться в контексте с клинической симптоматикой.

Использование системной морфометрии и изучение как объемных, так и линейных показателей, характеризующих статические и динамические параметры головного и спинного мозга в норме и патологии, позволило определить возможные причины происхождения мальформации Киари, установить характер сочетанной патологии [30, 38, 43]. Более того, наблюдение за пациентами с МК тип I в ряде случаев демонстрировало и самопроизвольное уменьшение дистопии миндалин мозжечка, что допустило предположить, что лежащая в основе мальформации остео-невральная диспропорция с течением времени может быть усугублена либо нивелирована. Подтверждением этих предположений служат волюметрические исследования задней черепной ямы у пациентов первых 15 лет жизни [48], демонстрирующие постепенное увеличение интракраниального объема, но с тенденцией к сегментации, особенно в следующие периоды жизни: 0–5 лет, 5–10 лет и 10–15 лет. Более того, исследования С.Н. Ларионова [6] также выявили возрастную зависимость уменьшения линейных и волюметрических параметров задней черепной ямы, нарастания диспропорции – объем задней ямы / объем мозга.

Данные волюметрии образований задней черепной ямы у больных с родовой травмой, ахондроплазией, синдромом Крузона, Аперта, Пайла и синдромом сирингомиелией свидетельствуют о том, что в основе формирования МК тип I лежит диспропорция между аксиальными размерами невральных структур и задней черепной ямы. Очевидно, что хронические грыжи заднего и продолговатого мозга при краниальных дизостозах относятся к дизэмбриогенезам; возможно, они генетически детерминированы, в ряде случаев имеют наследственно-обусловленную природу, или же их происхождение может быть объяснено влиянием различных неблагоприятных факторов [19]. С другой стороны даже положение плода, его головы в родовых путях находит отражение в строении черепа. Изменения конфигурации черепа зависят от силы и оси давления на него в родах и нередко имеют характерные деформации [6, 16]. При всей этиологической гетерогенности патологии обуславливающей остео-невральную диспропорцию заднего мозга, очевидна и общность патогенеза. Ранний синостоз клиновидного, клиновидно-затылочного и

клиновидно-каменистого синхондрозов, приводит к укорочению основания черепа, изменению конфигурации задней черепной ямы и определяет прогрессивно нарастающую остео-невральную диспропорцию. Этим, в частности, и объясняется морфологическая схожесть хронических грыж заднего мозга при различных дискраниях.

Истоки хирургического лечения МК I восходят к первой половине XX века [46]. С тех пор нейрохирургия прошла тернистый путь развития, пережила периоды успехов и разочарований, обогатилась различными вариантами и методиками оперативных вмешательств. Как и в любом разделе нейрохирургии, касающейся патологии позвоночника, в хирургии шейно-затылочной области сформировались два направления. Хирурги ортопедической ориентированности в основу теоретических построений и практических рекомендаций ставят в основу лечения костную патологию и несостоятельность связочно-суставного аппарата [9, 10]. Отсюда практические рекомендации – трансоральная резекция зубовидного отростка эпистрофея и стабилизирующие операции на краниовертебральном переходе [8, 33] как универсальные средства лечения *краниовертебральных мальформаций* (cranium + vertebrae – термин, широко используемый в нейроортопедии).

Исходные положения теоретических воззрений и практических решений хирургической неврологии определяются в зависимости от характера и степени поражения структур головного и спинного мозга, выраженности остео-невральной диспропорции и расстройств циркуляции ЦСЖ через выходные отверстия IV желудочка [15, 37, 42, 51]. В соответствии с этим мировоззрением определяются диагностические и лечебные мероприятия, тактика и стратегия лечения больных с мальформациями *краниоцервикального сочленения* (cranium + cervical – термин, свидетельствующий о первостепенности патологии головного и шейного отдела спинного мозга).

Особая роль в становлении хирургии мальформации Киари первого типа принадлежит Джеймсу Гарднеру. Сформулированная им гидродинамическая теория патогенеза мальформации Арнольда – Киари и сирингомиелии [27, 28] позволила по-новому взглянуть на механизмы происхождения заболевания и перспективы его хирургического лечения. Закономерным и логичным следствием воззрений на патогенез патологии «заднего мозга» (W.J. Gardner полагал, что формирование мальформации происходит на стадии трех мозговых пузырей, за счет нарушения перфорации крыши rhombencephalon) явилось внедрение нового типа оперативного вмешательства, а высказанное им предположение о том, что в природе мальформации Киари, кист задней черепной ямы и сирингомиелии лежит нарушение оттока ликвора из IV желудочка и его пассаж через центральный канал спинного мозга, послужило основанием широкого применения этой операции для их лечения. В основе операции, предложенной Гарднером, лежит краниовертебральная декомпрессия с восстановлением путей оттока спинномозговой жидкости из IV желудочка и плом-

биривкой кусочком мышцы входа в центральный канал на уровне задвижки [14, 21, 26].

Серия последующих исследований этиологии, патогенеза и хирургического лечения МК I и «сообщающейся сирингомиелии» проведена английским нейрохирургом Bernard Williams. Основу его теоретических воззрений составили работы по изучению циркуляции ЦСЖ на уровне цервикомедуллярного сочленения, которые позволили констатировать, что при МК I имеет место клапанный механизм расстройств ликвородинамики, обуславливающий «выталкивание» флюксо-медуллярного комплекса в шейно-затылочную воронку. Williams обратил внимание на некорректное использование термина «арахноидит», подчеркивая, что «менингеальный фиброз» – унифицированный термин отражающий неспецифические изменения в мозговых оболочках [5, 12]. Развитие рубцово-спаечного фиброза способствует хронизации болевого синдрома, ухудшает отдаленные результаты оперативного лечения [11]. По мере прогрессирования фиброза выраженность болевого синдрома нарастает.

Поиск путей снижения риска операции и улучшения результатов лечения мальформации Киари I в сочетании и без сирингомиелии обусловил ограничение объема вмешательств. Пролапс заднего мозга после краниовертебральной декомпрессии наиболее тяжелое и малокурабельное осложнение краниоцервикальной реконструкции [34]. Для предотвращения послеоперационной дислокации мозжечка и продолговатого мозга U. Batzdorf предложил ограничить резекцию чешуи затылочной кости, в рамках 3 × 3 см [31]. Вскрытие твердой мозговой оболочки производится Y- или T-образным разрезом [14, 51], однако с целью профилактики пролапса мозга в костнодуральный дефект наиболее целесообразно использование вертикального разреза по средней линии [15]. Кроме того, костнодуральная декомпрессия выполняется без вскрытия арахноидальной оболочки [14, 42] либо с рассечением лишь поверхностного листка твердой мозговой оболочки.

При блокаде отверстия Мажанди эктопированными миндалинами мозжечка их субпиальная резекция позволяет обеспечить беспрепятственный отток ликвора из IV желудочка в большую затылочную цистерну [14, 15, 51]. В случаях ограниченной возможности резекции миндалин (выраженный спаечный процесс между миндалинами мозжечка продолговатым и спинным мозгом, опасность кровотечения) используется трансводопроводное шунтирование III желудочка в шейное субарахноидальное пространство спинного мозга, что позволило исключить IV желудочек из ликвороциркуляции [14, 51].

При выявлении гидроцефалии, особенно при увеличении желудочковых индексов выше 100 %, выполняются шунтирующие операции (вентрикулоперитонеостомия или вентрикулоатриостомия), а в последние годы – не менее популярная эндоскопическая вентрикулоцистерностомия [23].

И все же до настоящего времени нет единого взгляда на показания, объем вмешательства как при патологии заднего мозга, так на интрамедуллярной

полости [40]. Ряд авторов полагает, что выявление кисты в верхних шейных сегментах спинного мозга является основанием для ее дренирования посредством сиринготомии или сирингостомии [14, 15], чрезкожной баллоной миелотомии [36], терминальной вентрикулостомии [29] или даже лигирования рено-спинальных вен [25].

Успехи экспериментальной и клинической нейробиологии последних лет повлекли за собой становление и развитие новой области восстановительной нейрохирургии – нейротрансплантологии. Однако результаты использования трансплантации эмбриональной нервной ткани в реконструктивной хирургии пороков развития головного и спинного мозга единичные и носят предварительный характер [4, 49].

В то же время внедрение в клиническую практику методов диагностического изображения позволило ряду авторов рекомендовать выполнение вентральной декомпрессии, особенно при переднем сдавлении ствола мозга зубовидным отростком эпистрофея [21, 33]. И все же трансаральная резекция зубовидного отростка не у всех больных позволяет разрешить патологическую ситуацию, связанную с нарушением циркуляции ЦСЖ через выходные отверстия IV желудочка, и требует в последующем выполнения задней костнодуральной краниовертебральной декомпрессии [39]. Более того, трансаральная резекция зубовидного отростка сопряжена со значительным риском инфицирования и, несмотря на применение современных методов анестезиологического обеспечения операции и микрохирургии, имеет достаточно высокий процент осложнений и неблагоприятных исходов. В последние годы большинство нейрохирургов, имеющих опыт оперативного лечения больных с пороками развития краниоцервикального сочленения, ограничивают показания для вентральной декомпрессии, полагая, что трансаральная резекция зубовидного отростка и кливуса показаны 1–2 из 100 больных с МК тип I [14, 42, 51].

Таким образом, в последние три десятилетия можно проследить ярко выраженную тенденцию активизации хирургического лечения мальформации Киари. Реконструкция анатомической соразмерности между костными и невральными структурами краниоцервикального сочленения и восстановление циркуляции ЦСЖ через выходные отверстия IV желудочка в 90 % случаев гарантирует хорошие результаты лечения. Своевременно и адекватно выполненная операция при патологии заднего мозга позволяет предотвратить развитие необратимых и малокурабельных морфофункциональных дефектов нервной системы [3, 4, 14, 21, 34, 39, 48].

ЛИТЕРАТУРА

1. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Манохин П.А., Солодун Ю.В. О реактивно-воспалительных и дегенеративно-дистрофических изменениях в нервной системе при экспериментальной сирингомиелии // Арх. патол. – 1990. – № 12. – С. 46–50.
2. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. О клинических вариантах аномалии Арноль-

да-Киари у взрослых // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 6. – С. 73–77.

3. Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. Результаты лечения прогрессирующих форм сирингомиелии // Вопр. нейрохир. – 1993. – № 2. – С. 8–10.

4. Благодатский М.Д., Суфианов А.А., Ларионов С.Н. и др. Трансплантация эмбриональной нервной ткани при сирингомиелии: первый клинический опыт // Вопр. нейрохир. – 1994. – № 3. – С. 27–29.

5. Коршунова Е.Ю., Дмитриева Л.А., Сорокиных В.А., Кошкарева З.В. и др. Цитокиновый профиль у больных с рубцово-спаечными эпидуритами // Неврологический вестник (Журнал им. В.М. Бехтерева). – 2009. – Т. XXLI, № 2. – С. 29–33.

6. Ларионов С.Н. Диагностика и хирургическое лечение остео-невральных пороков развития краниоцервикального сочленения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2001. – 38 с.

7. Лобзин В.С., Полякова Л.А., Сидорова Т.Г., Голибьевская Т.А. Неврологические синдромы при краниовертебральных дисплазиях // Журн. невропатол. и психиатр. – 1988. – № 9. – С. 12–16.

8. Пастор Э., Пицко П., Гадор И., Цирьяк Ш. Трансoralный доступ в нейрохирургической практике // Вопр. нейрохир. – 1989. – № 2. – С. 35–38.

9. Сорокиных В.А. Формирование синдрома нестабильности позвоночно-двигательного сегмента и патогенетические способы его коррекции: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Иркутск, 2005. – 38 с.

10. Сорокиных В.А., Негреева М.Б., Горбунов А.В. Биомеханические особенности стояния и ходьбы у пациентов с патологией поясничного отдела позвоночника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – № 5. – С. 172–177.

11. Скляренко О.В., Сорокиных В.А. Рубцово-спаечный эпидурит в поясничном отделе позвоночника (клиника и лечение) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 162–163.

12. Эрдынеев К.Ц., Сорокиных В.А., Ларионов С.Н. Послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1. – С. 243–246.

13. Barkovich A.J., Wippold F.J., Sherman J.L. et al. Significance of cerebellar tonsillar position on MR // AJNR. – 1986. – Vol. 7. – P. 795–799.

14. Batzdorf U., McArthur D.L., Bentson J.R. Surgical treatment of Chiari malformation with and without syringomyelia: experience with 177 adult patients // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 118. – P. 232–242.

15. Blagodatsky M.D., Larionov S.N., Alexandrov Y.A., Velm A.I. Surgical treatment of Chiari I malformation with or without syringomyelia // Acta Neurochir. (Wien). – 1999. – Vol. 141. – P. 963–968.

16. Bridges S.J., Chambers T.L., Pople I.K. Plagiocephaly and head binding // Arch Dis. Child. – 2002. – Vol. 86. – P. 144–145.

17. Cama A., Tortori-Donati P., Piatelli G.L. et al. Chiari complex in children – neuroradiological diagnosis, neurosurgical treatment and proposal of a new classification (312 cases) // Eur. J. Pediatr. Surg. – 1995. – Vol. 5 (Suppl. 1). – P. 35–38.

18. Carmel P.W., Markesbery W.R. Early descriptions of the Arnold – Chiari malformations // J. Neurosurg. – 1972. – Vol. 37. – P. 543–547.

19. Cinalli G., Spennato P., Sainte-Rose C. et al. Chiari malformation in craniosynostosis // Child's Nervous System. – 2005. – Vol. 21. – P. 889–901.

20. Clarke E., Stoodley M., Bilston L. et al. Changes in temporal flow characteristics of CSF in Chiari malformation Type I with and without syringomyelia: implications for theory of syrinx development // J. Neurosurg. – 2013. – Vol. 118. – P. 1135–1140.

21. Dyste G.N., Menezes A.H., VanGilder J.C. Symptomatic Chiari malformations // J. Neurosurg. – 1989. – Vol. 71. – P. 159–168.

22. Enzmann D.R. Imaging of syringomyelia // Batzdorf U. (ed.) Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 116–139.

23. Erhan Y., Gökçay A. Acquired Chiari I malformation changes postendoscopic third ventriculostomy // Pediatric Neurosurgery. – 2002. – Vol. 36. – P. 54.

24. Foster J.B. Neurology of syringomyelia. // Batzdorf (ed.) Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 91–115.

25. Frantz P., Jardin A., Aboulker J., Kuss R. Responsabilité de la veine renale gauche et de la veine cave inférieure dans certains cas de myélités et de syringomyélie. Intérêt de la ligature du tronc veineux reno-rachidien. A propos de trente cas // Ann. Urol. Paris. – 1986. – Vol. 20. – P. 137–141.

26. Furuya K., Sano K., Segawa H. et al. Symptomatic tonsillar ectopia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – Vol. 64. – P. 221–226.

27. Gardner W.J. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1965. – Vol. 28. – P. 247–259.

28. Gardner W.J., McMurry F.G. "Non-communicating" syringomyelia: a non-existent entity // Surg. Neurol. – 1976. – Vol. 6. – P. 251–256.

29. Gardner W.J., Bell H.S., Poolos P.N. et al. Terminal ventriculostomy for syringomyelia // J. Neurosurg. – 1977. – Vol. 46. – P. 609–617.

30. Hofmann E., Warmuth-Metz M., Bendszus M., Solymosi L. Phase-contrast MR imaging of the cervical CSF and spinal cord: volumetric motion analysis in patients with Chiari I malformation // AJNR. – 2000. – Vol. 21 (January). – P. 151–158.

31. Holly L.T., Batzdorf U. Management of cerebellar ptosis following craniocervical decompression for Chiari I malformation // J. Neurosurg. – 2001. – Vol. 94. – P. 21–26.

32. Ishikawa M., Kikuchi H., Fujisawa I., Yonekawa Y. Tonsillar herniation on magnetic resonance imaging // Neurosurgery. – 1988. – Vol. 22. – P. 77–81.

33. Jain V.K., Behari S., Banerji D. et al. Transoral decompression for craniocervical osseous anomalies: perioperative management dilemmas // Neurology India. – 1999. – Vol. 47. – P. 38–47.

34. Klekamp J. Neurological deterioration after foramen magnum decompression for Chiari malformation

Type I: old or new pathology? // J. Neurosurg. Pediatrics. – 2012. – Vol. 10. – P. 538–547.

35. Koehler P.J. Chiari's description of cerebellar ectopy (1891) // J. Neurosurg. – 1991. – Vol. 75. – P. 823–826.

36. McConell J.R., Mawk J.R., Kendal J.D. Percutaneous balloon myelotomy for treatment of hydromyelia // AJNR. – 1988. – Vol. 9. – P. 875–977.

37. McGirt M.J., Nimjee S.M., Fuchs H.E. et al. Relationship of cine phase-contrast magnetic resonance imaging with outcome after decompression for Chiari I malformations // Neurosurgery. – 2006. – Vol. 59. – P. 140–146.

38. Meadows J., Kraut M., Guarnieri M. et al. Asymptomatic Chiari Type I malformations identified on magnetic resonance imaging // J. Neurosurg. – 2000. – Vol. 92. – P. 920–926.

39. Menezes A.H. Primary craniovertebral anomalies and the hindbrain herniation syndrome (Chiari I): data base analysis // Pediatr. Neurosurg. – 1995. – Vol. 23. – P. 260–269.

40. Miele W.R., Schirmer C.M., Yao K.C. Spontaneous resolution of a Chiari malformation Type I and syrinx after supratentorial craniotomy for excision of a cavernous malformation // J. Neurosurg. – 2012. – Vol. 116. – P. 1054–1059.

41. Mikulis D.J., Diaz O., Eggin T.K., Sanchez R. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: preliminary report // Radiology. – 1992. – Vol. 183. – P. 725–728.

42. Milhorat T.H., Chou M.W., Trindal E.M. Chiari I malformation refined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients // Neurosurgery. – 1999. – Vol. 44. – P. 1005–1017.

43. Nishikawa M., Sakamoto H., Hakuba A. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa // J. Neurosurg. – 1997. – Vol. 86. – P. 40–47.

44. O'Connor S., du Boulay G., Logue V. The normal position of the cerebellar tonsils as demonstrated by myelography // J. Neurosurg. – 1973. – Vol. 39. – P. 388–389.

45. Pearce J.M.S. Arnold Chiari, or "Cruveilhier Cleland Chiari" malformation // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2000. – Vol. 68. – P. 247–259.

46. Russel D.S., Donald C. The mechanism of internal hydrocephalus in spina bifida // Brain. – 1935. – Vol. 58. – P. 203–215.

47. Sarnat H.B. 1991 Embryology and dysgenesis of the posterior fossa. Batzdorf (ed.) Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 35–58.

48. Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K. Posterior fossa volume in children with Chiari malformation type I // J. Neurosurg. (2 Suppl Pediatrics). – 2006. – Vol. 105. – P. 101–106.

49. Thompson F.J., Reier P.J., Uthman B. et al. Neurophysiological assessment of the feasibility and safety of neural tissue transplantation in patients with syringomyelia // J. Neurotrauma. – 2001. – Vol. 18. – P. 931–945.

50. Vinters H.V. Neuropathology of syringomyelia // Batzdorf (ed.) Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 35–58.

51. Williams B. Pathogenesis of syringomyelia // Batzdorf (ed.) Syringomyelia. Current concepts in diagnosis and treatment. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 59–90.

Сведения об авторах

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нейрохирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции 1; e-mail: snlar@mail.ru)

Сорокиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Потапов Виталий Энгельсович – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

М.Б. Негреева, С.Н. Ларионов, В.А. Сороковиков, В.А. Шендеров

БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА И ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и тазобедренных суставов большинством авторов рассматриваются как единый патогенетический процесс. Общим и объединяющим патологией в этой ситуации является изменение пространственной ориентации позвоночного столба с перераспределением нагрузок на тазобедренные суставы и крестцово-подвздошные сочленения, т.е. нарушение топографо-анатомических взаимоотношений костно-суставных образований «триады Чаклина». Для объективизации оценки функциональных отклонений опорно-двигательной системы в клинической практике широко используют биомеханические методы, наиболее информативным из которых до сих пор остается исследование локомоций. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении отдельных дегенеративно-дистрофических поражений опорно-двигательной системы, отсутствует однозначное решение проблемы сочетанных заболеваний тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника и их взаимовлияния друг на друга, что и определяет актуальность дальнейшего изучения.

Ключевые слова: заболевания поясничного отдела позвоночника, коксартроз, сочетанная дегенеративно-дистрофическая патология, биомеханика, подография, эндопротезирование, болевой синдром

BIOMECHANICAL ASPECTS OF RESEARCHES OF DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF LUMBAR SEGMENT OF SPINE AND HIP JOINTS (THE REVIEW OF LITERATURE)

M.B. Negreeva, S.N. Larionov, V.A. Sorokovikov, V.A. Shenderov

Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk

Degenerative dystrophic diseases of spine and hip joints are considered by the most of the authors as united pathogenic process. The common and connecting element is change of spatial orientation of spine with redistribution of loads on hip joints and sacroiliac articulations, i.e. disorder of topographic-anatomic interrelations of bone-joint formations of "Chacklin triada". For objectification of estimation of functional disorders of locomotor system biomechanical methods are widely used in clinical practice, the most informative of them is study of locomotions. In spite of achievements in studying of individual degenerative-dystrophic affections of locomotor system there is no single solution of the problem of combined diseases of hip joints and lumbar segment of spine and their mutual influence that determines actuality of further study.

Key words: diseases of lumbar segment of spine, coxarthrosis, combined degenerative-dystrophic pathology, biomechanics, podography, endoprosthesis replacement, pain syndrome

Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника и тазобедренных суставов зачастую имеют схожую клинко-рентгенологическую картину, сопровождаются болевым синдромом и двигательными нарушениями и многими авторами рассматриваются как единый патогенетический процесс [11, 35, 36, 45]. Так называемая «триада Чаклина» – позвоночник, таз и нижние конечности – является сложной биомеханической системой, которая тонко реагирует на изменения в любой части, а нарушение в одном из звеньев неизбежно приводит к развитию или прогрессированию дегенеративно-дистрофических изменений ее составляющих [6]. Для объективизации оценки локомоторных нарушений в клинической практике широко используют биомеханические исследования, двигательные тесты и тестирующие нагрузки [2, 13, 14, 15, 20, 25, 29, 30, 32, 33]. Однако наиболее информативным и физиологичным диагностическим тестом функционального состояния опорно-двигательной системы до сих пор остается ходьба [21, 24, 26].

Проведенные ранее биомеханические исследования у пациентов с патологией тазобедренного сустава

методом функционально-нагрузочной подографии выявили основные закономерности и механизмы изменения временных параметров шаговой локомоции на разных этапах формирования коксартроза [19, 27]. При этом установлено, что одним из основных звеньев в патогенезе нарушения ходьбы у больных коксартрозом является асимметрия длины нижних конечностей, компенсация которой на начальной стадии развития заболевания восстанавливает структуру локомоции, тогда как возмещение укорочения пораженной конечности на поздних этапах заболевания не приводит к восстановлению ходьбы [18]. Последнее свидетельствует о том, что в формировании устойчивого патологического стереотипа ходьбы важное значение принадлежит и другим составляющим синдрома, а именно боли и ограничению подвижности сустава.

Одной из основных причин двигательных расстройств у больных с патологией позвоночно-двигательного сегмента поясничного отдела также является болевой синдром, а при определении зависимости опороспособности от выраженности люмбалгии выявлено, что минимальная асимметрия стояния и

ходьбы имеет место при болевом синдроме не более 1–2 баллов [31]. У больных с дискогенным пояснично-крестцовым радикулитом и выраженным болевым синдромом определено снижение весовой нагрузки на стороне поражения до 34,1 %, более того, установлено, что изменения стояния и ходьбы у больных с патологией поясничного отдела позвоночника прямо пропорционально степени выраженности болевого синдрома.

При купировании боли локомоторные тесты у пациентов с корешковыми вертеброгенными синдромами (на этапе консервативной терапии – эпидуральные блокады, НПВП, анальгетики) демонстрировали положительную динамику показателей статодинамической функции [23], а подографические показатели ходьбы восстанавливались параллельно с повышением статической нагрузки на нижние конечности у 65 % больных. Наиболее благоприятные результаты с нормализацией опороспособности нижних конечностей, восстановление функции переката стопы на стороне поражения, повышение ритмичности ходьбы достигнуты у пациентов с монорадикулярной симптоматикой и продолжительностью обострения заболевания не более 3–4 недель.

Вместе с тем анализ литературных данных свидетельствует о том, что функциональное состояние локомоторной системы при заболеваниях поясничного отдела позвоночника и тазобедренных суставов изучается дискретно и раздельно друг от друга. При этом отмечено, что частота встречаемости сочетанной патологии при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и тазобедренных суставов превышает 28,5 %, особенно среди лиц пожилого возраста [4, 5, 17, 34]. В свою очередь сочетанное поражение тазобедренных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника приводит к взаимному отягощению и рассматривается как hip-spine синдром [7, 3, 12, 37, 38, 39, 40, 42]. Общим и объединяющим патологические процессы в этой ситуации является изменение пространственной ориентации пояснично-крестцового отдела позвоночника с перераспределением нагрузок на тазобедренные суставы, крестцово-подвздошные сочленения, т.е. происходит нарушение топографо-анатомических взаимоотношений костно-суставных образований «триады Чаклина» [46].

Исследования отечественных и зарубежных авторов выявили, что при длительном развитии коксартроза дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике также происходят медленно, затрагивая, как правило, задние структуры позвоночно-двигательного сегмента. В случаях агрессивного течения коксартроза, особенно при поражении обоих тазобедренных суставов, значительные изменения выявляются и в позвоночнике, причем в процесс вовлекаются уже передние структуры позвоночно-двигательного сегмента [6].

По мере прогрессирования патологии тазобедренного сустава усугубляются ограничения объема движений, возникают контрактуры при порочном положении конечности, что обуславливает увеличение наклона таза и сглаживание поясничного лордоза,

и, как следствие, прогрессирует «функциональное» укорочение конечности на стороне поражения. В последующем срыв компенсаторно-приспособительных механизмов сопровождается трансформацией функциональных нарушений в органические, и, как следствие, возникновение и развитие деформации и нестабильности люмбо-сакральных позвоночно-двигательных сегментов [8]. Причем частота люмбалгии, ишиалгии при заболеваниях тазобедренных суставов достигает 95 %, а при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника нарушения функции тазобедренного сустава в сочетании с болевым синдромом встречаются в 10–15 % случаев [9].

Болевые синдромы при поясничных дорсопатиях также характеризуются снижением объема движений в тазобедренном суставе, что, вероятно, является проявлением симптомов натяжения (Лассега, Кернига), либо имеет рефлекторную природу, при раздражении корешков иннервирующих капсулу сустава. Однако при алгических синдромах поясничных дорсопатий возникают и боли и ограничения объема движений в тазобедренном суставе, которые являются проявлением остео-артроза, причем почти в 50 % случаев более выражено ограничение наружной ротации, чем внутренней [41, 44]. В свою очередь V.B. Vad с соавторами отметили наличие прямой корреляцию тяжести болевого синдрома как с ограничением внутренней ротации бедра, так и с величиной поясничного разгибания [43].

Многопараметрический анализ результатов биомеханических исследований у пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением тазобедренных суставов на фоне деформирующего спондилеза поясничного отдела позвоночника показал, что асимметрия показателей статической нагрузки, а также продолжительность фаз переката стопы и опорных периодов шага конечностей усугубляются пропорционально нарастанию степени тяжести патологии и выраженности болевого синдрома, тогда как при начальных стадиях заболевания статическая нагрузка на нижние конечности не выходит за пределы нормы, а асимметрия временных показателей шага проявляется скрытой или слабой хромотой [22].

Результаты исследования 1000 пациентов в разные сроки после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава доказали, что боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника сохраняются у 15,1 % из них, а у 14,9 % возникают новые болевые ощущения даже после успешно выполненной операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Более того, нередко прогрессируют и симптомы поражения люмбо-сакральных позвоночно-двигательных сегментов, проявляющиеся болевым синдромом и часто нивелирующие результаты артропластики [9, 10]. Среди факторов, значительно снижающих качество жизни больных после эндопротезирования тазобедренного сустава, болевому синдрому в поясничном отделе позвоночника принадлежит одна из главенствующих ролей [1].

При сочетанном поражении позвоночника и тазобедренного сустава последовательность оперативного лечения определяется на основании до-

минирования патологии в том или ином сегменте [6]. Лучшие функциональные результаты лечения коксартроза методом эндопротезирования достигаются до развития значимых нарушений анатомии тазобедренного сустава, перекоса таза, сколиоза и проявления неврологической симптоматики [28]. Исследования 141 пациента после эндопротезирования тазобедренного сустава по поводу диспластического коксартроза показало, что исход оперативного лечения нередко зависит от биомеханических параметров позвоночника. При ограничении объема движений сгибание-разгибание позвоночника прогноз эндопротезирования не всегда является благоприятным, тогда как в случаях неограниченного бокового наклона и ротации наоборот прогноз благоприятен [16].

Таким образом, несмотря на успехи, достигнутые в изучении отдельных дегенеративно-дистрофических поражений опорно-двигательной системы, отсутствует однозначное решение проблемы сочетанных заболеваний тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника и их взаимовлияния друг на друга. Вместе с этим остаются открытыми и вопросы дифференциальной диагностики и взаимосвязи биомеханических нарушений при сочетании дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и тазобедренных суставов, что и определяет актуальность их дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Ахтямов И.Ф., Гурылева М.Э., Юсеф А.И. и др. Оценка возможных параллелей между показателями качества жизни и клинко-функциональным состоянием у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008. – № 1. – С. 75–79.
- Безгодков Ю.А., Садыков Н.Р. Особенности биомеханической оценки состояния локомоторной системы у больных с поражением крупных суставов нижних конечностей // Травматология и ортопедия XXI века: сб. тез. докл. VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара, 2006. – Т. 1. – С. 480–481.
- Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Солодун Ю.В., Манохин П.А. Клинико-иммунологические и патоморфологические корреляции при сирингомиелии // Журн. невропатологии и психиатр. – 1991. – № 3. – С. 6–11.
- Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. О клинических вариантах аномалии Арнольда – Киари у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 6. – С. 73–77.
- Благодатский М.Д., Ларионов С.Н., Шантуров В.А. Результаты лечения прогрессирующих форм сирингомиелии // Вопросы нейрохирургии. – 1993. – № 2. – С. 8–10.
- Вакуленко В.М. Дифференцированный подход к коксартрозу на фоне дистрофических изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника // Международный неврологический журнал. – 2008. – № 2 (18). – С. 152–156.
- Вакуленко В.М., Климовицкий В.Г., Бублик Л.А. Особенности диагностики и лечения коксартроза на фоне дистрофических изменений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника // Травма. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 84–87.
- Вакуленко В.М., Худобин В.Ю., Бублик Л.А. Дегенеративно-дистрофические поражения тазобедренных суставов и позвоночника // Травма. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 24–26.
- Герцен Г.И., Дыбкалюк С.В., Остапчук Н.П. Лечение дегенеративно-дистрофической патологии позвоночного сегмента при пояснично-тазобедренном синдроме // Літопис травматології та ортопедії. – 2003. – № 1–2. – С. 75–78.
- Денисов А.О. Болевой синдром после эндопротезирования тазобедренного сустава: автореф. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 25 с.
- Денисов А.О., Шильников В.А., Барнс С.А. Коксо-вертебральный синдром и его значение при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1 (63). – С. 121–127.
- Зоря В.И., Альхайдар Х.М., Зарайский А.С. Деформирующий артроз тазобедренного сустава III–IV стадии у лиц молодого возраста // Здоровоохранение и медицинские технологии. – 2007. – № 4. – С. 10–12.
- Ипполитова Е.Г., Кошкарёва З.В., Скляренко О.В., Горбунов А.В. Особенности клиники и диагностики у больных с послеоперационным рубцово-спаечным эпидуритом и стенозами позвоночного канала // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2009. – Т. 89, №6. – С. 102–105.
- Ипполитова Е.Г., Скляренко О.В. Использование ЭНМГ-показателей для выбора тактики лечения больных с послеоперационным рубцово – спаечным эпидуритом // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 20–22.
- Калинин А.В., Безгодков Ю.А., Ранаде У.А. и др. Оценка статико-динамической функции пациентов с патологией крупных суставов нижних конечностей до и после оперативного лечения // Эндопротезирование в России: сб. – Казань – СПб., 2005. – Вып. 1. – С. 168–173.
- Кацитадзе Т.А. Значимость биомеханических показателей позвоночника для прогноза исхода лечения диспластического коксартроза // Georg. Med. News – 2004. – № 7–8. – С. 13–15.
- Ларионов С.Н., Рудакова А.В., Сорокиных В.А. «Фиксированный» спинной мозг (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Ч. 1. – С. 348–353.
- Негреева М.Б. Биомеханические аспекты использования функционально-нагрузочного стенда для исследования, коррекции и контроля движений в адаптивной двигательной реабилитации // Адаптивная физическая культура и адаптивный спорт в современных условиях: результаты, проблемы, приоритеты развития: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Иркутск: ООО «Мегапринт», 2012. – Т. 1. – С. 163–167.
- Негреева М.Б. Закономерности и механизмы изменения шаговой локомоции у больных с патологией тазобедренного сустава: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Иркутск, 1995. – 23 с.
- Негреева М.Б. Метрологические аспекты выполнения измерений пространственных параметров

шага методом ихнографии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 325–328.

21. Негреева М.Б. Особенности восстановления опоры и переката стопы у больных с переломами костей голени методом чрескостного остеосинтеза // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 1999. – № 1 (9). – С. 66–70.

22. Негреева М.Б., Ларионов С.Н. Роль биомеханических исследований в нейроортопедии // Травматология и ортопедия третьего тысячелетия: тез. межд. конф. – Маньчжурия, 2008. – С. 140–142.

23. Негреева М.Б., Ларионов С.Н., Горбунов А.В. и др. Биомеханическая оценка эффективности лечения корешковых проявлений патологии позвоночно-двигательных сегментов поясничного отдела позвоночника // Современные технологии диагностики, лечения и реабилитации больных с заболеваниями и повреждениями позвоночника, спинного мозга и периферической нервной системы: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2005. – С. 179–181.

24. Негреева М.Б., Соломин Л.Н. Биомеханическая оценка опороспособности нижних конечностей у больных с переломами костей голени при лечении методом чрескостного остеосинтеза // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2000. – № 2. – С. 68–72.

25. Негреева М.Б., Шендеров В.А. Объективизация оценки статической опороспособности нижних конечностей у больных двухсторонним коксартрозом при эндопротезировании // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2002. – Т. 2, № 6. – С. 130–132.

26. Негреева М.Б., Шендеров В.А., Клименко И.Г. Совершенствование специализированной помощи больным остеоартрозом в Иркутской области // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2008. – № 3. – С. 73–76.

27. Негреева М.Б., Шендеров В.А., Комогорцев И.Е., Горбунов А.В. Биомеханические исследования в диагностике, лечении и реабилитации больных с патологией нижних конечностей, тазового пояса и позвоночника: итоги и перспективы // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4 (50). – С. 201–206.

28. Рагозин А.О. Клинико-биомеханические аспекты оптимизации функции тазобедренного сустава при эндопротезировании: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 17 с.

29. Рукина Н.Н. Биомеханические аспекты функционального состояния позвоночника у больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава: автореф. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 22 с.

30. Сазонова Н.В., Щуров В.А., Буторина Н.И. Функциональное состояние опорно-двигательной системы у больных с коксартрозом // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 34–37.

31. Сороковиков В.А., Негреева М.Б., Горбунов А.В. Биомеханические особенности стояния и ходьбы у пациентов с патологией поясничного отдела позвоночника // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – № 5 (19). – С. 172–177.

32. Сороковиков В.А., Сидорова Г.В., Шурыгина И.А., Черникова О.М. Состояние и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологию и ортопедию // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4–1. – С. 332–334.

33. Травматология и ортопедия. Руководство для врачей в 4 томах / Под общей редакцией Н.В. Корнилова. – СПб: Гиппократ, 2004. – Т. 1. – 768 с.

34. Шаповалов В.М., В.А. Аберкиев, А.Л. Кудяшев и др. Восстановление сагиттального позвоночно-тазового баланса у больного с сочетанным поражением тазобедренных суставов и позвоночника (клиническое наблюдение) // Гений ортопедии. – 2011. – № 3. – С. 152–155.

35. Шендеров В.А., Негреева М.Б., Кошкарева З.В. Основные направления исследований лаборатории клинической биомеханики ИТО ВСНЦ СО РАМН // Травматология и ортопедия России. – 1995. – № 4. – С. 40–42.

36. Ben-Galim P. et al. Hip-spine syndrome: the effect of total hip replacement surgery on low back pain in severe osteoarthritis of hip // Spine. – 2007. – Vol. 32, N 19. – P. 2099–2102.

37. Blagodatsky M.D., Larionov S.N., Alexandrov Y.A., Velm A.I. Surgical treatment of Chiari I malformation with or without syringomyelia // Acta Neurochir. (Wien). – 1999. – Vol. 141. – P. 963–968.

38. Fogel G.R., Esses S.I. Hip spine syndrome: management of coexisting radiculopathy and arthritis of the lower extremity // Spine. – 2003. – Vol. 3, N 3. – P. 238–241.

39. Matsuyama Y. et al. Hip-spine syndrome: total sagittal alignment of the spine and clinical symptoms in patients with bilateral congenital hip dislocation // Spine. – 2004. – Vol. 29. – P. 2432–2437.

40. Matsuyama Y. et al. Total sagittal alignment of the spine and clinical symptoms in patients with bilateral congenital hip dislocation // Spine. – 2004. – Vol. 29, N 21. – P. 2432–2437.

41. Mellin G. Correlation of hip mobility with degree of back pain and lumbar spinal mobility in chronic low back pain patients // Spine. – 1988. – Vol. 13. – P. 668–670.

42. Offierski C.M., Macnab I. Hip-spine syndrome // Spine. – 1983. – Vol. 8, N 3. – P. 316–321.

43. Vad V.B. et al. Low back pain in professional golfers: the role of associated hip and low back range of motion deficits // Am. J. Sports Med. – 2004. – Vol. 32, N 2. – P. 494–497.

44. Warren P.H. Management of a patient with sacroiliac joint dysfunction: a correlation of hip range of motion asymmetry with sitting and standing postural habits // J Man Manip. Ther. – 2003. – Vol. 11. – P. 153–159.

45. Wong T.K., Lee R.Y. Effects of low back pain on the relationship between the movements of the lumbar spine and hip // Hum Mov. Sci. – 2004. – Jun; Vol. 23 (1). – P. 21–34.

46. Yoshimoto H., Sato S., Masuda T., Kanno T. et al. Spinopelvic alignment in patients with osteoarthritis of the hip: a radiographic comparison to patients with low back pain // Spine (Phila Pa 1976). – 2005. – Vol. 30 (14). – P. 1650–1657.

Сведения об авторах

Негреева Марина Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-46; e-mail: negreeva@yandex.ru)

Ларионов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией нейрохирургии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Сороковиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Шендеров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

М.Г. Шурыгин^{1,2}, И.А. Шурыгина^{1,2}, Н.Н. Дремина¹, О.В. Каня¹

АНГИОГЕНЕЗ КАК АДАПТИВНЫЙ МЕХАНИЗМ ПРИ ИШЕМИИ

¹ ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН (Иркутск)² ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (Иркутск)

Статья посвящена ангиогенезу как одному из способов повышения устойчивости тканей к ишемическому состоянию. Показано, что восстановление ткани при ишемическом повреждении основано на 4 основных процессах – васкулогенезе из эндотелиальных прогениторных клеток, ангиогенезе и артериогенезе с разрастанием и последующей стабилизацией выростов муральными клетками и росте коллатералей (экспансивный рост предсуществующих сосудов). Однако несмотря на большое продвижение в понимании индуцированного ишемией ангиогенеза и массу положительных результатов по его стимуляции с использованием раскрытых механизмов естественного ответа на снижение перфузии тканей, все еще не решенной проблемой остается практическое использование данных знаний для улучшения метаболического обеспечения органов и тканей со скомпрометированным сосудистым руслом. Эффект воздействия разнообразных рекомбинантных факторов роста недостаточно долговременен и к тому же не лишен серьезных побочных эффектов. С этих позиций наибольшие перспективы имеет разработка методик с использованием естественного пула плюрипотентных клеток с высоким ангиогенным потенциалом.

Ключевые слова: ишемия, ангиогенез, факторы роста, плюрипотентные клетки

ANGIOGENESIS AS AN ADAPTIVE MECHANISM IN ISCHEMIA

M.G. Shurygin^{1,2}, I.A. Shurygina^{1,2}, N.N. Dremina¹, O.V. Kanya¹¹ Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk² Irkutsk Scientific Center SB RAS, Irkutsk

The article is devoted to angiogenesis as one of the ways to increase the stability of the ischemic tissue. It is shown that the reduction in ischemic tissue damage is based on four basic processes - vasculogenesis of endothelial progenitor cells, angiogenesis and arteriogenesis with the growth and subsequent stabilization of the outgrowths of mural cells and the growth of collaterals (expansive growth of pre-existing vessels). However, despite the great progress in the understanding of ischemia-induced angiogenesis, and a lot of positive results from its stimulation using the disclosed arrangements natural response to the reduction of tissue perfusion is still an unsolved problem is the practical use of this knowledge to improve the metabolic processes of organs and tissues with compromised vascular bed. The effect of a variety of recombinant growth factors is not enough long-term, and besides, is not without serious side effects. From this perspective, the greatest opportunities is the development of techniques using natural pool of pluripotent cells with high angiogenic potential.

Key words: ischemia, angiogenesis, growth factors, pluripotent cells

В последние десятилетия в связи со значительным прогрессом в понимании ангиогенеза все большее внимание уделяется стимуляции роста сосудов как одному из способов повысить устойчивость тканей к ишемическому состоянию. Действительно, хорошо развитая сосудистая сеть позволяет значительно дольше обеспечивать доставку метаболитов в орган за счет функционирования коллатералей и перераспределения кровотока. Но наибольшее значение при нарушении кровотока рост сосудов имеет для процессов восстановления поврежденных ишемией тканей.

Восстановление ткани при ишемическом повреждении основано на 4 основных процессах – васкулогенезе из эндотелиальных прогениторных клеток, ангиогенезе и артериогенезе с разрастанием и последующей стабилизацией выростов муральными клетками, и росте коллатералей (экспансивный рост предсуществующих сосудов) [26].

Наибольшую значимость ангиогенез приобретает для повышения устойчивости к ишемии в миокарде – как с точки зрения пиковых потребностей в метаболических субстанциях и кислороде, так и морфологически одним из органов с наибольшим васкуло-паренхиматозным соотношением [4].

Одной из пионерских работ по стимуляции роста сосудов при ишемии стала публикация T. Asahara et al. [14], в которой продемонстрирована возможность не только добиваться разрастания предсуществующих сосудов (ангиогенез), но и обеспечивать вовлечение эндотелиальных прогениторных клеток в процесс постнатальной физиологической и патологической неоваскуляризации.

Трансплантация гемопоэтических прогениторных клеток также может привести к васкуляризации ишемизированных тканей [21], и даже было определено, что оптимальная клеточная популяция для трансплантации должна содержать субпопуляцию CD34⁺ прогениторов, которые экспрессируют рецептор 2-го типа к вазоэндотелиальному фактору роста VEGF-A (KDR⁺). Клетки, имеющие рецепторы к VEGF, демонстрируют большую устойчивость к апоптозу и обеспечивают более выраженную неоваскуляризацию в ишемизированной мышце.

Подход к терапевтическому ангиогенезу базируется на постулате, что возможна манипуляция реакцией спонтанного восстановления трофики тканей при обеспечении факторами роста или трансплантацией прогениторных клеток [20]. Ангиогенные факторы

доставляются в форме рекомбинантных протеинов [11, 12] или повышением эндогенной выработки при трансфере генов. Ассоциация факторов роста с различной биологической активностью может иметь определенные преимущества в плане эффективности, и для оптимизации процесса требуется исследование их комбинаций. Альтернативу представляют субстанции с плейотропной активностью как нацеленные на множественные механизмы. Например, некоторые ангиогенные факторы не только стимулируют рост артериол и капилляров, но и ингибируют триггеры дестабилизации сосудов посредством метаболического и оксидативного стресса.

Одним из широко разрабатываемых методов лечения периферической или миокардиальной ишемии стала трансплантация прогениторных клеток. Кроме трансплантации нативных прогениторных клеток используют *ex vivo* генетически модифицированные клетки. Эта модификация позволяет обойти быструю элиминацию клеток с генетической модификацией при виральном трансфере *in vivo*.

Клинические исследования свидетельствуют об улучшении состояния и снижении числа ампутаций у лиц с критической ишемией нижних конечностей, которым производится введение аутологичных костномозговых или мобилизованных из периферической крови стволовых клеток. Некоторые из этих исследований находятся в III фазе, однако распространение данной технологии может быть затруднено. Связано это с уменьшением ангиогенного потенциала стволовых клеток, выделенных у пациентов с высокой степенью риска развития сердечно-сосудистой патологии, необходимостью обеспечить подготовку клеточного материала на месте. М.Р. Murphy et al. показали возможность использования с целью стимуляции ангиогенеза при данной патологии эндометриальных регенеративных клеток. Основой такого подхода явились высокий уровень продукции факторов роста и матриксных металлопротеаз, способность подавлять воспалительный ответ, невысокая иммуногенность [23].

Для решения проблем ангиохирургии у больных с окклюзией магистральных артерий нижних конечностей на большом протяжении положительные результаты принесла попытка ангиогенной терапии посредством подкожного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора как до, так и после операции шунтирования [24].

Исследования механизмов стимуляции ангиогенеза при ишемии выявили, что гипоксия является триггером ангиогенеза. При этом и ангиогенез, и рост коллатералей зависят от общих факторов роста, хемокинов, протеаз и клеток воспаления [26].

В качестве одного из основных стимулов рассматривают выброс белков типа *hypoxia-inducible factor* (HIF). Известно 2 варианта регулируемых концентрацией кислорода подтипа HIF – HIF-1 и HIF-2, имеющих разную чувствительность к кислороду и различную экспрессию в различных типах клеток. Кроме этого, гетеродимер HIF-1 связывается с гипоксия-ответственным элементом нескольких чувствительных к гипоксии генов, в том числе кодирующим VEGF-A.

Ранее нами было показано, что данный фактор роста играет важную роль в выживании эндотелиоцитов в очаге ишемического повреждения [2, 3], соответственно, с этим может быть связана потребность в HIF для выживания клетки при гипоксии [22].

Увеличение напряжения сдвига жидкости активирует в клетках эндотелия Ras-ERK-, Rho- и NO-пути [6], что приводит к росту коллатеральных артерий [15].

В настоящее время в качестве важных медиаторов ангиогенеза рассматриваются связанные с процессами ишемии-реперфузии реактивные формы кислорода. H_2O_2 стимулирует клеточную миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток [28], модулируют экспрессию VEGF и вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) усиливают регенерацию поврежденных тканей *in vivo*, однако механизм этого явления остается не до конца понятным [25]. При этом обычно культивация МСК происходит в нормоксических условиях (21 % кислорода). Однако физиологическая ниша для МСК (в костном мозге и др. тканях-источниках) характеризуется значительно меньшим содержанием O_2 . По предположению вышеуказанных авторов, для типичного применения МСК с целью ускорения процесса заживления они должны адаптироваться к состоянию тканевой ишемии (меньше 1 % O_2). Для этого изучены эффекты гипоксии на МСК, выделенных из костного мозга, что позволило понять некоторые механизмы адаптации клеток к условиям ишемии. При этом выявлена активация Akt сигнального пути, что обеспечивает выживаемость и сохранение частоты клеточного цикла. Также выявлена индукция экспрессии cMet, основного рецептора для фактора роста гепатоцитов (HGF), и усиление процессов, связанных с активацией cMet. У МСК, культивированных в условиях гипоксии, увеличивалась миграционная способность. Усиление миграции и способность отвечать на стимуляцию HGF восприняты данными авторами как ключевые моменты для привлечения и/или активации МСК для ангиогенеза *in vivo*. На модели ишемии задних конечностей показано, что МСК, прекодиционированные в условиях ишемии, вызвали более быструю и выраженную ревазуляризацию и восстановление кровотока, в сравнении с культивированными при обычных условиях.

Механизмы адаптивного ангиогенеза при ишемии, осуществляемого за счет привлечения эндотелиальных прогениторов, исследовались в работе J. Nur et al. [17]. Было выявлено, что поступление трансплантированных эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) в ишемизированную ткань увеличивает продукцию stromal-derived factor 1 (SDF-1) и VEGF. На внутриклеточном уровне привлечение и «хоуминг» ЭПК связаны с молекулярным механизмом Akt. На модели ишемии задней конечности систематическое введение меченых ЭПК выявило 3 стадии расселения этих клеток: 1 – адгезия к эндотелиоцитам, 2 – инкорпорация в капилляр, 3 – рансэндотелиальная миграция в околососудистое пространство. При увеличении VEGF и SDF-1, вызванном ишемией, в эндотелиоцитах

ишемизированной мышцы активизируется Akt. Было показано, что активность гена Akt усиливает экспрессию ICAM-1. Активации пути Akt было достаточно для индукции «хоуминга» ЭПК даже в нормально перфузируемой задней конечности при нормальных уровнях VEGF и SDF-1. В случае же ишемического эпизода гуморальный уровень факторов роста значительно увеличивается [13]. Увеличение «хоуминга» приводило к более быстрому образованию сосудов и восстановлению кровотока.

Участвуют в регуляции неоваскуляризации при воспалении и гормоны, в частности, ангиотензин-II [8, 27]. Инфильтрация мононуклеарными клетками подавляется у мышей с дефицитом рецептора 1 типа к AT-II (AT1 рецептор).

Реакция воспаления, одним из элементов которой является инфильтративная фаза, поддерживает ангиогенную активность в очаге ишемического повреждения [8]. Также на модели ишемии задних конечностей стимуляция экспрессии MCP-1 значительно увеличивалась после трансфера гена FGF2, а блокада активности MCP-1 у крыс с доминант-негативной мутацией, наравне с дефицитом его рецептора CCR2, приводит к замедленному восстановлению кровотока в условиях адаптивной и терапевтической неоваскуляризации [16].

Провоспалительную активность поддерживают факторы роста. Нами было выявлено значительное изменение воспалительного ответа в очаге ишемического повреждения, выражавшееся в изменении выраженности инфильтративного компонента и значительном временном сдвиге периодов смены клеточных популяций [9]. Кроме этого A. Luttun et al. (2002) описали мобилизацию миелоидных прогениторов из костного мозга в кровотоки, расширенной инфильтрацией экспрессирующими VEGFR1 лейкоцитами в очаге воспаления и продолжительной активацией миелоидных клеток в ответ на увеличение уровня PlGF [19].

K.I. Kim et al. [18] предположили, что для выживания и пролиферации клеток при ишемии важную роль может иметь β -Catenin, который играет критическую роль при определении направления дифференцировки клетки. Стимуляция путем аденовирусного переноса дополнительных генов β -Catenin в ассоциации с GFP приводила к усилению пролиферации эндотелиоцитов и подавляла их апоптоз, а также усиливала способность формировать капилляры. Эти эффекты блокировались ингибиторами ядерной транслокации. Усиление пролиферации, вызванное β -Catenin, ассоциировалось с увеличением экспрессии Cyclin E2. В ишемизированных скелетных мышцах гиперэкспрессия β -Catenin, кроме увеличения пролиферации, повышения экспрессии cyclin D1 и уменьшения апоптоза, индуцировала гипертрофию. Более того, β -Catenin увеличивал экспрессию VEGF в скелетных миоцитах. Все эти изменения на модели ишемии задних конечностей приводили к увеличению перфузии и росту плотности капилляров.

Однако, несмотря на большое продвижение в понимании индуцированного ишемией ангиогенеза и массу положительных результатов по его стиму-

ляции с использованием раскрытых механизмов естественного ответа на снижение перфузии тканей, все еще нерешенной проблемой остается практическое использование данных знаний для улучшения метаболического обеспечения органов и тканей со скомпрометированным сосудистым руслом [5, 10]. Эффект воздействия рекомбинантных факторов роста недостаточно долговременен, и к тому же не лишен серьезных побочных эффектов [2]. Пересадка чужеродных или генетически модифицированных трансфером клеток как в варианте с локальными, так и внутрисосудистыми инъекциями имеет положительный эффект [1], однако его продолжительность также под большим вопросом, а элиминация чужеродного материала иммунной системой не только сокращает его продолжительность ангиогенного эффекта, но и способствует развитию склеротических процессов [7]. С этих позиций, с нашей точки зрения, наибольшие перспективы имеет разработка методик с использованием естественного пула плюрипотентных клеток с высоким ангиогенным потенциалом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская С.Л., Климова С.Н., Микашова М.Б., Голубев С.С. и др. Трансплантация ксеногенных кардиомиоцитов при экспериментальном адреналиновом повреждении миокарда: ферментативная активность и морфологические параметры // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 132–135.
2. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Изменение микроциркуляторного компонента миокарда под воздействием фактора роста эндотелия сосудов в постинфарктный период // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 73–75.
3. Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Лушников Е.Л., Непомнящих Л.М. Влияние эндотелиального фактора роста на постинфарктное ремоделирование миокарда крыс // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 148, № 9. – С. 330–336.
4. Лебединский В.Ю., Шурыгин М.Г., Дудкин В.В. Внутримиекардиальное давление (природа, способы измерения и регистрации): метод. рек. – Иркутск: Реаниматор, 1991. – 76 с.
5. Непомнящих Л.М., Лушников Е.Л., Ларионов П.М., Шурыгин М.Г. Регенерация миокарда: пролиферативный потенциал кардиомиоцитов и индукция кардиомиогенеза при альтернативной и пластической недостаточности сердца // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 5. – С. 3–11.
6. Пушкарева Т.А., Корякина Л.Б., Рунович А., Курильская Т.Е. и др. Критерии оценки дисфункции эндотелия и пути ее коррекции // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 5. – С. 1–8.
7. Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Шурыгина И.А., Мачхин И.Н. Основные активаторы ангиогенеза и их применение в кардиологии (обзор литературы) // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 6. – С. 199–207.
8. Шурыгин М.Г., Малышев В.В., Дремина Н.Н. Закономерности ремоделирования миокарда при постинфарктном кардиосклерозе. – Иркутск, ИЦРВХ СО РАМН, 2007. – 196 с.

9. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Влияние уровня FGF2 на динамику фаз воспаления при постинфарктном кардиосклерозе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 4. – С. 34–37.
10. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 89–92.
11. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние основного фибробластического фактора роста на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 6. – С. 58–60.
12. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на выраженность цитолиза при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – Т. 59, № 1. – С. 68–71.
13. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н. Динамика факторов роста эндотелия сосудов и фибробластического фактора роста при экспериментальном инфаркте миокарда // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 169–174.
14. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, N 3. – P. 221–228.
15. Eitenmuller I., Volger O., Kluge A. et al. The range of adaptation by collateral vessels after femoral artery occlusion // Circ. Res. – 2006. – Vol. 99. – P. 656–662.
16. Fujii T., Yonemitsu Y., Onimaru M. et al. Nonendothelial mesenchymal cell-derived MCP-1 is required for FGF-2-mediated therapeutic neovascularization: critical role of the inflammatory/arteriogenic pathway // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2483–2489.
17. Hur J., Yoon C.H., Lee C.S. et al. Akt is a key modulator of endothelial progenitor cell trafficking in ischemic muscle // Stem. Cells. – 2007. – Vol. 25, N 7. – P. 1769–1778.
18. Kim K.I., Cho H.J., Hahn J.Y. et al. Beta-catenin overexpression augments angiogenesis and skeletal muscle regeneration through dual mechanism of vascular endothelial growth factor-mediated endothelial cell proliferation and progenitor cell mobilization // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26, N 1. – P. 91–98.
19. Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1 // Nat. Med. – 2002. – Vol. 8. – P. 831–840.
20. Madeddu P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration // Exp. Physiol. – 2005. – Vol. 90, N 3. – P. 315–326.
21. Madeddu P., Emanueli C., Pelosi E. et al. Transplantation of low dose CD34+KDR+ cells promotes vascular and muscular regeneration in ischemic limbs // FASEB J. – 2004. – Vol. 18, N 14. – P. 1737–1739.
22. Makino Y., Nakamura H., Ikeda E. et al. Hypoxia-inducible factor regulates survival of antigen receptor-driven T cells // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 6534–6540.
23. Murphy M.P., Wang H., Patel A.N. et al. Allogeneic endometrial regenerative cells: an “Off the shelf solution” for critical limb ischemia? // J. Transl. Med. – 2008. – Vol. 6. – P. 45.
24. Nakayama M., Asari Y. Angiogenesis achieved by granulocyte colony-stimulating factor in combination with bypass surgery in 2 cases of critical limb ischemia // Circ. J. – 2008. – Vol. 72. – P. 1385–1387.
25. Rosova I., Dao M., Capoccia B. et al. Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells // Stem. Cells. – 2008. – Vol. 26, N 8. – P. 2173–2182.
26. Silvestre J.S., Mallat Z., Tedgui A., Levy B.I. Post-ischaemic neovascularization and inflammation // Cardiovasc. Research. – 2008. – Vol. 78. – P. 242–249.
27. Tamarat R., Silvestre J.S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways // Lab. Invest. – 2002. – Vol. 82. – P. 747–756.
28. Yasuda M., Ohzeki Y., Shimizu S. et al. Stimulation of in vitro angiogenesis by hydrogen peroxide and the relation with ETS-1 in endothelial cells // Life Sci. – 1999. – Vol. 64. – P. 249–258.

Сведения об авторах

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1: тел.: 8 (3952) 29-03-69)

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН, главный научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН

Дремина Наталья Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

Каня Олег Витославович – аспирант ФГБУ «Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии» СО РАМН

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В «БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН»

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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.com в форматах doc, docx или rtf.

Образец оформления рукописи статьи см. на сайтах: http://www.scrrs.ru/byulleten_vsnts_so_ramn, http://www.vsnr.ru/bulleten_pravila.htm.

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 300x300 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 (16,5x22 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 о всех авторах (фамилия, имя, отчество, ученое звание, ученая степень, название учреждения, должность, полный почтовый адрес, контактные телефоны, адрес электронной почты).

Первая страница включает: УДК, инициалы и фамилии авторов, название статьи, полное название учреждения, а также резюме.

Резюме должно отражать цель, методы, результаты исследования. Объем резюме – 1000 знаков с пробелами. 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 обследованных (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. Редколлегия 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

Редколлегия не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, поручает Редколлегии обнародовать произведение посредством его опубликования в печати.

Редколлегия при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Автор, направляя рукопись в Редколлегию, соглашается с тем, что Редколлегия 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 Редколлегии без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.

Редколлегия 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 Редколлегии материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редколлегии Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии.

Редколлегия 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 Редколлегии 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 Редколлегии, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.

Правила публикации

Публикация статьи платная и составляет в 2013 году 2300 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).

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 21.10.2013. Подписано в печать 29.11.2013.
Печ. л. 23,5. Усл. печ. л. 21,9. Уч. изд. л. 20,1. Зак. 117-13. Тир. 500.

РИО НЦРВХ СО РАМН
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)