

**ВЕСТНИК
СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2012, № 2**

Рецензируемый научно-практический журнал

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего и профессионального образования
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225-6016

Главный редактор

И. В. Отвагин

Редакционная коллегия:

*В. В. Бекезин (зам. главного редактора), В. А. Правдивцев (зам. главного редактора),
А. В. Евсеев (научный редактор), Н. А. Мицюк (отв. секретарь), А. В. Борсуков, В. А. Глотов,
С. Н. Дехнич, А. Е. Доросевич, А. Н. Иванян, С. А. Касумьян, О. А. Козырев, А. В. Литвинов,
Н. Н. Маслова, Р. Я. Мешкова, В. А. Милягин, О. В. Молотков, Д. В. Нарезкин, В. Е. Новиков,
В. М. Остапенко, И. А. Платонов, В. Г. Плешков, В. Г. Подопригорова, А. А. Пунин, В. В. Рафальский,
А. П. Рачин, С. В. Сехин, А. С. Соловьев, Л. В. Тихонова, Н. Ф. Фаращук, Е. А. Федосов, Г. Н. Федоров,
В. Е. Шаробаро, В. Р. Шашмурина, А. А. Яйленко*

Редакционный совет:

*Антониу Ювко (Седльце, Польша), И. И. Балаболкин (Москва), Р. С. Богачёв (Калининград),
А. Г. Грачёва (Москва), В. В. Демидкин (Смоленск), В. В. Давыдов (Харьков), В. М. Зайцева (Смоленск),
В. В. Зинчук (Гродно), Н. А. Коваль (Тамбов), Р. С. Козлов (Смоленск), О. Е. Коновалов (Москва),
З. Ф. Лемешко (Москва), Т. А. Панкрусеева (Курск), В. А. Переверзев (Минск), Л. С. Персин (Москва),
А. Ю. Петренко (Киев), Л. С. Подымова (Москва), В. Н. Прилепская (Москва), Т. В. Русова (Иваново),
В. Г. Сапожников (Тула), В. А. Снежницкий (Гродно), Е. М. Спивак (Ярославль),
В. Н. Трезубов (Санкт-Петербург), П. Д. Шабанов (Санкт-Петербург)*

Отв. за on-line версию И. М. Лединников

www.sgma.info

Корректор

В. Г. Иванова

Адрес редакции:

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленская государственная медицинская академия
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
e-mail: vestniksgma@yandex.ru

Подписано в печать 01.07.2012
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 150 экз.

Отпечатано:

Печатный салон PrintEX
Россия, Смоленск
Тел.: (4812) 40-58-40
www.printex.pro e-mail: mail@printex.pro

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.24-006.6:615.849.114):616.12-085

ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

В. Н. Волков, В. А. Овчинников

Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80

Проведена оценка морфофункционального состояния миокарда во время курса лучевой терапии больных раком легкого. Выявлено, что синусовая тахикардия, увеличение сократительной функции левого желудочка и усиление предсердной эктопической активности обусловлены дисбалансом автономной нервной системы за счет достоверного снижения вагусного воздействия. Перечисленные изменения имели достоверно возрастающий характер по мере отсроченности проявлений после завершения курса лучевой терапии.

Ключевые слова: миокард, лучевая реакция, автономная нервная система

MIOCARDIAL CHANGES IN RADIOTHERAPY

V. N. Volkov, V. A. Auchynikau

Grodno State Medical University, 230015, Grodno, Gorky st., 80, Belarus

Morphological and functional conditions of the myocardium have been estimated during the course of radiation therapy in lung cancer patients. Sinus tachycardia, increase of left ventricular contractile function and atrial ectopic activity caused by the autonomic nervous system imbalance due to significant reduction in vagal component and the relative dominance of sympathetic have been revealed. Correlation analysis has demonstrated that these changes have a significantly increasing character as a delayed manifestation after completion of radiotherapy.

Keywords: myocardium, radiation injury, autonomic nervous system

Несмотря на современные технологии топометрии и дозиметрии, значительный объем сердца подвергается воздействию ионизирующего излучения при лучевой терапии рака легкого. По литературным данным начальные признаки поражения сердца могут возникнуть с уровня лучевого воздействия на сердце в 30 Гр. Сроки реализации лучевого поражения сердца от 18 дней до 15 лет после окончания облучения [1, 4, 6, 13, 15, 18]. По исследованию лучевых поражений сердца при лучевой терапии интраторакальных опухолей, в том числе и рака легкого, имеются единичные работы, выполненные без детального анализа функционального состояния сердца [4, 9, 15].

При лучевой терапии рака легкого по радикальной программе проводится облучение области средостения с целью подавления регионарного метастазирования в близлежащие лимфоколлекторы. Параллельно с их облучением происходит и лучевое поражение основного сосудистого пучка, левого предсердия и базальных отделов желудочков, что составляет значительный объем сердца (до 40–60%) [3].

Лучевые поражения миокарда клинически трудно диагностируются, так как не имеют специфической симптоматики и проявляются в различных формах, в основном в виде нарушений процессов реполяризации, проводимости или миокардиопатий. Поэтому предлагается учитывать, что появление в процессе лучевого лечения отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой систе-

мы может быть начальным признаком лучевой реакции сердца. Время появления первых признаков реакции сердца и сосудов на облучение различно, но обычно у больных раком легкого с отягощенным статусом со стороны органов кровообращения они проявляются при приближении суммарной очаговой дозы облучения к 30 Гр [4].

В литературе приводятся сведения о формировании нарушений сердечной деятельности в отдаленные сроки (через 6–12 месяцев). При облучении 60% объема сердца в дозе 40 Гр при обычном фракционировании риск поражения сердца составляет 5% [6]. При суммарной дозе 40–72 Гр функциональные нарушения сердечной деятельности (дилатация, тахикардия) зависят от дозы. При суммарной дозе более 40 Гр снижение сократительной функции носит более выраженный и стабильный характер [4, 6].

В отдаленные сроки после лучевой терапии у 96% больных развиваются следующие радиационные повреждения [10]: перикардит – 59%, нарушение гемодинамики (недостаточность кровообращения) – 23%, острый коронарный синдром – 9%, фиброз миокарда – 3%, поражение клапанов – 2%.

При лучевой терапии злокачественных опухолей грудной клетки были выявлены электрокардиографические изменения: у 42% пациентов обнаружены патологические изменения зубца Т в левых грудных отведениях. Патологические изменения зубца Т наиболее часто наблюдались в пери-

од от 60-го до 150-го дня после окончания лучевой терапии. Однако более чем в 30% случаев они развивались уже во время лучевой терапии. Самыми ранними сроками были 18–19 дней при дозе облучения 28–30 Гр [1]. Ранний физиологический эффект – удлинение QT (у 88%). Приблизительно через 1 мес. этот эффект ослабляется, но через 6–12 мес. может вновь проявляться в результате фиброза сердца. В отдаленные сроки ЭКГ без изменений, но при нагрузках они выявляются [4, 6].

Появление региональных различий в реполяризации миокарда может быть маркером возрастания вероятности развития дегенеративных изменений в миокарде. Дисперсия интервала QT (QTd), как разница между максимальным и минимальным QT, в любом из регистрируемых отведений отображает региональную вариацию реполяризации. Реперфузия уменьшает дисперсию. QTd является независимым от сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) и клинических характеристик предиктором желудочковых аритмий у постинфарктных больных и может быть связан с летальностью.

Лучевые поражения сердца в раннем постлучевом периоде (до 3 месяцев) до сих пор остаются недостаточно изученными, так как не имеют специфической симптоматики, и клинически трудно дифференцируются от других форм нелучевых поражений миокарда. Поэтому предлагается учитывать, что появление в процессе лучевой терапии отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой системы может быть начальным признаком лучевой реакции сердца.

Целью исследования явилось выявление функциональных изменений сердечно-сосудистой системы на протяжении курса дистанционной γ -терапии по радикальной программе у больных раком легкого.

В задачи исследования включены оценка на протяжении курса лучевой терапии:

- органических изменений в миокарде,
- сократительной функции миокарда,
- нарушений проводимости и ритма,
- процессов деполяризации и реполяризации миокарда,
- автономной нервной системы.

Таблица 1. Показатели внутрисердечной гемодинамики при лучевой терапии

ПОКАЗАТЕЛИ	Исходно	1 этап	2 этап
КДР левого предсердия, мм	35,4±6,5	36,4±3,8	31,2±1,2
dS левого предсердия, %	25,3±7,2	30,2±10,7	26,1±1,4
КДР левого желудочка, мм	50,0±5,1	48,9±3,1	50,5±1,9
ФВ левого желудочка, %	64,8±8,3	67,5±6,5	66,1±2,0
КДР правого желудочка, мм	23,4±5,1	24,1±4,4	23,0±1,4
Экскурсия задней стенки левого желудочка, мм	9,6±3,3	11,0±3,41	7,6±0,8

Примечание: 1 – достоверные различия с аналогичным показателем до лечения и на 2 этапе лучевой терапии ($p = 0,041$).

Методика

Обследовано 36 больных (мужчин) раком легкого 2–3 стадии (2 стадия – 58,1%; 3–41,9%) без отдаленных метастазов в возрасте от 44 до 79 (средний возраст – 65,7 лет).

Телегамматерапия проводилась методом динамического фракционирования дозы по радикальной программе [5]. Планирование лучевой терапии проводилось с помощью программно-аппаратного комплекса «Празур», центрация – рентгеновская компьютерная томография и симулятор «Мевасим».

Всем пациентам исходно, а также после 1-го и 2-го этапов курсового лечения проводились инструментальные исследования: электрокардиография с расчетом стандартных показателей, суточное мониторирование, вариабельность ритма сердца и эхокардиография на фоне отмены кардиотропных лекарственных препаратов.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Использовались парная статистика (t-критерий Стьюдента), параметрический и непараметрический (Спирмена) корреляционный анализ. Динамические изменения ВРС оценивались регрессионным анализом. Оценка стохастических изменений ВРС проводилась методом нормированного размаха с расчетом показателя Хёрста (H). Все данные приведены в форме: среднеарифметическое (M) ± среднеарифметическая ошибка (m).

Результаты исследования

Для оценки лучевых реакций в миокарде проводилась эхокардиография с целью выявления изменений внутрисердечной гемодинамики, внутрисердечных структур и региональной сократительной функции левого желудочка. Анализ показателей внутрисердечной гемодинамики (конечного диастолического размера полостей сердца – КДР, степени переднезаднего укорочения – dS и фракции выброса – ФВ) не выявил достоверных сдвигов после 1-го и 2-го этапов лучевой терапии (табл. 1).

Расчет кавального индекса (46,2±6,7%), толщины передней стенки правого желудочка (6,1±0,8 мм) и межжелудочковой перегородки (13,2±2,4 мм) указывают на исходное невыраженное повышение дав-

Таблица 2. Изменения показателей ЭКГ в динамике при лучевой терапии

ПОКАЗАТЕЛИ	Исходно	1 этап	2 этап
Интервал RR, мс	632,5±31,5	590,0±27,1	574,0±27,5
Интервал PQ, мс	152,0±4,9	145,3±5,9	151,1±4,2
Длительность P, мс	116,0±3,2	114,0±4,4	115,6±2,9
Амплитуда P, мВ	0,19±0,02	0,20±0,02	0,19±0,03
Длительность QRS, мс	96,2±5,8	97,5±5,7	95,0±6,2
Интервал QT, мс	356,2±10,5	345,0±7,4	336,0±8,8
QTd, мс	40,0±4,1	44,6±3,51	49,1±4,12

Примечание: 1 и 2 – достоверные различия с аналогичным показателем до лечения и на 2 этапе лучевой терапии ($p < 0,05$).

ления в правых отделах сердца и левом желудочке. Контрольное исследование после лучевой терапии не выявило достоверных изменений этих показателей.

Ультразвуковые признаки поражения перикарда и очаговых поражений миокарда после 1-го этапа лучевой терапии не были выявлены. Более того, отмечалась невыраженная тенденция увеличения сократительной функции левых отделов сердца (dS и ФВ) с достоверным увеличением экскурсии задней стенки левого желудочка (с $9,6 \pm 3,3$ до $11,0 \pm 3,4$ мм, $p = 0,041$).

Более детальная картина изменений функционального состояния миокарда возможна с использованием электрокардиографических методов. Оценка внутрисердечной и внутрижелудочковой проводимости проводилась с помощью ЭКГ (табл. 2).

При анализе показателей ЭКГ была выявлена недостоверная тенденция к укорочению интервала RR на протяжении всего курса лучевой терапии и связанное с ним укорочение интервала QT. Наиболее выраженными достоверными изменениями характеризовалась дисперсия интервала QT, возрастающая к окончанию курса лучевой терапии по сравнению с исходными данными ($t = 2,898$; $p = 0,0199$) и с 1 этапом ($t = 2,578$; $p = 0,0327$).

Детальный анализ дисперсии QT в исследуемой группе показал явную тенденцию увеличения количества больных с QTd 50 мс и более: от 27,8% перед лечением до 31,6% и 36,4% на соответствующих этапах лучевой терапии. Корреляция QTd с параметрами лучевой терапии (разовая доза, суммарная очаговая доза) отсут-

ствует, но регистрируется умеренная достоверная связь с интервалом RR ($r = 0,41$; $p = 0,007$).

Дисперсия QT отображает региональную вариацию реполяризации миокарда. Появление региональных различий в реполяризации миокарда может быть маркером возрастания вероятности развития аритмий. Характеристика аритмий за сутки приведена в табл. 3.

Приведенные данные свидетельствуют о явной тенденции возрастания количества аритмий и их длительности преимущественно на 2 этапе лучевой терапии. Однако изменения носят недостоверный характер из-за выраженного внутригруппового разброса.

Анализ вариабельности ритма сердца показал общую тенденцию к снижению практически всех показателей после 1-го этапа лучевой терапии (табл. 4).

Достоверные изменения ($p < 0,05$) показателей вариабельности ритма сердца были зарегистрированы после 1-го этапа по сравнению с исходным: укорочение среднего интервала RR (738 ± 22 vs 672 ± 21 мс), снижение высокочастотной части (HF) спектра (208 ± 95 vs 179 ± 9 мс²).

В конце 2-го этапа лучевой терапии отмечалась тенденция к неполному восстановлению показателей состояния автономной нервной системы (SDNN, rmsSD), хотя симпато-вагальное соотношение ($4,3 \pm 0,2$ vs $4,6 \pm 0,5$ и $4,6 \pm 0,4$) сохраняло характер относительной симпатикотонии.

Непараметрический корреляционный анализ по Спирмену выявил достоверную невыраженную зависимость среднего RR и высокочастотных ком-

Таблица 3. Изменения показателей суточного мониторинга ЭКГ в динамике при лучевой терапии

АРИТМИИ	Исходно	1 этап	2 этап
Количество наджелудочковых экстрасистол	38,9±13,4	40,5±13,9	96,3±35,4
Количество желудочковых экстрасистол	45,0±22,3	68,2±51,0	690,1±454,4
Количество пароксизмов наджелудочковой тахикардии	0,6±0,3	0,5±0,3	0,5±0,3
Суммарная длительность пароксизмов наджелудочковой тахикардии, мин	8±3	9±2	15±1

Таблица 4. Изменения показателей variability ритма сердца в динамике при лучевой терапии

ПОКАЗАТЕЛИ	До ЛТ	1 этап ЛТ	2 этап ЛТ
Интервал RR, мс	738±22	672±211	674±27
SDNN, мс	91±6	72±61	80±6
rmsSD, мс	25±2	22±2	24±3
TF, мс ²	4581±324	4304±351	4216±245
LF, мс ²	879±49	819±86	825±70
HF, мс ²	208±9	179±91	190±20
LF/HF	4,3±0.2	4,6±0.5	4,6±0.4

Примечание: 1 – достоверные изменения ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными.

понентов (HF) от временного интервала по отношению к началу лучевой терапии ($r = -0,2765$; $p = 0,03$ и $r = 0,71$; $p = 0,46$ соответственно).

Регрессионный анализ динамики среднего RR и соотношения LF/HF на протяжении курса лучевой терапии с использованием полиномиального метода 4-й степени ($r = 0,28$; $p = 0,0008$) подтвердил укорочение среднего RR и возрастание LF/HF после начала лучевой терапии и тенденцию к восстановлению этих показателей по окончании курса лечения.

У всех пациентов исходно показатель Хёрста (H) был более 0,5 ($0,83 \pm 0,04$). К началу 2-го этапа лучевой терапии показатель Хёрста сохранял тенденцию к увеличению ($0,88 \pm 0,04$), а при окончании лучевой терапии снова доходил до уровня исходного ($0,83 \pm 0,05$). Временные изменения показателей variability ритма сердца на протяжении лучевой терапии с учетом $H > 0,5$ можно отнести к классу персистентных, т.е. сохраняющих имеющуюся тенденцию, что подтверждается относительным увеличением соотношения LF/HF. Вместе с тем колебания показателя Хёрста указывают на фазовый характер изменений и вероятный неравномерный прирост.

Выявленные изменения variability ритма сердца имеют значение как показатели нарушения деятельности сердца в раннем постлучевом периоде. Поскольку прогрессирование имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы у обследуемых больных на протяжении курса лучевой терапии не было выявлено, есть основание предположить, что электрофизиологические нарушения связаны с воздействием ионизирующей радиации на миокард [2].

Обсуждение результатов

Наличие относительно длительного латентного периода является одной из основных особенностей биологического действия ионизирующего излучения [8]. Как правило, клинические лучевые поражения в сердце выявляются через 3 и более месяцев после окончания лучевого воздействия [6], но уже в ранние сроки после облучения возникают структурно-метаболические и функциональные нарушения в клетках и тканях, которые прогрессируют и приводят в последу-

ющем к клинически определяемым лучевым поражениям [11–18]. В то же время реализация лучевого поражения даже при детерминированных формах имеет определенную вероятностную компоненту.

Кроме того, лечение лучевых поражений дает лучшие результаты при его применении на ранних этапах лучевой патологии [8]. Учитывая эти обстоятельства, выявленные изменения синусового ритма в виде увеличения ЧСС, QTd и количества экстрасистол имеют значение как показатели нарушения деятельности сердца в раннем постлучевом периоде. Поскольку зарегистрированные изменения были выявлены за время курса лучевой терапии с последовательным нарастанием дозовой нагрузки, есть основание предположить, что вышеуказанные функциональные нарушения связаны с воздействием ионизирующей радиации на миокард и вегетативную нервную систему с возрастанием симпатовагального соотношения за счет достоверного снижения вагусной активности.

Выводы

Исходя из полученных данных, можно сделать выводы, что в раннем постлучевом периоде:

- отсутствуют эхокардиографические признаки органического поражения миокарда.
- регистрируются изменения автономной нервной системы с тенденцией к изменению симпатовагального соотношения за счет достоверного снижения вагусного компонента и относительного преобладания симпатикотонии.
- изменения автономной нервной системы носят фазовый характер – наиболее выраженные сдвиги выявляются при окончании 1-го этапа курсового лечения.
- изменения автономной нервной системы приводят к достоверному увеличению максимальной ЧСС и эпизодов синусовой тахикардии, и, в конечном итоге, к увеличению среднесуточной ЧСС.
- изменения автономной нервной системы приводят к увеличению сократительной функции левого желудочка за счет гиперкинетического варианта.

Список литературы

1. Адлер К., Фрелих Д., Ноймастер К. Электрокардиографическая оценка реакций миокарда при облучении грудной клетки // Медицинская радиология. – 1989. – Т.34. – № 3. – С. 27–31.
2. Волков В. Н., Овчинников В. А. Функциональные изменения миокарда на протяжении курса лучевой терапии рака легкого по радикальной программе: Материалы 1-й международной междуниверситетской конференции по вопросам современной стратегии в диагностической и терапевтической радиологии. Минск, 2003.
3. Воробьев Е. И., Степанов Р. П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. – М.: Энергоатомиздат, 1985. – 296 с.
4. Жаков И. Г. Лучевая терапия неоперабельного эпидермоидного рака легкого по радикальной программе. // Методические рекомендации. Минск, 1982. – 40 с.
5. Лучевая терапия злокачественных опухолей. Руководство для врачей/ Е. С. Киселева, Г. В. Голдобенко, С. В. Канаев и др. Под ред. Е. С. Киселевой. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
6. Москалев Ю. И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений. – М.: Медицина, 1991. – 464 с.
7. Наумова Г. И. Влияние малых доз ионизирующей радиации на вегетативную нервную систему человека // Здоровоохранение. – 1999. – № 1. – С. 31–33.
8. Ярмоненко С. П., Вайнсон А. А., Магдон Э. Клиническая радиобиология. – М.: Медицина, 1992. – 247 с.
9. Adler K., Frohlich D., Neumeister K. The reaction on the heart to radiation // Radiobiol. – Radiother. – Berl. – 1990. – V.31, N6. – P. 465–475.
10. Applefeld M. Radiation-induced cardiac disease // Primary Carliol. – 1986. – V.12. – P. 159–162.
11. Friedrich S., Unverdorben M., Kunkel B., Dunst I. The late cardiac sequebae after nanfle-field irradiation. The results in Erlangen's patient caseload // Strahlenther–Oncol. – 1996. – V.172, N1. – P. 19–24.
12. Gillete E., McChesney S., Hoopes P. Isoeffect curves for radiation – induced cardiomyopathy in the dog // Amer. J. Pat. – 1988. – V.133, N2. – P. 265–276.
13. Hurkmans C. W., Borger J. H., Bos I. J. et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation / Ed. G. Galdino. – 2005. – 420 p.
14. Iakacki R., Golkwein I., Larsen R., Barber G., Silber J. Cardiac dysfunction following irradiation during childhood // J. Clin. Oncol. – 1993. – V.11, N6. – P. 1033–1038.
15. Landau D., Adams E. J., Webb S., Ross G. Cardiac avoidance in breast radiotherapy: a comparison of simple shielding techniques with intensity-modulated radiotherapy // Radiother. Oncol. – 2001. – V.60, N3. – P. 247–255.
16. Mittal S., Berko B., Bavaria I., Herrmann H. Radiation–induced cardiovascular dysfunction // Am. I. Cardiol. – 1996. – V.78, N1. – P. 114–115.
17. Schults-Hector-S. Radiation – induced heart disease: review of experimental data on dose response and patogenesis // Int. J. Radiat. Biol. – 1992. – N2. – P. 149–160.
18. Stewart I., Fajardo L., Gillette S., Constine L. Radiation injury to the heart // Int. I. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1995. – V.31, N5. – P. 1205–1211.

УДК 616.127-005.0-08

ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Л. В. Бабенкова, А. Н. Осмоловский

*Витебский ордена Дружбы народов государственный медицинский университет,
210023, Республика Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27*

Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная и безопасная методика репозиции эндокардиального электрода, которая обеспечивает продвижение электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца, стимуляцию сердца электрическими импульсами и создание одним и тем же электродом новых контактов электрода с эндокардом правого желудочка сердца как при наличии, так и при отсутствии функций проводимости и возбудимости сердца, и при этом исключает дислокацию электрода из полости правого желудочка сердца, обеспечивает фиксацию электрода с эндокардом и одновременно позволяет навязать сердцу стабильный искусственный ритм в минимально короткое время.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, брадиаритмии, временная электрокардиостимуляция

FEATURES OF TEMPORAL ENDOCARDIAL ARTIFICIAL PACING IN PATIENTS WITH RECURRENT MYOCARDIAL INFARCTION

A. N. Osmolovsky, L. V. Babyenkova

Vitebsk State Medical University, 210023, Republic of Belarus, Frunze Av., Vitebsk, 27

Objective of the study: to confirm the necessity of substantiation and the elaboration of the endocardial electrode reposition method in the right ventricle cavity in spontaneous discontinuation of temporary electrocardiostimulation in patients with recurring myocardial infarction. The efficient and secure method of endocardial electrode reposition providing electrode back passing from the venous bed into the right ventricle cavity, cardiostimulation with electric impulses and the creation of new contacts of electrode with right ventricle endocardium with the presence or absence of cardiac conduction and excitability functions was worked out and introduced into clinical practice. The endocardial electrode reposition method excludes electrode dislocation from the right ventricle cavity, allows electrode and endocardium fixation and provides the heart with stable artificial rhythm in a minimum time period. The described endocardial electrode reposition method was used on 23 patients with acute bradyarrhythmia of infarct genesis and allowed to restore efficient artificial rhythm at the spontaneous discontinuation of electrocardiostimulation.

Keywords: myocardial infarction, bradyarrhythmia, temporary electrocardiostimulation

Брадиаритмии включают широкий спектр нарушений сердечного ритма от синусовой брадикардии (без признаков дисфункции синусового узла) до электромеханической диссоциации и асистолии желудочков сердца. Так, по данным различных авторов, брадинарушения регистрируются у 10–40% больных ИМ [1, 2, 7], при этом асистолия желудочков сердца (в структуре летальности) – у 16,7% [3]. Характерно, что асистолия желудочков сердца все чаще стала являться причиной летальных исходов.

Более того, в последние годы наметилась тенденция сдвига спектра аритмических осложнений в сторону брадинарушений, возможно, обусловленная широким практическим использованием препаратов, влияющих на атриовентрикулярную проводимость и частоту сердечного ритма (β -адреноблокаторов, новокаинамида, хинидина и др.).

В связи с вышесказанным, для купирования острых брадиаритмий инфарктного происхождения целесообразнее всего использовать пункционную

трансвенозную временную эндокардиальную электрокардиостимуляцию (ПТВЭЭС), как наиболее эффективный метод лечения.

Клинические особенности временного ритмовождения у больных с острыми брадиаритмиями инфарктного генеза в основном зависят от локализации острого инфаркта миокарда.

У больных задним инфарктом миокарда острые брадиаритмии, купированные своевременной ПТВЭЭС сердца, в последующее время, как правило, носят обратимый характер и при этом временное ритмовождение радикально способствует восстановлению нормального синусового ритма и проводимости. Летальные исходы очень редко бывают обусловлены спонтанным прерыванием временного ритмовождения из-за нарушения токопроводящей функции в периеlectродной зоне инфарктированного миокарда и чаще всего зависят от тяжести основного заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, разрыв миокарда, быстро прогрессирующая недостаточность кровообращения).

Следует иметь в виду, что, независимо от локализации инфаркта миокарда, обратное развитие или, наоборот, прогрессирование острых нарушений ритма и проводимости сердца обусловлены наличием или отсутствием процессов восстановления функции возбудимости и проводимости в инфарцированном миокарде. Длительность восстановительных процессов, в свою очередь, определяет продолжительность срока временного ритмовождения. Принято считать: если на протяжении трех недель непрерывного временного ритмовождения не восстановились нормальный синусовый ритм и проводимость сердца, то больному инфарктом миокарда показана обязательная имплантация постоянного искусственного водителя ритма.

У больных передним инфарктом миокарда своевременное осуществление ПТВЭЭС сердца не всегда купирует острые брадиаритмии, несмотря на предельно (до трех недель) продолжительные сроки временного ритмовождения. Таким больным требуется имплантация постоянной эндокардиальной системы электрической стимуляции сердечной деятельности. Характерно, что у этих больных летальные исходы обусловлены в равной мере как тяжестью основного заболевания, так и спонтанным прерыванием искусственного ритмовождения в результате ухудшения токопроводящей функции из-за утрачивания периелектродной зоной инфарцированного миокарда отрицательного потенциала волны деполяризации при расширении очага некроза в миокарде передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка.

Очевидно, что по мере выхода некротически измененных участков миокарда из состояния деполяризации (возбуждения), в них утрачивается отрицательный потенциал из-за распространения положительного потенциала волны реполяризации. Поляризованный («покоящийся») некротизированный участок миокарда не имеет электрического заряда и является электрически неактивным. Неспособная к возбуждению некротизированная часть миокарда не является проводником для тех потенциалов, которые возникают в функционирующем окружающем миокарде.

Нередко и у больных с временным ритмовождением, и у больных с постоянным ритмовождением на электрокардиограмме регистрируется прогрессирующее удлинение интервала между артефактами стимулирующих импульсов и желудочковыми комплексами, что свидетельствует о стойком замедлении проведения импульса внутри стимулируемого желудочка. Появление этого признака означает, что в ближайшее время в зоне контакта электрода с эндокардом произойдет утрата функции возбудимости и проводимости, и ритмовождение прекратится. Описанный выше электрокардиографический феномен объясняется тем, что периелектродная зона миокарда утрачивает свою токопроводящую функцию в результате массивной гибели кардиомиоцитов (рецидив инфаркта миокарда). На аутопсии

у умерших больных из-за спонтанно прерванного временного ритмовождения становилось очевидным отсутствие дислокации эндокардиального электрода и наличие макроскопически измененных участков миокарда в типичном месте контакта электрода с эндокардом. Как правило, типичным местом положения контактной оливы эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца является угол в области верхушки сердца, образованный эндокардом дна правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Таким образом, все вышесказанное бесспорно указывает на необходимость создания новых контактов электрода с эндокардом (поиск новых активных точек возбуждения эндокарда) посредством одного и того же эндокардиального электрода, расположенного в полости правого желудочка сердца, в случае спонтанного прерывания ритмовождения из-за утраты периелектродной зоной миокарда токопроводящей функции (реинфаркт).

Целью работы явилось обоснование необходимости и разработка методики репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца при спонтанном прекращении временной электрокардиостимуляции у больных рецидивирующим инфарктом миокарда.

Методика

Внутренний контур правого желудочка сердца в систоле напоминает пирамиду, вписанную в конус, обращенный основанием вверх, причем боковые ребра пирамиды являются образующими конуса. В конце каждой диастолы полость правого желудочка сердца заполняется кровью, приобретает максимальные размеры и представляет собой высокоосевый конус, обращенный основанием вверх. Осевое сечение полости правого желудочка сердца в диастоле представляет собой трапецию.

Размеры диастолической полости правого желудочка сердца во взаимно перпендикулярных плоскостях, проходящих через ось, равнозначны. При манипуляциях с электродом перемещения внутрижелудочкового конца электрода осуществляются только в одной плоскости осевого сечения, проходящего через входящий (трикуспидальное отверстие) и выходящий (ствол легочной артерии) тракты правого желудочка сердца. При этом одна боковая стенка трапеции осевого сечения полости правого желудочка сердца образована боковой стенкой правого желудочка, другая – межжелудочковой перегородкой. В эндо-/миокарде межжелудочковой перегородки находятся нервные окончания и волокна всех проводящих путей обоих желудочков сердца (правой и левой ножек пучка Гиса, волокон Пуркинье).

При нарушении ритмовождения из-за утраты периелектродной зоной миокарда токопроводящей функции репозицию эндокардиального электрода производят путем перемещения внутрижелудочкового конца электрода по межжелудочковой перего-

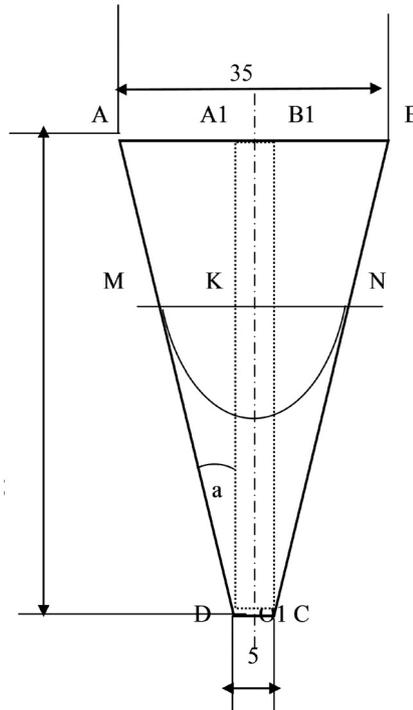


Рисунок 1. Алгоритм репозиции эндокардиального электрода

родке вверх. Алгоритм репозиции эндокардиального электрода (рис. 1).

Трапеция ABCD осевого сечения правого желудочка сердца к концу каждой диастолы имеет стабильные размеры, при этом у трапеции ABCD: основание $AB = 35$ мм, основание $CD = 5$ мм, высота $A_1D = 80$ мм и $AD = BC$ (равнобокая трапеция). Точка O является серединой основания AB, поэтому отрезок $AO = 0,5AB = 17,5$ мм, а отрезок $A_1O = 0,5DC = 2,5$ мм, поэтому отрезок $AA_1 = 0,5AB - 0,5DC = 17,5 - 2,5 = 15$ мм.

Из теоремы Пифагора следует, что в прямоугольном треугольнике AA_1D квадрат гипотенузы AD равен сумме квадратов катетов AA_1 и A_1D , то есть, $AD^2 = AA_1^2 + A_1D^2 = 15^2 + 80^2$ или $AD = \sqrt{225 + 6400} = \sqrt{6625} = 81,4 \approx 81$ мм.

Известно, что синус острого угла α ($\sin\alpha$) прямоугольного треугольника AA_1D есть отношение противолежащего катета AA_1 к гипотенузе AD: $\sin\alpha = AA_1 : AD = 15 : 81 = 0,185$.

Всякое произвольное сечение MN трапеции ABCD, перпендикулярное продольной оси правого желудочка сердца (продольной оси усеченного конуса), отсекает от нее другую трапецию MNCD с идентичным синусом острого угла α ($\sin\alpha = 0,185$).

В прямоугольном треугольнике MKD катет MK, противоположный углу α , равен произведению гипотенузы MD на $\sin\alpha$: $MK = MD \times 0,185$. У трапеции MNCD основание $MN = 2MK + 5$ мм, так как $MK = LH$, а $KL = DC = 5$ мм. Тогда $MN = 2MD \times 0,185 + 5$ мм = $0,37MD + 5$ мм, то есть, $MN = 0,37MD + 5$ мм. Фактически, длина MD равна длине свободного (прямого) участка электрода. Кроме этого, длина дуги внутрижелудочкового изгиба эндокардиального электрода MO_1N равна половине длины окружности с диаметром MN. Длина MO_1N

должна быть равна длине MD, поэтому обозначим ее как L, а длину отрезка MN как d.

Так как отрезок AD – это максимальная длина внутрижелудочкового конца электрода, найдем минимальное значение MN, при котором электрод гарантированно коснется межжелудочковой перегородки, для чего составим уравнение:

$$L = 0,5 \times \pi \times d \rightarrow d = (2 \times L) / \pi$$

$$d = 0,37 \times L + 5, \text{ следовательно,}$$

$$0,37L + 5 = 2L / \pi, \text{ найдем } L$$

$$L = 19$$

$$d = 12 \rightarrow \text{радиус кривизны изгиба стилета равен } 6.$$

Найдем высоту DK, на которой возможен первый контакт, она будет: $DK^2 = MD^2 + MK^2$ или иначе $h^2 = L^2 + ((d - 5) / 2)^2$.

$$h = 19$$

L – величина подъема электрода в полость правого желудочка сердца эквивалентна величине оттягивания электрода назад из венозного русла после катетеризации правого желудочка сердца стимулирующим электродом.

В случае прекращения ритмовождения при обширной зоне повреждения (некроза) миокарда – коррекцию позиции эндокардиального электрода сразу же следует начинать со ступени № 5 или № 6 (табл. 1), то есть с подъема электрода в полость правого желудочка сердца на значительную L-величину.

Нередко навязанный искусственный ритм сердца в результате репозиции эндокардиального электрода сопровождается явлением электромеханической диссоциации, при которой отсутствует функция сократимости инфарцированного миокарда (не пальпируется пульс на периферических артериях) на фоне искусственно вызванной электрической

Таблица 1. Значения радиуса кривизны изгиба электрода и величины подъема электрода в зависимости от высоты контакта с эндокардом правого желудочка сердца

№ ступени	h – высота контакта, мм	r – радиус кривизны изгиба электрода, мм	L – величина подъема электрода, мм
1	0	0	0
2	19	6	0
3	29	8	4
4	39	10	8
5	49	12	11
6	59	14	15
7	69	15	22
8	79	17	26

активности (возбуждения) желудочков сверхпороговыми импульсами кардиостимулятора. При этом, как правило, на электрокардиограмме или на экране кардиомонитора регистрируется характерная для наличия ритмовождения организованная электрическая возбудимость миокарда желудочков в ответ на каждый стимулирующий импульс. Поэтому навязанный искусственный ритм сердцу в результате репозиции эндокардиального электрода регистрируют при соотношении 1:1 частоты пальпируемого пульса и фиксированной частоты стимулирующих импульсов.

Во избежание явления электромеханической диссоциации при репозиции эндокардиального электрода проводят пороговую электрическую стимуляцию желудочков сердца асинхронными импульсами. При этом асинхронизм электрической стимуляции сердца подавляет патологическую (эктопическую) автоматическую функцию инфарктированного миокарда, гемодинамически малоэффективную, и потенциально способствует полноценным сокращениям сердца до восстановления нормального автоматизма.

Методика репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца

Вынимают прямой стилет из внутреннего канала эндокардиального электрода, не меняя положения электрода в полости правого желудочка сердца, при нарушении искусственного ритмовождения. Для этого проксимальную часть электрода заранее фиксируют к коже лейкопластырем. Затем уменьшают в два раза амплитуду тока, подаваемого на электрод, и, тем самым, устанавливают пороговую величину электрокардиостимуляции. Переключают стимулятор в режим асинхронной генерации фиксированной частоты электрических импульсов. Осуществляют непрерывную электрокардиостимуляцию, несмотря на отсутствие эффекта искусственного ритмовождения. Во внутренний канал электрода вводят стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба 6 мм. Придерживая перифери-

ческую часть электрода за корпус, продвигают стилет вперед по внутреннему каналу электрода и упирают дистальный конец стилета в контактную оливу электрода. Под действием изогнутого стилета, упруго упирающегося в контактную оливу электрода, дистальный конец электрода перемещается вверх по межжелудочковой перегородке на высоту 19 мм. Одновременно при этом электрод надежно фиксируется в правом желудочке сердца, приобретая постоянный контакт с эндокардом межжелудочковой перегородки. После этого, при отсутствии ритмовождения, оттягивают электрод назад из венозного русла в полость правого желудочка на 4 мм, 8 мм, 11 мм, 15 мм, 22 мм или 26 мм поочередно. Для этого проксимальный конец электрода освобождают от лейкопластыря, а периферическую часть электрода, оттянутую частично назад, вновь фиксируют к коже цапкой Мишеля. Предыдущий изогнутый стилет удаляют, а вместо него вводят во внутренний канал электрода другой стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба соответственно 8 мм, 10 мм, 12 мм, 14 мм, 15 мм или 17 мм, проталкивают стилет по внутреннему каналу электрода до упора в контактную оливу. При этом перемещают дистальный конец электрода вверх по межжелудочковой перегородке до навязывания искусственного ритма сердцу. Эффект возобновления искусственного ритмовождения наблюдают на кардиомониторе. Периферическую часть электрода прочно фиксируют к коже цапкой Мишеля для временной иммобилизации. Удерживают стилет в положении упора в контактную оливу электрода и при этом фиксируют проксимальную часть стилета к полиэтиленовой оплетке электрода с помощью лейкопластыря. Затем цапку Мишеля снимают, а электрод вновь фиксируют к коже лейкопластырем. Повторно нивелируют порог раздражения миокарда, увеличивают его величину в два раза и продолжают временную кардиостимуляцию. Репозиция (перемещение) внутрижелудочковой части электрода на соответствующую высоту 29 мм, 39 мм, 49 мм,

59 мм, 69 мм или 79 мм осуществляется в плоскости одного осевого сечения, проходящего через входящий и выходящий тракты правого желудочка сердца, при этом обеспечивается быстрое возобновление – навязывание искусственного ритма сердцу с одновременной надежной фиксацией электрода в правом желудочке сердца.

Репозиция эндокардиального электрода по описанной методике проведена 23 больным с острыми брадиаритмиями инфарктного генеза, что позволило своевременно восстановить эффективное искусственное ритмовождение при спонтанном прерывании электрокардиостимуляции. Искусственное ритмовождение продолжалось от нескольких часов до 19 суток: при переднем инфаркте миокарда в среднем $12,4 \pm 1,2$ сут, при заднем – $4,2 \pm 1,8$ сут ($p < 0,001$).

Выводы

Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная и безопасная методика репозиции эндокардиального электрода, которая обеспечивает продвижение электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца, стимуляцию сердца электрическими импульсами и создание одним и тем же электродом новых контактов электрода с эндокардом правого желудочка сердца как при наличии, так и при отсутствии функций проводимости и возбудимости сердца, и при этом исключает дислокацию электрода из полости правого желудочка сердца, обеспечивает фиксацию электрода с эндокардом и одновременно позволяет навязать сердцу стабильный искусственный ритм в минимально короткое время.

Список литературы

1. Ардашев В. Н., Ардашев А. В., Стеклов В. И. Лечение нарушений сердечного ритма // М.: «Медпрактика-М». – 2005. – 324 с.
2. Аржакова Г. С., Фомина И. Г., Ветлужский А. В. Современные принципы лечения мерцательной аритмии с позиции классификации «Сицилианский гамбит» // Кардиоваскуляр. терап. и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 68–75.
3. Овсянников В. В. Клиническая картина и исходы инфаркта миокарда, развившегося в многопрофильном стационаре // Клинич. медицина. – 2007. – № 11. – С. 62–67.
4. Осмоловский А. Н. Способ контроля локализации эндокардиального электрода: пат. 2214 Респ. Беларусь, МПК А 61 № 1/362; заявитель Осмоловский А. Н. Заявлен 05.12.1995; опубликован 30.06.1998.
5. Осмоловский А. Н. Способ репозиции эндокардиального электрода при спонтанном прерывании искусственного ритмовождения: пат. 10672 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61N 1/04, А 61N 1/362 / А. Н. Осмоловский, Л. В. Бабенкова; заявитель – № а20051289; заявл. 2005.12.22; опубл. 2008.02.21 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2008. – № 2.
6. Осмоловский А. Н. Способ репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.06.2009. Регистрационный № 152–1108: текст по состоянию на 11 июня 2009 г. – 7 с.
7. Шульман В. А. Синусовые брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда (дифференциальная диагностика, прогноз) // Кардиология. – 2000. – № 2. – С. 24–27.

УДК: [616.891.6:618.2]:303.62

УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕГО

М. Ю. Сурмач, О. Г. Богдан, А. В. Сеницкая

Гродненский государственный медицинский университет,
Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80

По данным анализа материалов опроса охарактеризован уровень тревожности беременных женщин, выявлены факторы, влияющие на него. Исследована взаимосвязь с ситуативной и личностной тревожностью таких факторов, как возраст, проживание, образование, социальное и семейное положение, самооценка состояния здоровья, течения беременности, взаимоотношений с партнером, насилия в семье. Изучено влияние наличия беременности и особенностей медицинского наблюдения на уровень ситуативной тревожности женщин. Использован оригинальный социологический инструментарий с включением в него шкалы самооценки уровня тревожности Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина.

Ключевые слова: ситуативная тревожность, личностная тревожность, беременность, самооценка состояния здоровья, социальные факторы риска

LEVEL OF ANXIETY IN PREGNANT WOMAN, MEDICAL AND SOCIAL FACTORS INFLUENCING IT

M. U. Sumrach, O. G. Bogdan, A. V. Sinitskaya

Grodno State Medical University, Republic Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

The level of anxiety in pregnant women is characterised according to the analysis of questionnaire data, the factors influencing it are revealed. The interrelation with situational and personal uneasiness of such factors as age, residing, education, social and marital status, self-estimation of state of health, of pregnancy, mutual relations with the partner, and violence in family have been investigated. Influence of pregnancy and medical supervision on the level of situational uneasiness of women has been studied. The original sociological toolkit with inclusion in it scales of self-estimation of level of uneasiness (Ch. D. Spilberger, Ju. L. Hanin) has been used.

Keywords: situational uneasiness, personal uneasiness, pregnancy, self-estimation of state of health, social risk factors

Высокая значимость благополучного эмоционального состояния женщины для нормального протекания беременности бесспорна. Многочисленные данные подтверждают наличие двусторонней связи между психическим и репродуктивным здоровьем. Психологические проблемы нередко становятся причиной нарушений репродуктивного здоровья. В свою очередь затруднения в реализации репродуктивного потенциала выступают мощным стрессорным фактором. Так в исследовании, проведенном в Гамбии среди женщин 15–54 лет (им предлагалось заполнить Edinburgh Depression Scale, опросник по проблемам репродуктивного здоровья, а также пройти гинекологическое обследование), было выявлено, что состояние депрессии значимо ассоциировано с бесплодием и наличием болезненных менструаций [4]. По результатам диссертационного исследования сексуального здоровья женщин, страдающих невротическими расстройствами, Н. А. Березовская отметила, что «У женщин репродуктивного возраста невротические расстройства часто сочетаются с нарушениями в сексуальной сфере... Выявленные у женщин невротические и сексуальные расстройства имеют тенденцию к взаимному усилению симптоматики, что оказывает негативное влияние на супружеские отношения и качество жизни, связанное со здоровьем, а также реали-

зацию их репродуктивного потенциала» [1]. У женщин, страдающих невротическими расстройствами и сексуальной дисфункцией, наблюдались статистически значимо более низкие, в сравнении с контрольной группой женщин, репродуктивные установки, а также более высокая частота аборт [1].

Даже физиологически протекающие период беременности и послеродовой период общепризнано считаются временем повышенного риска развития психических нарушений. Беременность может стать пусковым фактором в манифестации скрытой патологии [2]. Умение адекватно реагировать на стрессовые ситуации – важный фактор антириска нарушений психического здоровья. Высокая тревожность в прегравидарный период и во время беременности, очевидно, может выступать индикатором риска неблагоприятных репродуктивных исходов. Своевременное выявление женщин с повышенным уровнем тревожности, наряду с другими факторами акушерского риска, и своевременная психологическая коррекция составят основу профилактики нарушений гестационного процесса и искусственных аборт.

Цель работы – выявить медико-социальные факторы риска повышенного уровня тревожности женщины во время беременности.

Методика

Результаты основаны на данных анализа материалов социологического опроса беременных женщин, наблюдающихся в женских консультациях г. Гродно (76 человек), госпитализированных в акушерско-гинекологические отделения стационаров (76 человек), а также контрольной группы не беременных женщин того же возраста (студентки УО «ГрГМУ», женщины, приходившие на прием к врачу-терапевту поликлиники, а также госпитализированные в отделения стационаров терапевтического профиля, 76 человек). Общий объем выборки составил 228 человек. Использован оригинальный социологический инструментарий с включением в него шкалы самооценки уровня тревожности Ч. Д. Спилбергера, Ю. Л. Ханина [3]. Анкета позволила охарактеризовать социальный статус женщин (образование, проживание, социальное и семейное положение), самооценку состояния здоровья, отношение женщины к беременности и некоторые связанные с ней факторы, оценку респондентками взаимоотношений с отцом будущего новорожденного, его интереса к беременности и здоровью матери и ребенка, наличие насилия по отношению к женщине. Для статистической обработки данных опроса использованы методы описательной (расчет средних величин) и непараметрической статистики (при сравнении групп: построение таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 , тест Колмогорова – Смирнова, построение Box-Whisker диаграмм) пакетов прикладных программ STATISTICA 6,0, SPSS 13,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст опрошенных беременных женщин составил ($M \pm m$) $25,8 \pm 0,5$ лет, женщин контрольной группы $23,7 \pm 0,5$ лет. Около 45% имели высшее образование, треть – среднее специальное (табл. 1).

Около 3-х четвертей женщин проживали в городе (табл. 2).

Условия проживания женщин контрольной группы и беременных женщин оказались схожими: в отдельной квартире (доме) проживает 31,6% небеременных и 40,8%–44,7% беременных женщин; совместно с родителями (родственниками) проживает 21,1% женщин контрольной группы и 22,4%–32,9% беременных женщин. Снимают жилье 7,9% не беременных и 15,8%–14,5% беременных женщин. Несколько более высокая доля проживающих в съемном жилье среди беременных компенсировалась более низкой их долей среди проживающих в общежитии: проживают в общежитии 39,5% женщин контрольной группы и 21,1%–7,9% беременных женщин.

Семейное положение женщин контрольной группы и беременных женщин различалось. Среди небеременных большая часть являлись незамужними (59,2%). В браке состояли 32,9%, по 3,9% являлись разведенными либо состояли в незарегистрированном («гражданском») браке. Беременные женщины в большинстве (81,6%–78,9%) состояли в зарегистрированном браке либо же считали себя находящимися в «гражданском» (незарегистрированном) браке (11,8%–17,1%).

Ситуативная или реактивная тревожность возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию. Уровень ситуативной тревожности (СТ) у небеременных женщин варьировал от 20 до 66 пунктов, со средним уровнем ($M \pm m$) $СТ = 39,54 \pm 1,3$. СТ во время беременности составил: от 20 до 54 пунктов, среднее значение $СТ = 33,5 \pm 0,85$ для наблюдающихся в женской консультации; от 20 до 74 пунктов, среднее значение $СТ = 41,5 \pm 1,26$ – для беременных, находящихся в стационаре.

Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать широкий спектр ситуаций как угрожающие, отвечая на каждую из них определенной реакцией.

Таблица 1. Уровень образованности опрошенных женщин

Образование	Не беременные женщины, %	Беременные женщины, женская консультация, %	Беременные женщины, стационар, %	Всего, количество / %
Высшее	44,7	51,3	39,5	103 / 45
Среднее специальное	25,0	28,9	44,7	75 / 33
Среднее	30,3	19,7	15,8	50 / 22
Итого	100,0	100,0	100,0	228 / 100,0

Таблица 2. Место жительства опрошенных женщин

Место	Не беременные женщины, %	Беременные женщины, женская консультация, %	Беременные женщины, стационар, %	Всего, количество / %
Город	68,4	86,8	77,6	177 / 77,6
Село	31,6	13,2	22,4	51 / 22,4
Итого	100,0	100,0	100,0	228 / 100,0

Уровень личностной тревожности (ЛТ) у небеременных женщин варьировал от 20 до 62 пунктов со средним уровнем ($M \pm m$) ЛТ=44,4±1,03. ЛТ во время беременности составил: от 21 до 63 пунктов, среднее значение ЛТ=43,3±1,05 для наблюдающихся в женской консультации; от 20 до 67 пунктов, среднее значение ЛТ=46,27±0,97 – для беременных, находящихся в стационаре.

Корреляционный анализ, проведенный для таких факторов, как «возраст» и «СТ», не выявил зависимости. Аналогичный результат получен для фактора «ЛТ». Сравнение двух независимых групп беременных женщин, выделенных по признаку проживания (город, село), не выявило различий по уровню тревожности. Не выявлено значимых различий СТ и ЛТ групп беременных женщин, выделенных по условиям проживания (собственная отдельная квартира или дом, совместно с родителями, съемное жилье, общежитие). Подобный результат получен при сравнении групп беременных женщин, выделенных по признаку образования (высшее, среднее специальное, среднее). Социальное положение женщины (выделено 9 групп: служащая бюджетной сферы, государственного предприятия; рабочая государственного предприятия; безработная (домохозяйка); работник сельского хозяйства; работающая по найму в частном секторе; работник сферы обслуживания или торговли; предприниматель; учащаяся (студентка); военнослужащая) также не влияло на уровень ее тревожности. Уровень

тревожности в контрольной группе не зависел от семейного положения опрошенных. Подобный результат получен и среди беременных женщин.

Сравнительный анализ ситуативной и личностной тревожности беременных женщин и женщин контрольной группы выявил, что ЛТ женщин контрольной группы и беременных женщин (как наблюдающихся в женской консультации, так и находящихся в момент сбора данных в стационаре), не имел значимых различий. СТ у беременных женщин и женщин контрольной группы также не имел значимых различий. В то же время, у беременных, находящихся в стационаре, СТ превышал таковой ($t=5,26$, $p<0,0001$) для беременных, сбор данных о которых осуществлялся в женской консультации (рис. 1).

Самооценка состояния здоровья по 5-бальной системе у женщин контрольной группы соответствовала 3,82±0,07 баллам. У беременных женщин (сбор данных в женской консультации) – 4,19±0,09. У госпитализированных беременных – 3,82±0,08.

Корреляционный анализ, проведенный между факторами «самооценка состояния здоровья» и «СТ» у женщин контрольной группы, не выявил связи между указанными факторами. В группе беременных женщин выявлена средней силы обратная корреляционная связь: $r = -0,39$, $p=0,000001$ (рис. 2).

Стрессовые факторы, связанные с трудовой деятельностью (учебой) опрошенных, анализиру-

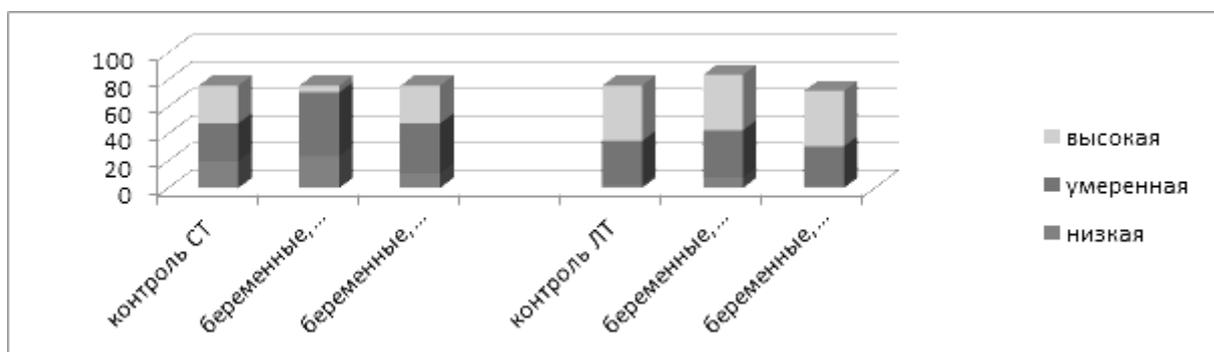


Рис. 1. Общая характеристика уровня тревожности у женщин

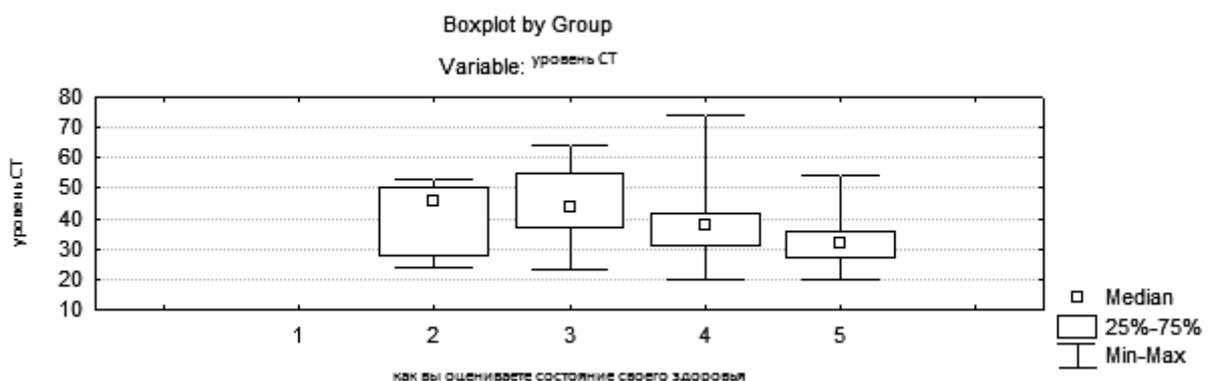


Рис. 2. Связь между факторами «Самооценка состояния здоровья» и «Уровень ситуативной тревожности» у беременных женщин

Таблица 3. Стрессовые факторы, связанные с трудовой деятельностью (учебой) опрошенных женщин

«Часто ли Вам приходится нервничать на работе?»	Не беременные женщины, %	Беременные женщины, женская консультация, %	Беременные женщины, стационар, %	Всего, количество / %
«Не часто»	42,1	56,6	34,2	101 / 44,3
«Никогда»	2,6	6,6	2,6	9 / 3,95
«Трудно сказать»	14,5	9,2	19,7	33 / 14,45
«Часто»	40,8	27,6	43,4	85 / 37,3
Итого	100,0	100,0	100,0	228 / 100,0

лись по данным вопроса «Часто ли Вам приходится нервничать на работе?» (табл. 3).

Женщины, имеющие более высокий уровень ситуативной тревожности, чаще отвечали положительно на вопрос о том, часто ли им приходится нервничать на работе (рис. 3).

Подобный же результат получен и для ЛТ (рис. 4).

Большинству беременных женщин предстоят первые роды (57,9%). Беременность первая у 48,7% опрошенных. Около 36% женщин ожидают вторые роды, около 5% беременных ожидают третьи или четвертые (1%) роды. Как минимум каждая десятая женщина имела искусственное прерывание первой беременности в анамнезе. Сравнение тревожности

беременных женщин, разделенных на группы в зависимости от паритета беременностей, не выявило различий. Такой же результат получен при сравнении тревожности беременных женщин, разделенных на группы в зависимости от того, какие по счету роды им предстоят.

Беременность, со слов женщин, протекала без осложнений у 89,5% респонденток из числа опрошенных в женской консультации и у 50% госпитализированных (всего у 69,7% беременных женщин). Тест Колмогорова – Смирнова показал, что самооценка здоровья значимо отличалась у женщин, беременность которых протекала без осложнений и с осложнениями (4,2 и 3,5 баллов соответственно,

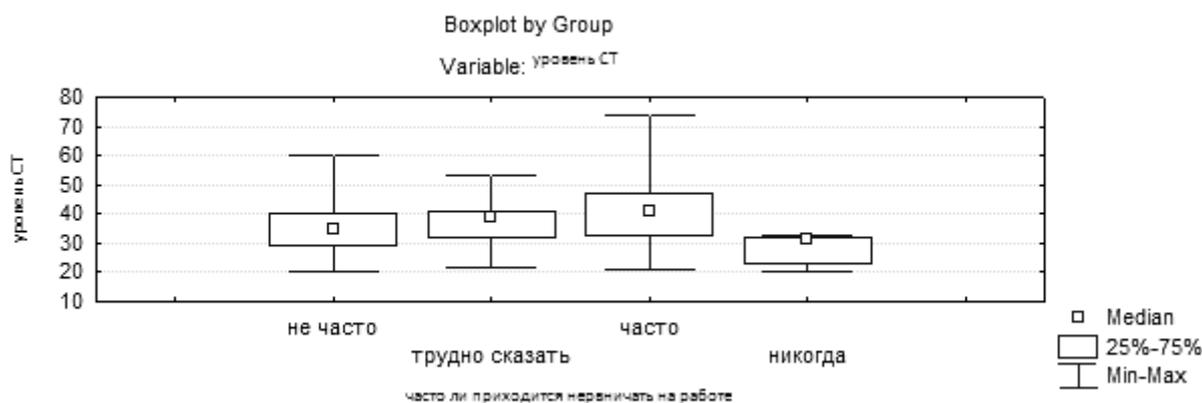


Рис. 3. Связь между уровнем ситуативной тревожности и тем, как часто женщина испытывает психологический стресс на работе

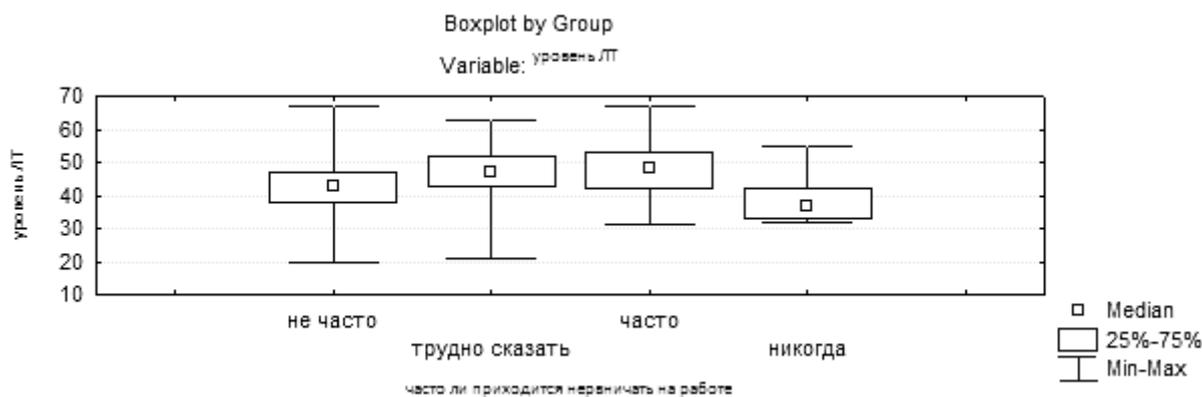


Рис. 4. Связь между уровнем личностной тревожности и тем, как часто женщина испытывает психологический стресс на работе

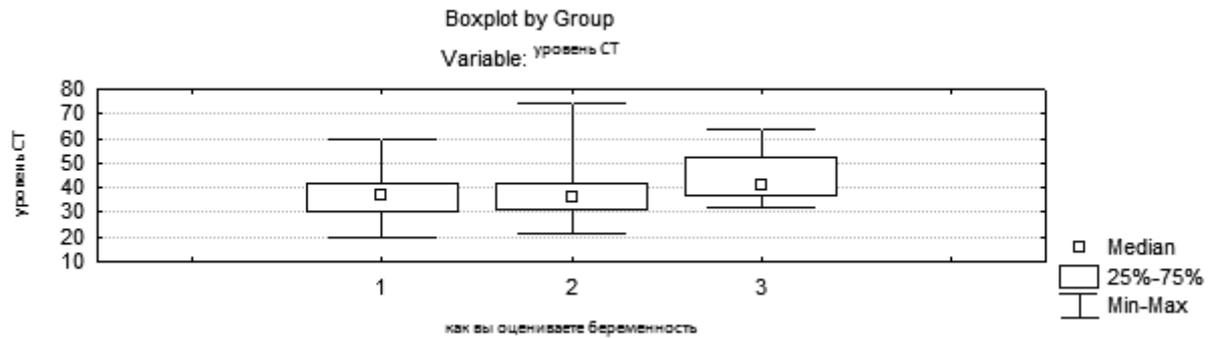


Рис. 5. Ситуативная тревожность беременных женщин в зависимости от степени планируемости беременности (1 – беременность оценивается женщиной как запланированная, 2 – желанная, но незапланированная, 3 – несвоевременная)

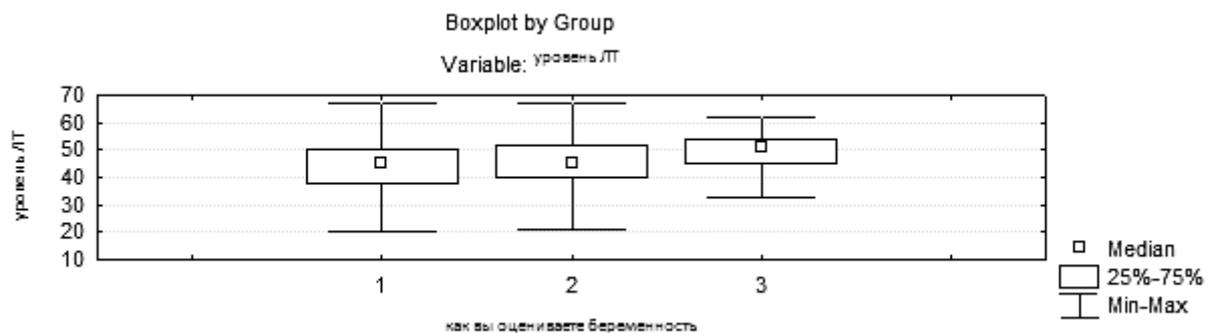


Рис. 6. Личностная тревожность беременных женщин в зависимости от степени планируемости беременности (1 – беременность оценивается женщиной как запланированная, 2 – желанная, но незапланированная, 3 – несвоевременная)

$p < 0,01$). Уровень ситуативной тревожности женщин указанных групп также значимо различался (35,7 и 41,8, $p < 0,01$).

Большинство беременных женщин (50,0% в женской консультации и 51,3% в стационаре) оценивают свою беременность как запланированную либо как желанную, но незапланированную (44,7% беременных, опрос которых осуществлялся в женской консультации и 40,8% беременных, опрос которых проведен в стационаре). Ни одна из опрошенных беременных женщин не оценила свою беременность как нежеланную. Около 3,9% беременных женщин из числа опрошенных в женской консультации и 7,9% из числа опрошенных в стационаре оценили беременность как несвоевременную («Вы хотели ребенка, но не в это время»).

Уровень тревожности беременных женщин зависел от степени планируемости их беременности (рис. 5 и 6), однако статистически значимыми результаты не являлись.

Фактор взаимоотношений с отцом будущего ребенка оценивался по ответам на вопросы: «Попробуйте, пожалуйста, оценить, какие у Вас взаимоотношения с отцом Вашего будущего ребенка», «Интересуется ли отец Вашего будущего ребенка тем, как протекает беременность?», «Как Вы считаете, какой «оценке» соответствует его вни-

мание к Вашему здоровью и здоровью будущего ребенка?». Оказалось, что оценка женщинами взаимоотношений с партнером соответствует уровню 4,42±0,1 и 4,38±0,09 баллов по 5-бальной системе для опрошенных в женской консультации и в стационаре соответственно. Большинство женщин (61,8% и 51,3%) оценили взаимоотношения на «5». На 1–2 балла отношения с отцом будущего ребенка охарактеризовали около 4,2% беременных из числа опрошенных в женской консультации и 3,9% беременных из числа опрошенных в стационаре. Большинство женщин указали, что их партнер интересуется тем, как протекает беременность (88,2% из числа опрошенных в женской консультации и 86,8% из числа находящихся в стационаре). Оценка внимания мужчины к здоровью беременной женщины и ребенка соответствовала уровню 4,47±0,1 балла по 5-бальной шкале для беременных, опрошенных в женской консультации, 4,49±0,09 – для опрошенных в стационаре.

СТ оказался зависим от того, какова оценка женщиной взаимоотношений с отцом будущего ребенка ($r = -0,2$, $p = 0,013$), какова ее оценка интереса партнера к беременности и здоровью женщины и будущего новорожденного ($r = -0,28$, $p = 0,000575$).

Каждая десятая опрошенная из контрольной группы, и 11,8% из числа беременных, сбор данных

о которых проводился в женской консультации, испытывала когда-либо насилие со стороны партнера. Беременные женщины, опрашиваемые в стационаре, отмечали наличие насилия со стороны партнера в 18,4% случаев. Сравнение указанных показателей не подтвердило статистическую значимость различий. В то же время, СТ значимо различался в группах женщин, испытывавших и не испытывавших насилие со стороны партнера: 36,7 и 42,3, $p < 0,005$. ЛТ в указанных группах также имел значимые различия: 43,9 и 50,05, $p < 0,005$ (тест Колмогорова – Смирнова).

Насилие во время беременности испытывали 2,6% беременных, опрос которых осуществлялся в женской консультации, и 14,4% беременных из числа госпитализированных. Различия в долях оказались статистически значимы: $\chi^2 = 5,54$, $p = 0,0186$. СТ значимо различался у женщин, отмечавших и не отмечавших наличие насилия со стороны партнера во время беременности: 47,6 и 36,6, $p < 0,001$. ЛТ составил 51,2 и 44,2 соответственно ($p < 0,05$).

Насилие в родительской семье (со стороны отца либо брата) отмечено в 14,5% анкет у небеременных женщин и 11,8% опрошенных как в женской консультации, так и в стационаре. Результаты теста Колмогорова – Смирнова не подтвердили статистическую значимость различий между уровнями как ситуативной, так и личностной тревожности в двух группах женщин, выделенных по признаку насилия по отношению к девочке в родительской семье.

Выводы

Таким образом, средние значения уровня ситуативной тревожности, как у беременных, так и у небеременных женщин, соответствует умеренному по шкале опросника Спилберга – Ханина. Сравнительный анализ ситуативной и личностной тревожности беременных женщин и женщин контрольной группы выявил, что сама по себе беременность не оказывает значимого влияния на уровень личностной (ЛТ) и ситуативной (СТ) тревожности. Не выявлено и влияния паритета беременности и родов на уровни тревожности.

Возраст, проживание в городе либо в селе, условия проживания, образование, социальное положение так же значимо не влияют на уровни ситуативной и личностной тревожности женщины. Удивительным оказался факт, что уровень тревожности, как в контрольной группе, так и среди беременных женщин, не зависел от семейного положения опрошенных.

Повышенному уровню ситуативной тревожности способствует факт нахождения женщины в стационаре: СТ беременных женщин, наблюдающихся в женской консультации, составил $СТ = 33,5 \pm 0,85$, госпитализированных беременных – $СТ = 41,5 \pm 1,26$ ($t = 5,26$, $p < 0,0001$).

Результаты опроса показывают завышенный уровень самооценки состояния здоровья беременными женщинами: у находящихся в стационаре

средний уровень самооценки здоровья по 5-бальной шкале составил $3,82 \pm 0,08$ баллов, каждая вторая госпитализированная беременная указывает, что беременность протекает у нее «без осложнений». При этом у тех женщин, которые отмечали наличие осложнений во время протекания беременности, самооценка здоровья оказалась значимо ниже (4,2 и 3,5 баллов соответственно, $p < 0,01$). Уровень ситуативной тревожности женщин указанных групп также значимо различался (35,7 и 41,8, $p < 0,01$). У беременных женщин, в отличие от небеременных, выявлена средней силы обратная корреляционная связь между факторами «самооценка состояния здоровья» и «СТ». Потому неадекватное отношение к здоровью, его завышенная самооценка, наряду с негативным влиянием на поведение по отношению к здоровьесбережению, имеют и некоторое протективное значение, так как способствуют более низкому уровню тревожности во время беременности.

Женщины, имеющие более высокие СТ и ЛТ, чаще отвечали положительно на вопрос о том, часто ли им приходится нервничать на работе. Тем не менее, влияние социального положения на уровни СТ и ЛТ не подтвердилось, следовательно, фактор трудового стресса не являлся статистически значимой причиной повышенного уровня тревожности.

Уровень тревожности беременных женщин зависит от степени планируемости беременности, однако для подтверждения статистической значимости выявленных различий необходимо увеличение числа наблюдений.

СТ оказался зависим от того, какова оценка женщиной взаимоотношений с отцом будущего ребенка ($r = -0,2$, $p = 0,013$), какова ее оценка интереса партнера к беременности и здоровью женщины и будущего новорожденного ($r = -0,28$, $p = 0,000575$). СТ значимо различался в группах женщин, испытывавших и не испытывавших насилие со стороны партнера: 36,7 и 42,3, $p < 0,005$. Наиболее высоким уровнем ситуативной тревожности оказался у тех женщин, которые отмечали наличие насилия со стороны партнера во время беременности. ЛТ в указанных группах также имел значимые различия: 43,9 и 50,05, $p < 0,005$ (тест Колмогорова – Смирнова).

О наличии насилия со стороны партнера свидетельствовали ответы каждой десятой опрошенной из контрольной группы, 11,8% из числа беременных, сбор данных о которых проводился в женской консультации, и 18,4% беременных, опрашиваемых в стационаре. Сравнение указанных показателей с использованием методов непараметрической статистики не подтвердило статистическую значимость различий. Насилие во время беременности испытывали 2,6% беременных, опрос которых осуществлялся в женской консультации, и 14,4% беременных из числа госпитализированных. Различия в долях оказались статистически значимы: $\chi^2 = 5,54$, $p = 0,0186$.

Заключение

Повышенный уровень тревожности во время беременности – причина риска гестационных осложнений. Результаты проведенного нами исследования иллюстрируют, что в современных условиях семейное положение женщины не оказывает значимого влияния на уровень ее тревожности во время беременности. Тем не менее, со-

циальные факторы являются основными в числе факторов риска. Наиболее сильным фактором повышенного уровня тревожности у беременных женщин являются неудовлетворительные взаимоотношения с партнером, его недостаточный интерес к здоровью женщины и будущего новорожденного, насилие со стороны партнера по отношению к женщине.

Список литературы

1. Березовская, Н. А. Сексуальное здоровье женщин репродуктивного возраста, страдающих невротическими расстройствами: Автореф. дис... канд. Мед. Наук. – Минск, 2010. – 24 с.
2. Ласая Е. В. Невротические и соматоформные расстройства у беременных // Мед. новости. – 2003. – № 5. – С. 3–7.
3. Спринц А. М., Михайлова Н. Ф., Шатова. Медицинская психология с элементами общей психологии: учебник для средних медицинских учебных заведений. – СПб.: СпецЛит, 2005. – С. 428–429.
4. Coleman R., Morison L., Paine K., et al. Women's reproductive health and depression. A community survey in the Gambia, West Africa // Soc. Psychiatr. Epidemiol. – 2006. – N41. – P. 720–727.

УДК 616-001.8:615.355

АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ

Д. В. Сосин¹, А. В. Евсеев¹, Э. А. Парфенов², В. А. Правдивцев¹, М. А. Евсеева¹
¹Кафедра нормальной физиологии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного
центра им. Н. Н. Блохина РАМН, Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

В опытах на мышах, подвергнутых воздействию острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией, проведен скрининг антигипоксантов среди 9-ти новых селеносодержащих металлокомплексных соединений при различных способах введения веществ (внутрибрюшинно, внутрь). Установлено, что два химических соединения – πQ1983 и πQ2170 – на обеих моделях гипоксии демонстрируют защитный эффект, превосходящий эффекты известных антигипоксантов, таких как амтизол и бемитил. Выявлена зависимость между выраженностью защитного действия изученных веществ и вызываемой ими гипотермией. Впервые обнаружено отчетливое антигипоксическое действие некоторых селеносодержащих веществ после их введения внутрь, сопоставимое с результатами, полученными после внутрибрюшинного введения.

Ключевые слова: мыши, острая гипоксия, антигипоксанты, способы введения

ANTIHYPOXIC ACTION OF SELENIUM CONTAINING METAL COMPLEX SUBSTANCES IN VARIOUS MODES OF ADMINISTRATION

D. V. Sosin¹, A. V. Yevseyev¹, E. A. Parfenov², V. A. Pravdivtsev¹, M. A. Yevseyeva¹

¹Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskoy str., 28, Smolensk, Russia

²Russian Oncological Scientific Center named after N. N. Blokhin, Russia, 115478, Moscow, Kashirskoye Av., 24

In experiments on mice undergone to an acute hypercapnic hypoxia and an acute hypobaric hypoxia a screening of antihypoxants among new selenium containing metal complex substances was performed after their intra-abdominal and oral introductions. It was found that substances πQ1983 and πQ2170 on both models of hypoxia make the defensive effects surpassing actions well-known antihypoxants such as amthizole and bemythil. It was established that antihypoxic affects of studied substances depend on their caused hypothermia. For the first time the protective action of selenium containing metal complex compounds was demonstrated after their introduction per os.

Keywords: mice, acute hypoxia, antihypoxants, mode of administration

Эндогенная гипоксия является фактором, осложняющим течение различных заболеваний и патологических состояний [13]. В свою очередь здоровый организм, как известно, чаще подвергается воздействию экзогенных форм гипоксии, обусловленных уменьшением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе или в используемой для дыхания смеси газов [14].

Многие исследования подтвердили возможность повышения резистентности организма к остро нарастающей экзогенной гипоксии путем применения фармакологических веществ из категории антигипоксантов [4, 7]. В последние годы появились сведения о высокой антигипоксической активности целого ряда металлокомплексных соединений, содержащих в качестве металла двухвалентный цинк [5, 10]. Тем не менее, к наиболее серьезным недостаткам указанных химических веществ и прочих известных антигипоксантов, способных реально защитить организм от последствий острой гипоксии экзогенной природы, относят их низкую эффективность после приема per os.

Целью работы явилось изучение влияния новых селеносодержащих металлокомплексных соединений (Zn²⁺) после их парентерального и энтерального введения на резистентность мышей к острой экзогенной гипоксии.

Методика

Опыты выполнены на 432 мышах-самцах линии СВF1 массой 20–30 г. Скрининг потенциальных антигипоксантов проводили на двух моделях острой гипоксии – острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) и острой гипоксии с гипобарией (ОГ+Гб) в соответствии с «Методическими рекомендациями по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств» ФК МЗ СССР (1990). Состояние ОГ+Гк у мышей формировали помещая их в герметичные стеклянные емкости объемом 0,25 л. Регистрировали продолжительность жизни мышей, которую выражали в минутах. Гибель животных констатировали в момент полной остановки дыхания [8].

Таблица 1. Исследованные селенсодержащие металлокомплексные соединения

Шифр вещества	Лиганд, модифицированный селеном	Дополнительный лиганд
πQ1969	4-Гидроксикумарин	нет
πQ1970	3-Ацетилкумарин	нет
πQ1981	4-Гидрокси-3-ацетилкумарин	нет
πQ1983	3-Гидрокси-2-этил-5-метилпиридин	нет
πQ1987	Ацетофенон	2-Меркаптобензим-имидазол
πQ2078	2,6-Диметилбензохинон	Дихлоруксусная кислота
πQ2083	Диметилглиоксим	нет
πQ2170	Ацетальдегид	Ацетальдегид
πQ2252	Резацетофенон	нет

Состояние ОГ+Гб обеспечивали путем разряжения вдыхаемого воздуха с помощью насоса Камовского до 185 мм рт. ст., что соответствовало высоте 11 000 м над уровнем моря (смертельная площадка) при скорости «подъема» 50 м/сек. Предварительно мышей делили на группы высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии по показателю «резервное время». Показатель «резервное время» регистрировали сразу после достижения животным смертельной площадки вплоть до возникновения 2-го агонального вдоха [9]. Мышей, выдержавших воздействие гипоксии на протяжении 5–10 мин, относили к категории низкоустойчивых, а переживших 10-минутный интервал – к высокоустойчивым [2]. В последующем в опытах использовали только низкоустойчивых к острой гипоксии животных.

У всех мышей за 1 час до начала эксперимента и непосредственно перед помещением в условия гипоксии измеряли ректальную температуру электротермометром ТПЭМ-1.

В ходе скрининга были изучены 9 новых селенсодержащих металлокомплексных соединений (табл. 1). Исследуемые вещества растворяли в дистиллированной воде (0,3 мл) с добавлением твина-80. Введение осуществляли однократно внутрибрюшинно (в/б) или внутрь за 1 час до помещения в условия гипоксии в дозах 10, 25, 50, 100 мг/кг. Для введения внутрь использовали эластичный зонд длиной 10 мм. Животным контрольных групп вводили равный объем растворителя.

В качестве препаратов сравнения были использованы известные антигипоксические вещества, относящиеся к производным аминотиолов – амтизол и бемитил [6]. Антигипоксанты вводили животным теми же способами и в аналогичных дозах за 1 час до помещения в условия опыта.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ STATISTICA for Windows 6.0. Для оценки достоверности различий сравниваемых величин использовали t-критерий Стьюдента [11].

Результаты исследования

Защитное действие новых изученных селенсодержащих металлокомплексных соединений после их парентерального и энтерального введения мышам в условиях ОГ+Гк и ОГ+ГБ проявлялось в различной степени. Как видно из таблицы 2, после в/б введения в ходе формирования ОГ+Гк положительно зарекомендовали себя 7 из 9-ти селенсодержащих металлокомплексных соединений, исключая вещества πQ2083 и πQ2252.

Наиболее отчетливый дозозависимый эффект продемонстрировали соединения πQ1983 и πQ2170. Так в дозах 25, 50 и 100 мг/кг вещество πQ1983 повышало резистентность мышей к гипоксии с гиперкапнией соответственно на 35,1, 99,1 и 178,8%. В этих же дозах вещество πQ2170 обеспечивало прирост продолжительности жизни мышей на 94,8, 190,8 и 244,9%.

После введения внутрь защитное действие при ОГ+Гк было отмечено только у 4-х веществ – πQ1969, πQ1983, πQ1987 и πQ2170. Наиболее яркий эффект вновь обнаружили соединения, показавшие максимальную активность после в/б введения, а именно πQ1987 и πQ2170. Следует отметить, что одно из изученных соединений (πQ2078) на обеих моделях острой гипоксии продемонстрировало достоверный дозозависимый негативный эффект.

Как видно из таблицы 3, на фоне ОГ+Гб после в/б введения селенсодержащих веществ положительный эффект был выявлен у тех же 7-и соединений – πQ1969, πQ1970, πQ1981, πQ1983, πQ1987, πQ2083, πQ2170. По уровню своей активности и широте терапевтических доз с наилучшей стороны себя показало вещество πQ1983. Так, при ОГ+Гб указанное металлокомплексное соединение после в/б введения в дозе 25 мг/кг повышало резервное время мышей на 220,9%, а в дозе 50 мг/кг – на 410,4%. Столь же заметный эффект вещества πQ1983 был обнаружен и после его введения внутрь. Однако в дозе 100 мг/кг результат действия вещества был либо незначительным, либо не выявлялся.

Таблица 2. Влияние селеносодержащих соединений на устойчивость мышей к условиям острой гипоксии с гиперкапнией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

№ п/п	Шифр вещества	Доза мг/кг	Продолжительность жизни после в/б введения (мин)	Продолжительность жизни после введения внутрь (мин)
1	Контроль	-	25,37±2,77	24,52±3,46
	πQ1969	10	30,36±3,28	24,27±2,63
		25	31,67±2,43	26,42±2,75
		50	34,85±3,76*	29,23±3,62
		100	47,02±2,47*	31,75±4,21*
2	Контроль	-	26,62±3,42	25,23±2,12
	πQ1970	10	26,54±2,37	21,43±2,56
		25	25,66±2,96	19,45±2,87
		50	26,04±2,17	19,12±2,64
		100	42,06±2,67*	24,55±2,37
3	Контроль	-	24,22±2,64	25,18±2,74
	πQ1981	10	30,55±3,06	26,48±2,89
		25	31,37±2,92	24,26±2,54
		50	34,73±3,21*	24,73±3,21
		100	34,67±2,48*	27,11±3,05
4	Контроль	-	23,73±2,65	25,73±2,65
	πQ1983	10	29,47±2,43	39,24±3,52*
		25	32,05±3,07*	57,42±3,63*
		50	47,24±3,92*	75,00±3,72*
		100	66,16±2,45*	91,42±4,92*
5	Контроль	-	29,65±3,16	25,95±2,14
	πQ1987	10	32,50±3,25	26,53±2,95
		25	38,43±2,36*	29,64±2,47
		50	39,64±2,87*	33,56±2,65*
		100	34,48±3,12	38,33±3,11*
6	Контроль	-	25,37±2,77	27,17±2,24
	πQ2078	10	27,42±3,24	26,89±2,25
		25	25,21±3,49	21,11±3,64
		50	22,25±2,87	19,34±2,68*
		100	17,34±2,78*	15,77±2,10*
7	Контроль	-	26,46±3,32	26,16±2,42
	πQ2083	10	30,11±3,14	29,45±3,60
		25	25,47±3,46	26,24±2,98
		50	28,37±3,62	27,55±3,43
		100	25,43±2,22	25,31±3,06
8	Контроль	-	26,21±3,13	25,44±2,98
	πQ2170	10	39,24±2,87*	29,24±2,87
		25	51,06±4,28*	38,31±3,74*
		50	76,23±3,53*	68,56±2,65*
		100	90,39±2,36*	73,13±3,91*
9	Контроль	-	22,52±2,46	29,02±2,13
	πQ2252	10	23,85±4,23	29,76±3,36
		25	25,45±3,28	27,21±4,12
		50	27,82±2,95	24,32±3,24
		100	27,56±3,18	25,48±3,21

*Примечание. Здесь и далее: * – достоверность различий по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$.*

Таблица 3. Влияние селеносодержащих соединений на устойчивость мышей к условиям острой гипоксии с гипобарией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

№ п/п	Шифр вещества	Доза мг/кг	Резервное время после в/б введения (мин)	Резервное время после введения внутрь (мин)
1	Контроль	-	5,43±0,45	5,21±0,48
	πQ1969	10	4,35±0,33	4,57±0,54
		25	4,77±0,61	5,03±0,65
		50	7,48±0,45	9,19±0,49*
		100	9,13±0,53*	11,36±1,01*
2	Контроль	-	5,22±0,51	4,89±0,58
	πQ1970	10	5,47±0,72	5,02±0,61
		25	5,89±0,53	4,05±0,60
		50	6,88±0,71	6,10±1,23
		100	10,13±1,35*	9,54±0,99*
3	Контроль	-	4,39±0,59	4,36±0,62
	πQ1981	10	4,49±0,70	5,20±0,44
		25	5,95±1,18	5,81±0,79
		50	7,61±1,01*	8,55±0,52*
		100	11,38±1,59*	10,32±0,58*
4	Контроль	-	5,12±0,21	4,74±0,37
	πQ1983	10	5,68±0,35	9,82±0,53*
		25	16,43±0,47*	17,38±0,52*
		50	26,13±0,58*	25,27±0,81*
		100	25,22±0,54*	21,33±1,00*
5	Контроль	-	6,03±0,76	5,47±0,50
	πQ1987	10	5,11±0,37	4,56±0,47
		25	9,13±1,04*	7,49±0,69
		50	13,87±1,42*	14,40±1,10*
		100	12,12±1,77*	16,01±1,46*
6	Контроль	-	5,19±0,56	5,51±0,33
	πQ2078	10	4,70±0,29	5,28±0,48
		25	5,30±0,71	4,58±0,22
		50	8,89±1,05	4,02±0,70
		100	7,98±1,47	5,30±0,24
7	Контроль	-	4,87±0,64	5,49±0,60
	πQ2083	10	6,43±0,70	4,71±0,29
		25	7,50±0,49	6,33±0,77
		50	9,47±0,85*	8,29±0,95
		100	12,19±1,38*	9,79±0,61*
8	Контроль	-	6,01±0,44	5,30±0,59
	πQ2170	10	8,73±1,63	5,04±0,49
		25	12,94±1,39*	7,75±0,66
		50	15,40±1,70*	9,11±0,52*
		100	18,36±1,98*	12,33±0,68*
9	Контроль	-	4,57±0,20	5,03±0,63
	πQ2252	10	4,65±0,60	4,80±0,32
		25	5,28±0,49	5,47±0,81
		50	6,26±0,63	6,12±0,59
		100	6,93±0,68	5,42±0,50

Вещества сравнения на модели ОГ+Гк обнаружили отчетливый антигипоксический эффект только после в/б введения – в дозах 25, 50, 100 мг/кг для амтизола и 50, 100 мг/кг для бемитила (табл. 4). Было отмечено, что эффективность эталонных антигипоксантов значительно уступала таковой селенсодержащих веществ π Q1983 и π Q2170.

В условиях формирования ОГ+Гб антигипоксанты амтизол и бемитил после в/б введения также существенно повышали резистентность мышей (табл. 4). Эффект амтизола становился достоверным уже в дозе 25 мг/кг – резервное время увеличивалось почти на 200% от контроля. Дозы 50 и 100 мг/кг обеспечивали близкий по выраженности результат – прирост показателя составил соответственно 325,4 и 365,2%. Необходимо отметить, что после введения внутрь амтизол проявлял защитный эффект только в дозе 100 мг/кг – прирост резервного времени составил 90,1%. Бемитил, введенный в/б, оказывал при ОГ+Гб сравнительно мягкое действие, а после введения внутрь терял эффективность (табл. 4).

Анализ результативности эталонных антигипоксантов с наиболее активными селенсодержащими металлокомплексными соединениями π Q1983 и π Q2170 позволил сделать заключение об их относительно низкой конкурентоспособности по сравнению с новыми химическими соединениями, особенно после введения внутрь.

В процессе выполнения исследования было отмечено, что антигипоксическое действие всех изученных веществ, включая и вещества сравнения, на выбранных для скрининга моделях острой экзогенной гипоксии, напрямую зависело от выраженности гипотермического действия металлокомплексных соединений. На рисунках 1 и 2 приведены диаграммы, позволяющие оценить влияния металлокомплексных соединений π Q1983 и π Q2170, проявивших наибольшую антигипоксическую активность после в/б введения и введения внутрь, на параметры ректальной температуры мышей и сопоставить их с эффектами эталонных антигипоксантов. Следует подчеркнуть, что индуцированная фарма-

Таблица 4. Влияние амтизола и бемитила на устойчивость мышей к острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией после внутрибрюшинного (в/б) введения и введения внутрь

ОСТРАЯ ГИПОКСИЯ С ГИПЕРКАПНИЕЙ					
№ п/п	Название вещества	Доза мг/кг	Продолжительность жизни после в/б введения (мин)	Продолжительность жизни после введения внутрь (мин)	
1	Амтизол	Контроль	-	23,45±2,13	24,58±2,10
		10	24,30±3,43	25,59±2,69	
		25	33,67±2,80*	26,48±3,40	
		50	47,54±2,06*	26,00±3,56	
		100	60,18±2,55*	26,39±4,11	
2	Бемитил	Контроль	-	22,38±2,43	23,66±3,22
		10	22,56±2,62	25,00±2,85	
		25	25,05±3,46	25,21±2,36	
		50	35,17±2,39*	27,19±3,08	
		100	39,65±3,15*	26,82±3,57	
ОСТРАЯ ГИПОКСИЯ С ГИПОБАРИЕЙ					
№ п/п	Название вещества	Доза мг/кг	Резервное время после в/б введения (мин)	Резервное время после введения внутрь (мин)	
1	Амтизол	Контроль	-	6,00±0,48	5,51±0,53
		10	7,45±0,43	4,86±0,39	
		25	17,80±0,57*	5,63±0,47	
		50	25,63±1,30*	7,02±0,91	
		100	28,03±1,63*	10,38±0,75*	
2	Бемитил	Контроль	-	5,34±0,52	5,09±0,46
		10	5,68±0,50	5,61±0,47	
		25	6,74±0,28	6,72±0,52	
		50	9,94±0,64*	6,33±0,70	
		100	11,59±1,02*	6,12±0,67	

кологических средствами гипотермия в наших опытах закономерно приводила к снижению общей активности животных с визуально определяемым замедлением дыхательной активности.

Как видно из диаграмм (рис. 2), гипотермическое действие селеносодержащих веществ π Q1983 и π Q2170 заметно превосходит эффекты амтизола и бемитила, причем влияние эталонных веществ на ректальную температуру после их введения внутрь в аналогичных дозах либо резко снижается (амтизол), либо отсутствует (бемитил).

Обсуждение результатов

Согласно результатам выполненного скрининга антигипоксантов, продолжительность жизни мышей, находившихся в условиях ОГ+Гк, в разных группах контроля варьировала от $22,38 \pm 2,43$ до $29,65 \pm 3,16$ мин. При формировании у животных состояния ОГ+Гб диапазон отклонений показателя «резервное время» был в пределах от $4,36 \pm 0,62$ до $6,03 \pm 0,76$ мин. Таким образом, исходный уровень резистентности животных к воздействию ОГ+Гк и ОГ+Гб значимо не отличался от результатов, полученных другими авторами [1, 9].

В ходе исследования было установлено, что при развитии у мышей состояний ОГ+Гк и ОГ+Гб подавляющее большинство изученных веществ, относящихся к категории селеносодержащих металлокомплексных соединений, демонстрируют разную степень выраженности защитного действия. При этом наибольший интерес в плане перспективы применения в качестве антигипоксантов, с нашей точки зрения, представляют 2 металлокомплексных соединения, а именно вещество π Q1983, имеющие в качестве селеносодержащего лиганда 3-гидрокси-2-этил-5-метилпиридин, и вещество π Q2170, у которого в качестве селеносодержащего лиганда фигурировал ацетальдегид при наличии второй молекулы ацеталь-

дегида в виде дополнительного лиганда. Оба соединения на моделях острой экзогенной гипоксии обеспечили отчетливый дозозависимый защитный эффект как при парентеральном введении, так и после введения веществ внутрь. Особое значение, как мы считаем, имеет факт выявления антигипоксического эффекта у изученных соединений после их введения внутрь. Проведенный литературный поиск не позволил обнаружить каких-либо сведений о наличии у известных или же новых фармакологических веществ выраженного защитного действия при остром нарастании у животного состояния экзогенной гипоксии после их использования per os. Практически все данные, полученные в работах по изучению влияния химических соединений на резистентность животных к ОГ+Гк и ОГ+Гб, являются результатами опытов, в которых вещества вводились исключительно парентерально [6, 7, 9, 13]. В наших опытах применение селеносодержащих металлокомплексных соединений внутрь в диапазоне выбранных для исследования доз обеспечивало эффект вполне сопоставимый с в/б введением. В то же время, анализ результатов измерения ректальной температуры показал, что формирование защитного эффекта металлокомплексных соединений происходит практически с равной скоростью вне зависимости от способа введения.

Выявление зависимости степени выраженности защитного действия изученных металлокомплексных соединений от ими же вызванного гипотермического эффекта позволило сделать предположения относительно возможных механизмов реализации их антигипоксического действия. Данные литературы, результаты выполненного исследования, опыт наших прежних работ, в которых изучалось антигипоксическое действие цинксодержащих комплексных производных аминокислот и, в частности, вещества π Q1104 (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк (II)

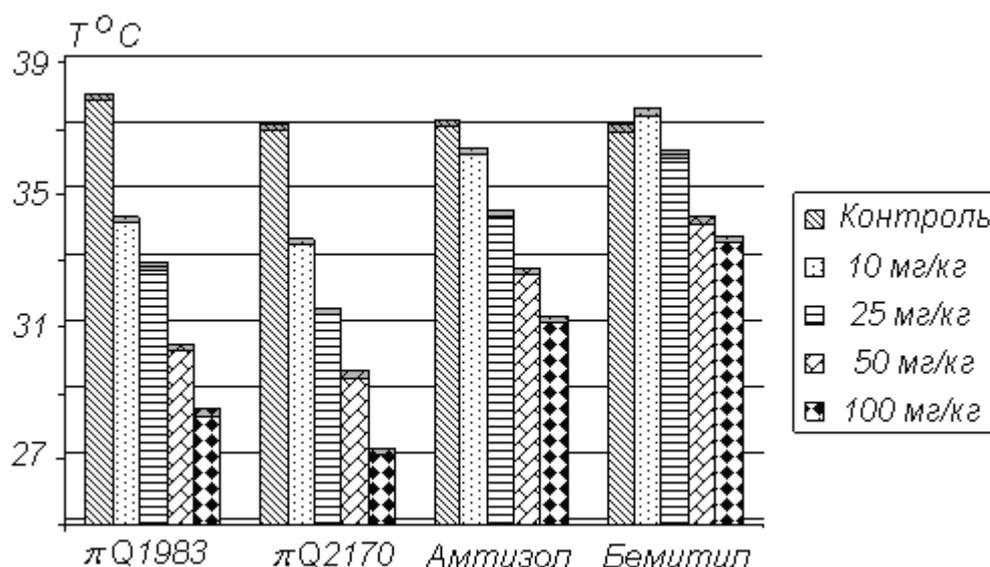


Рис. 1. Влияние некоторых металлокомплексных соединений (π Q1983, π Q2170) и веществ сравнения (амтизол, бемитил) на ректальную температуру у мышей через 1 час после в/б введения

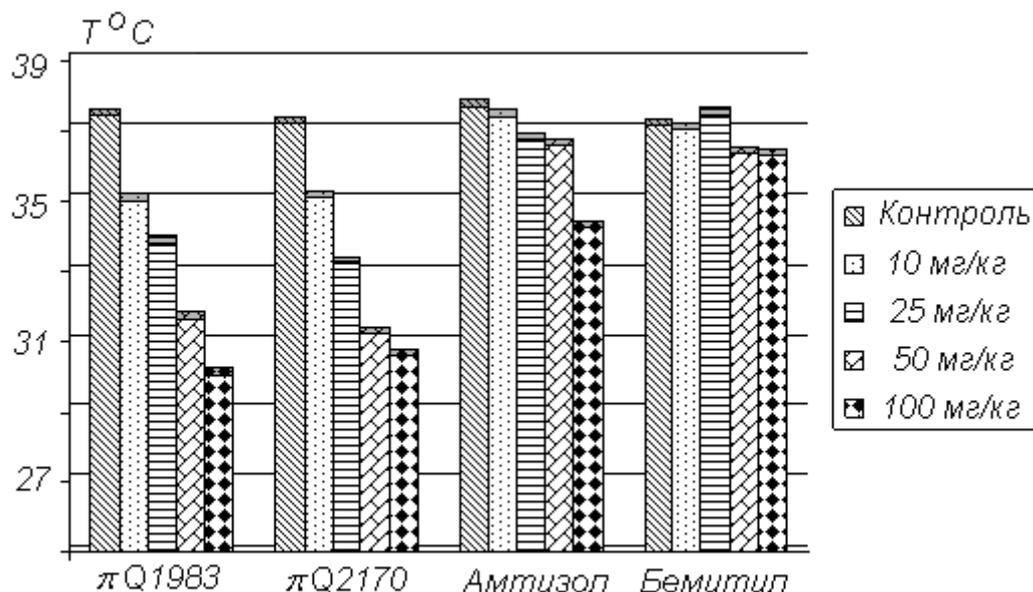


Рис. 2. Влияние некоторых металлокомплексных соединений (π Q1983, π Q2170) и веществ сравнения (амтизол, бемитил) на ректальную температуру у мышей через 1 час после введения внутрь

сульфат октагидрат), позволяющих с высокой степенью достоверности отнести вещества π Q1983 и π Q2170 к группе антигипоксантов метаболического типа действия [3, 5, 12, 13]. Как известно, снижая энергетические потребности организма, такого рода вещества могут существенно влиять на выживаемость животных в условиях ограниченного доступа кислорода из внешней среды, например, высоко в горах или же в аварийных ситуациях, сопровождающихся герметизацией рабочих отсеков технических устройств, подземных сооружений и жилых помещений [4, 6, 13].

Отдельного рассмотрения заслуживают данные, полученные на моделях ОГ+Гк и ОГ+Гб, о защитном действии эталонных антигипоксических средств. Амтизол и бемитил, в целом, подтвердили свою высокую эффективность при формировании у животных острых экзогенных гипоксических состояний. Однако их протективный эффект, как выяснилось, все же уступал действию селеносодержащих веществ даже после в/б введения. В случае же применения веществ per os результативность амтизола резко снижалась, а для бемитила становилась практически нулевой.

Выводы

1. Проведенный в условиях острой гипоксии с гиперкапнией и острой гипоксии с гипобарией скрининг антигипоксантов среди 9-и новых селеносодержащих металлокомплексных соединений позволил выявить 2 высокоэффективных вещества π Q1983 и π Q2170, обеспечивающих значительное повышение резистентности мышей к остро нарастающей экзогенной гипоксии.
2. Выраженность защитного действия всех изученных веществ в условиях острой экзогенной гипоксии во многом зависит от их способности снижать ректальную температуру животных.
3. Антигипоксическая активность наиболее эффективных селеносодержащих металлокомплексных соединений (π Q1983, π Q2170) существенно превышает таковую веществ сравнения (амтизол, бемитил) после внутрибрюшинного введения и сохраняется, в отличие от последних, после приема внутрь.

Список литературы

1. Арбаева М. В. Изучение антигипоксической активности хелаторов разных типов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 22 с.
2. Богданов Н. Н., Солдатов П. Э., Маркина Н. В. Чувствительность к гипобарической гипоксии мышей, селективированных на большую и малую массу мозга // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 2001. – Т.132, № 12. – С. 614–616.
3. Василенко А. М. Максимальное потребление кислорода как критерий устойчивости человека к гипоксии, гипер- и гипотермии // Косм. биол. и авиакосм. медицины. – 1980. – Т.14, № 6. – С. 3–10.
4. Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологии. – 2001. – Т.1. – С. 27–37.
5. Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.

7. Катунина Н. П. Противогипоксическая активность новых аминифенильных производных 3-оксипиридина и адимантильных производных пиридина // Наука и современность – 2010. Сб. матер. V Междунар. науч. – практич. конф. – Новосибирск, 2010. – Ч.2. – С.300–305.
8. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
9. Новиков В. Е., Катунина Н. П. Фармакология и биохимия гипоксии // Обзоры по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. – 2002. – Т.1–2. – С. 73–87.
10. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Парфёнов Э. А., Евсеева М. А. Антигипоксический эффект новых металлокомплексных селенсодержащих соединений // Тез. докл. XXI съезда Физиологич. общества им. И. П. Павлова, 19–25 сент. 2010 г., Калуга. – Москва-Калуга, 2010. – С. 575.
11. Урбах В. Ю. Биометрические методы. – М.: Наука, 1964. – 185 с.
12. Чернобаева Г. Н., Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М. и др. Коррекция энергетического обмена мозга при ишемии с помощью антигипоксантов метаболического типа с учетом индивидуальной чувствительности организма к кислородной недостаточности // Человек и лекарство. Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С. 720.
13. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Новиков В. Е., Цыган В. Н.. Метаболические корректоры гипоксии / Под ред. А. Б. Белевитина. – СПб.: Информ-Новигатор, 2010. – 912 с.
14. Hochachka P. W., Somero G. N. Biochemical adaptation-mechanism and process in physiological evolution. – New York: Oxford University Press, 2001. – 248 p.

УДК 615.27

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА И ДИОСМИНА ПРИ СТРЕССЕ У ЖИВОТНЫХ

Н. О. Крюкова¹, В. Е. Новиков²¹*Кафедра управления и экономики фармации Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*²*Кафедра фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье приведены результаты экспериментальных исследований по влиянию диосмина и мексидола на иммобилизационно-болевого стресс. Оценивалась «триада» стрессорного повреждения и интенсивность перекисного окисления липидов в сыворотке крови и гомогенате желудка экспериментальных животных. Диосмин и мексидол предохраняют слизистую оболочку желудка от стрессорного повреждения, снижают массу надпочечников и увеличивают массу тимуса, т.е. лекарственные вещества обладают стресспротекторной активностью. Исследуемые лекарственные вещества существенно уменьшают содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови и гомогенате желудка животных. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что диосмин и мексидол обладают стресспротекторной активностью.

Ключевые слова: стресс, перекисное окисление липидов, диосмин, мексидол

EFFICIENCY OF BEMYTHYL AND DIOSMIN IN STRESS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

N. O. Krjukova, V. E. Novikov*Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28*

In article results of experimental researches on influence diosmin and mexidol on stress are presented. Estimate «triad» stress damage and intensity of lipid peroxidation in blood serum and stomach homogenate of experimental animals. Thus, diosmin and mexidol protect stomach mucous membrane from stress damages, reduce weight of the adrenal glands and increase thymus weight, i. e. diosmin and mexidol possess stress-protective activity. Diosmin and mexidol reduces lipid peroxidation in whey of blood and stomach homogenate of animals. On the basis of the received results we draw a conclusion that diosmin and mexidol possess stress protective properties.

Keywords: stress, lipid peroxidation, diosmin, mexidol

Стресс, как известно, представляет собой совокупность защитных и повреждающих реакций организма, возникающих в результате нейроэндокринных и метаболических сдвигов в ответ на действие чрезвычайных или патологических факторов, проявляющихся адаптационным синдромом. Стрессорные факторы, действующие на организм, вызывают в нем цепь защитно-приспособительных реакций, заключающихся в изменении нервных, гормональных, метаболических и физиологических процессов. Формирование защитных эффектов адаптации обеспечивается активацией генетического аппарата, изменением метаболизма клетки, а также изменением функционирования практически всех основных систем организма. Любые сильные воздействия окружающей среды вызывают стандартную стресс-реакцию. При кратковременном действии стрессов умеренной интенсивности происходит усиление функционирования органов и мобилизация организма. Одним из возможных компонентов быстрой реакции на стресс является активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. При свободно-радикальном окислении липидов происходит модификация ли-

пидного матрикса мембраны, приспособление ее молекулярной организации к изменившимся условиям внешней среды, т.е. изменяется пластичность мембранного ответа на внешнее воздействие. На этом фоне снижаются функциональные возможности органов и систем организма.

Поэтому актуальной задачей остается поиск стресспротекторов в ряду веществ с антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Среди таких веществ хорошо зарекомендовал себя отечественный синтетический антиоксидант мексидол, который был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. Действие мексидола заключается в антиоксидантном и мембранопротекторном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулированием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов организма, повышением содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды, а также активацией энергосинте-

зирующих функций митохондрий [3]. Кроме того, в этой связи вызывают интерес как перспективные лекарственные средства, эффективно регулирующие процессы окисления и перооксидации, растительные флавоноиды и в частности диосмин – основной флавоноид травы вики изменчивой. Флавоноиды, являясь антиоксидантами, способны влиять на ключевые звенья развития патогенетических процессов, связанных с нарушением перекисного окисления липидов мембран, эти вещества характеризуются определенным сродством к липидам, что связано с наличием гидроксигрупп в агликонах и углеводных фрагментах гликозидов. Стабилизация мембран обеспечивается способностью флавоноидов регулировать процессы свободно-радикального перекисного окисления фосфолипидов, входящих в структуру мембран. Легко окисляясь, флавоноиды способствуют восстановлению других веществ, либо предохраняют их от окисления [6]. Они хорошо переносятся организмом даже при продолжительном применении в больших дозах.

Цель исследования – изучение эффективности диосмина и мексидола при иммобилизационно-болевым стрессе крыс.

Методика

В эксперименте использовали крыс-самцов линии Вистар, массой 200–220 г, которые содержались на стандартном рационе питания вивария. Животных группировали по 6 крыс. Диосмин вводили перорально один раз в сутки в дозе 100 мг/кг 7 дней до стресса. В качестве препарата сравнения выступал мексидол, который вводили перорально в дозе 50 мг/кг по той же схеме. Выбранная доза соответствовала рекомендованной для клинической практики (с пересчетом дозы на животных). Иммобилизационно-болевому стрессу крысы подвергались в течение 24 часов. Далее животных декапитировали, взвешивали тимус, надпочечники и исследовали стрессорное повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ) для оценки «триады» стрессорного повреждения [5]. Площадь язвенных дефектов СОЖ определяли, используя прозрач-

ную миллиметровую пленку. Индекс Паулса, или индекс изъязвления, (ИП) вычисляли по формуле: $ИП = A \times B / 100$, где А – среднее количество язв на 1 животное; В – количество животных с язвами в группе (%). Противоязвенную активность (ПА) препаратов определяли как отношение ИП контрольной группы к опытной. Препарат считали активным, если ПА в терапевтической дозе равен 2 и более [4]. Оценку интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и супернатанте гомогената желудка животных проводили методом хемилюминесценции на отечественном хемилюминометре фирмы «Диалог» с помощью программы <CLM>. В качестве оценочного показателя использовалась величина светосуммы, отражающая интенсивность образования свободных радикалов и участие в процессе свободнорадикального окисления антиоксидантных систем. Все болезненные манипуляции животным проводили под легким эфирным наркозом.

Статистическую обработку результатов производили на ПЭВМ с помощью прикладного пакета «Statistica». Обработанные данные представлены в виде $M \pm m$, где М – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Статистическую достоверность оценивали путем применения t-критерия Стьюдента для непарных выборок. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне зависимости равной 0,05 [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в результате 24-часовой иммобилизации у крыс развивается комплекс дистрофических изменений внутренних органов, характерных для стрессорной реакции: инволюция тимуса и гипертрофия надпочечников в 2 раза по сравнению с данными у интактных животных (табл. 1).

При визуальном обследовании желудка животных контрольной группы выявлено: язвенные дефекты отмечались в 100% случаев, сильная гиперемия слизистой оболочки, складки утолщены, кровоизлияния, эрозии и язвы, площадь которых в среднем была $7,38 \pm 1,74$ мм², индекс Паулса – 8,00 (табл. 2).

Таблица 1. Масса надпочечников и тимуса экспериментальных крыс ($M \pm m$)

Группа, n=10	Масса надпочечников, мг/0,1 кг массы тела	% к интакту	Масса тимуса, мг/0,1 кг массы тела	% к интакту
Интактные животные	28,20±2,80	100	102,62±6,43	100
Контрольные животные	52,95±3,91 p<0,001	187,76	52,18±5,10 p<0,001	50,85
Диосмин, 100 мг/кг	33,17±3,18 p<0,05; p ₁ <0,001	117,62	88,82±4,15 p<0,001; p ₁ <0,001	86,55
Мексидол, 50 мг/кг	29,17±1,47 p>0,05; p ₁ <0,001	103,44	90,65±3,80 p<0,001; p ₁ <0,001	88,34

Примечание. Здесь и во всех таблицах n – количество животных, p – достоверность по отношению к интактной группе животных, p₁ – достоверность по отношению к контрольной группе животных.

Таблица 2. Влияние диосмина и мексидола на развитие стрессорного поражения СОЖ ($M \pm m$)

Группа наблюдения n=10	Площадь язвенных дефектов, мм ²	% к контролю	Количество животных с язвенными дефектами, %	Среднее количество язвенных дефектов на 1 крысу	ИП	ПА
Контроль	7,38±1,74	-	100	8,00±1,79	8,0	-
Диосмин, 100 мг/кг	0,83±0,20 p ₁ <0,001	11,25	100	1,83±0,75 p ₁ <0,001	1,8	4,4
Мексидол, 50 мг/кг	0,42±0,30 p ₁ <0,001	5,69	90	1,17±0,75 p ₁ <0,001	1,4	5,7

Кроме того, иммобилизационно-болевым стресс сопровождается выраженной индукцией ПОЛ, о чем свидетельствует увеличение светосуммы свечения сыворотки крови в 7 раз и в 5 раз – супернатанта гомогената желудка по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных (табл. 3).

Профилактическое курсовое введение диосмина в дозе 100 мг/кг на фоне 24-часовой иммобилизации, оказывает выраженное антистрессорное действие, о чем свидетельствует уменьшение выраженности «триады Селье»: масса надпочечников снижается на 37%, масса тимуса увеличивается на 70% (табл. 1), а также уменьшается площадь деструкций СОЖ в 9 раз по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы. В частности, гастропротекторное действие диосмина проявляется в достоверном уменьшении индекса Паулса 1,8 против 8,0 в контроле (табл. 2). ПА в этой группе составила 4,4, то есть вещество обладает гастропротекторными свойствами. При этом, хотя у всех крыс, получавших диосмин, были обнаружены язвенные дефекты, слизистая оболочка была слабо гиперемирована, складки не утолщены, обнаруживались единичные точечные кровоизлияния, не на-

блюдалось образования полосовидных язв, тогда как у животных контрольной группы данное повреждение встречалось в 80% случаев. Кроме того, профилактическое введение животным диосмина сопровождается ингибированием процессов ПОЛ: уменьшение на 76% площади светосуммы свечения сыворотки крови и на 65% супернатанта гомогената желудка по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл. 3).

В эксперименте показано, что фармакотерапевтическая эффективность диосмина при стрессиндуцированном повреждении сопоставима с таковой у препарата сравнения – мексидола. При иммобилизационно-болевым стрессе на фоне профилактического введения мексидола масса надпочечников снижается на 45%, масса тимуса увеличивается на 74% по сравнению с данными у контрольных животных (табл. 1). Также уменьшается количество деструкций СОЖ по сравнению с контрольной группой животных – индекс Паулса 1,4 (табл. 2). При этом у крыс, получавших мексидол, язвенные дефекты были обнаружены в 90% случаев, площадь их была в среднем в 17 раз меньше, чем в контрольной группе. ПА составила 5,7 – лекарственный пре-

Таблица 3. Показатели площади светосуммы свечения сыворотки крови и гомогената желудка экспериментальных животных ($M \pm m$)

Группа наблюдения n=10	Светосумма свечения супернатанта гомогената желудка, отн. ед.	% к интакту	Светосумма свечения сыворотки крови, отн. ед.	% к интакту
Интактные животные	42 332,50±3 609,24	-	47 561,83±4 619,37	-
Контрольные животные	212 217,83±59 350,45 p<0,001	501,31	343 384,00±37 019,56 p<0,001	721,97
Диосмин, 100 мг/кг	74 118,67±8 618,58 p<0,001; p ₁ <0,001	175,09	81 683,50±6 878,64 p<0,001; p ₁ <0,001	171,74
Мексидол, 50 мг/кг	60 803,00±5 894,87 p<0,001; p ₁ <0,001	143,63	75 681,17±7 474,99 p<0,001; p ₁ <0,001	159,12

парат обладает гастропротекторной активностью. Выявлено также уменьшение на 78% светосуммы свечения сыворотки крови и на 71% супернатанта гомогената желудка по сравнению с контрольной группой животных (табл. 3).

Вывод

Иммобилизационно-болевым стресс у экспериментальных животных проявляется изменением массы надпочечников, тимуса, выраженным повреждением морфологической структуры СОЖ и активацией процессов свободно-радикального окисления

в желудке и сыворотке крови. Диосмин и мексидол в значительной мере предохраняют СОЖ от стрессорного повреждения, а также снижают массу надпочечников и увеличивают массу тимуса, существенно уменьшают содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови и гомогенате желудка животных. Диосмин в меньшей степени, чем мексидол нивелирует стрессорное повреждение. Изученные лекарственные средства обладают стресспротекторной активностью, основным механизмом стресспротекторного действия веществ является ингибирование процессов свободно-радикального окисления.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Перевод с английского. – М.: Практика, 1999. – 495 с.
2. Зорькин В. И. Экспериментальное исследование гастропротекторного действия эмоксипина, димефосфона и их комбинаций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2003. – 18 с.
3. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Проксиданты и оксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
4. Пупыкина К. А., Басченко Н. Ж., Макара Н. С. Лечебное действие противоязвенного сбора // Фармация. – 2006. – № 3. – С. 37–38.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей ред. члена-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – М.: «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Шаренко О. М. Химико-технологическое обоснование использования вики изменчивой, вики Гроссгейма и вики обрубленной как источников получения гепатозащитных и вентонизирующих средств: Автореф. дисс. ... канд. фармац. наук. – Пятигорск, 2005. – 22 с.

УДК 616.24.006.6-073.756.8

ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО С АТЕЛЕКТАЗОМ

В. А. Овчинников, В. Н. Волков*Кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80*

При анализе МРТ и РКТ было выявлено, что МРТ является высокоинформативным методом в диагностике центрального рака легкого и позволяет в 95,8% случаев выявлять объемное образование на фоне ателектаза. РКТ в половине случаев не дает возможности детальной характеристики опухоли в аналогичной ситуации. С целью улучшения постобработки РКТ-изображений предложено расчетное окно, улучшающее визуализацию контуров опухоли с 16,7 до 20,8%.

Ключевые слова: центральный рак легкого, ателектаз, мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

DIAGNOSIS OF LUNG CANCER WITH ATELECTASIS

V. A. Auchynikau, V. N. Volkov*Grodno State Medical University, 230015, Grodno, Gorky St., 80, Belarus*

Comparison of CT and MRI methods has proved that MRI is a highly informative method in the diagnosis of central lung cancer with atelectasis and allows identifying the gross volume tumor with atelectasis in 95,8% cases due to marked differences in signal intensity. CT does not give a detailed characterization of the tumor in the same situation in a half of the cases. In order to improve post-processing CT images was suggested the window, which improves the visualization of the tumor contours from 16, 7 to 20,8%.

Keywords: central lung cancer, atelectasis, multispiral computed tomography, magnetic resonance imaging

Современный этап развития лучевой терапии характеризуется широким внедрением в клиническую практику комплексного инструментального обследования пациентов. Данный подход обусловлен одним из главных и обязательных условий качества радиотерапевтического лечения – определением объема облучения, рассчитываемого исходя из объема опухолевого процесса (GTV – Gross Tumor Volume). Определение GTV основывается на комбинации методов лучевой диагностики, морфологической верификации и клинического обследования [7].

Идентификация контуров объемного образования является критическим моментом для оценки GTV, поскольку в ряде клинических случаев разграничение опухолевого роста затруднено или невозможно из-за низкой разрешающей способности метода по дифференцировке здоровой и патологической ткани [11].

Для улучшения визуализации границ опухоли используются несколько методических направлений:

- Комбинирование методов лучевой диагностики. Наибольшее распространение получила суперимпозиция позитронной эмиссионной томограммы (ПЭТ) на РКТ-изображение.
- Предобработка диагностического изображения, основанная на изменении относительных плотностных характеристик ткани методом модификации самого исследования. В большинстве случаев для увеличения контрастности используется изменение режима исследования, например, T1- и T2-режимы в МРТ. К этой же

группе относятся исследования с усилением за счет введения контрастных средств (ВКУ).

- Постобработка диагностического изображения широко используется в диагностическом оборудовании в виде программных математических фильтров, изменяющих контрастность ткани за счет шумоподавления и модификации кривой интенсивности изображения. В случае анализа РКТ-изображений предполагается использование «окон» с изменяющимся центром (С) и шириной (W) в зависимости тканевой неоднородности.

На современном этапе предпочтительной технологией для реализации задач планирования лучевой терапии при центральном раке легкого является РКТ с болюсным усилением [5]. Согласно рекомендациям Harris et al. (1993), перед планированием необходимо согласовать установочные параметры радиотерапевтического оборудования в соответствии с единицами Хаунсфилда (HU). Исходно контур объемного образования определяется с помощью «медиастинального» окна (MW, уровень (L) =20 HU и ширина (W) =400 HU). При данных условиях визуализации контуры опухоли, прорастающей в средостение, удовлетворительно выявляются на границе с жировой тканью и контрастированными сосудами. Максимальные размеры опухоли определяются при использовании «легочного» окна (LW, L= -750 HU и W=850 HU), которое позволяет уточнить границы между опухолью и легочной паренхимой, но теряет дифференцировку со средостением. К особым условиям расчета GTV относится ателектаз. Для разграничения образования от ате-

лектаза рекомендуется использовать «печеночное» окно (HW, L=50 HU и W=150 HU).

Использование стандартных окон (MW + LW) при центральном раке легкого с ателектазом позволяет достичь визуализации всего контура образования лишь у 15%, а фрагментарно – у 40% пациентов. Анализ изображения «печеночным» окном улучшает визуализацию опухоли до 30%. Ведущими признаками разграничения новообразования от ателектаза являются выбухание контура опухоли (48%), воздушная бронхограмма (29%) и неоднородность структуры узла (23%). После болюсного ВКУ регистрируется увеличение плотности опухоли ($37,0 \pm 7,7$ vs. $54,7 \pm 13,3$ HU) и ателектаза ($36,9 \pm 6,5$ vs. $74,4 \pm 26,5$ HU), что приводит к улучшению визуализации контуров в 45% случаев. При контрастировании наибольшее значение в оценке контура имеют симптомы обрыва бронхов и сосудов на границе образования и ателектаза, так как плотность паренхимы обеих структур изменяется незначительно [6].

Невысокая эффективность РКТ с условиями пред- и постобработки в оценке GTV заставила радиологов искать другие методические подходы. Одним из ведущих направлений является комплексное исследование пациентов с центральным раком легкого и ателектазом. Для определения контуров опухоли и пораженных лимфатических узлов на фоне ателектаза используется суперимпозиция данных позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с флюородеоксиглюкозой (18F-FDG) на компьютерную томограмму. Свойство ПЭТ четко дифференцирует опухолевое образование от ателектаза в сочетании с высокой пространственной разрешающей способностью РКТ создает хорошие условия для расчета GTV [8]. Несмотря на общепризнанные преимущества данной методики, она имеет ограничение, связанное с доступностью ПЭТ в радиологических отделениях областного уровня.

Альтернативным новым методом в оценке GTV может стать МРТ. Исходно сформировалось мнение, что МРТ является малоинформативным методом в оценке состояния паренхимы легких. Оно обуславливается тремя основными причинами: МРТ легких не является рутинным методом из-за сложности проведения исследования; возможности МРТ в этой области не изучены и поэтому считаются ограниченными; РКТ, как «золотой стандарт» в этой области исследований, нивелирует информационные возможности МРТ.

Недавние исследования показали, что МРТ может использоваться для дифференциальной диагностики ателектаза с целью определения причины его развития [1]. Возможность визуализации объемных образований на фоне ателектаза создает предпосылки для комплексной лучевой диагностики РКТ+МРТ у больных центральным раком легкого. Имеются единичные работы, выполненные без детального анализа возможностей каждого из методов и их сочетания [2, 4].

Целью исследования явилась комплексная оценка морфологических изменений дыхательной системы у больных центральным раком легкого с помощью МРТ и РКТ.

В задачи исследования включены:

- оценка плотностных характеристик опухоли и ателектаза,
- разработка модификации постобработки РКТ-изображения для улучшения контрастности контуров опухолевого образования,
- сравнительная характеристика МРТ и РКТ в диагностике объемных образований на фоне ателектаза (центральный рак легкого).

Методика

Обследовано 26 пациентов с центральным раком легкого в возрасте от 41 до 76 (средний – 63 ± 2) лет. Всем пациентам с центральным раком легкого проводилась бронхоскопия с морфологической верификацией диагноза. МРТ и РКТ назначались для определения основных морфометрических характеристик опухолевого роста: максимальных размеров, структуры и степени инвазии образования; размеров конфигурации и структуры регионарных лимфатических узлов.

РКТ назначалась с целью как первичной диагностики, так и для предлучевой подготовки – центрации. РКТ проводилась без усиления на уровне локализации объемного образования с толщиной среза 10 мм. На поперечных сканах определялись максимальные поперечный и продольный размеры опухоли.

МРТ назначалась с целью сопоставления результатов исследования с данными РКТ. МРТ проводилась в режимах T2/TSE и T2/STIR в поперечном, сагитальном и фронтальном сечении без контрастирования. На поперечных и сагитальных сканах определялись максимальные поперечный, продольный и вертикальный размеры опухоли.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета StatsDirect. Использовались парная статистика (Стьюдента) и линейный регрессионный анализ. Все данные приведены в форме: среднеарифметическое (M) \pm среднеарифметическая ошибка (m).

Результаты исследования

Распределение больных центральным раком легкого по стадии заболевания составило: T1–0%, T2–75%, T3–25%, T4–0%; по регионарному метастазированию: N0–25%, N2–62,5%, N3–12,5%. Отдаленные метастазы отсутствовали у 87,5%. По локализации опухоль выявлялась в главном бронхе у 12,5% пациентов, верхнедолевом бронхе (ВДБ) – 37,5%, нижнедолевом бронхе (НДБ) – 12,5%, ВДБ+НДБ – 37,5%.

Все изображения пациентов с центральным раком легкого разделялись на 3 группы по критериям визуализации объемного образования:

- Опухоль на диагностическом изображении не визуализируется.
- Дифференцировка контуров опухоли по всему периметру затруднительна.
- Контур опухоли визуализируется на всем протяжении.

Стандартный протокол РКТ при центральном раке легкого с ателектазом предусматривает анализ томограмм в трех режимах: «средостенном» (MW, L=20 HU и W=400 HU), «легочном» (LW, L=-750 HU и W=850 HU) и «печеночном» (HW, L=50 HU и W=150 HU).

«Легочное» окно во всех случаях не позволяло визуализировать узловое образование на фоне ателектазированной легочной ткани, и из дальнейшего анализа было исключено.

Низкой дифференцировкой опухолевого узла на фоне ателектаза характеризовалось и «медиастинальное» окно, при котором оценка контуров злокачественного новообразования не представлялась возможной в 70,8% случаев. В 4,2% случаев контуры определялись на всем протяжении у пациентов с преимущественным перибронхиальным ростом и минимальным снижением воздушности легкого.

Удовлетворительные результаты были достигнуты с помощью «печеночного» окна, позволившего улучшить визуализацию всего контура опухоли у 16,7% пациентов. В 45% случаев образование не дифференцировалось.

Достижение наилучшей контрастности контуров опухоли в каждом индивидуальном случае достигалось методом перебора окон с L от -35 до 100 и W от 70 до 300 HU. Наилучшие результаты в визуализации контуров объемного образования на фоне ателектаза были получены с использованием следующих окон: «liver B» (L=25, W=220), «posterior fossa» (L=35, W=150) и «spine» (L=60, W=300). Количество случаев с неопределяемыми контурами образования снизилось до 36,7%, а хорошая визуализация очагового образования по всему периметру составила 20,8% случаев. Средние значения центра и ширины окна в таких случаях составили $40,4 \pm 3,9$ и $212,3 \pm 18,6$ HU соответственно.

Дальнейший анализ визуализации опухолевого роста был направлен на выяснение условий, формирующих контрастность контуров. С целью оценки контрастности опухоли на РКТ-изображении использовалось определение средней плотности в HU объемного образования и участка прилежащего ателектаза. Плотность опухоли (TD) по данным планиметрических измерений колебалась от 30 до 57 ($40,2 \pm 2,2$) HU, ателектаза (AD) – от 15 до 43 ($30,9 \pm 2,4$) HU. В каждом случае производился расчет плотностной разницы (ΔD) образования и ателектаза, имевшей разброс от 2 до 35 ($9,4 \pm 3,6$) HU. Сопоставление критериев визуализации опухолевого узла с ΔD показало достоверные различия между 1-й и 2-й группами ($7,4 \pm 2,3$ vs. $19,4 \pm 5,6$ HU, $p=0,024$). Исходя из достоверного интервала данных различий, можно

предположить что критерием, удовлетворяющим визуализации опухоли на фоне ателектаза на РКТ, является $\Delta D \geq 12$ HU.

Обращает на себя внимание тот факт, что средняя плотность образования (40,2 HU) совпадала со средним значением центра окна (40,4 HU), характеризовавшимся наилучшей контрастностью контуров. Линейный регрессионный анализ показал достоверную выраженную зависимость между средней плотностью узлового образования и центром окна: $L = 1,101786 \times TD - 3,471731$ ($R = 0,812159$; $p = 0,0007$). Достоверная корреляция между шириной используемого окна и плотностными характеристиками опухоли и ателектаза не была выявлена. Умеренная зависимость регистрировалась только с плотностной разницей ΔD : $W = 4,137011 \times \Delta D + 168,549822$ ($R = 0,653828$; $p = 0,0154$).

По данным комплексной лучевой диагностики (РКТ и МРТ) сопоставление морфометрических характеристик объемных образований проведено у 24 пациентов с центральным раком на фоне ателектаза. МРТ органов грудной клетки проводилась в режимах T2W/TSE, T2W/HR/RT, T2W/SPIR/RT и 3D/T1W/40. Контур опухоли на всем протяжении визуализировался в 45,7% исследований. В 4,2% случаев объемное образование с перибронхиальным ростом не дифференцировалось на фоне ателектаза. Разграничение опухоли с ателектазом оценивалось благодаря более низкой интенсивности образования по сравнению с уплотненной легочной паренхимой в режиме T2W/SPIR/RT (63,2%), бронхограмме и выпоту в режимах T2W/TSE и T2W/HR/RT (89,5%). Преобладание демаркационных признаков в режиме TSE связано с максимально контрастной визуализацией жидкостного содержимого в бронхах, перикардиальной и плевральной полостях в виде гиперинтенсивных образований.

Необходимо отметить, что все МРТ-изображения характеризовались артефактами за счет дыхательных и сердечных движений. Наименьшая степень артефактности регистрировалась в сагиттальном сечении, наибольшая – в поперечной плоскости.

Сравнительная характеристика методов (рис. 1) показала лучшую диагностическую чувствительность МРТ как по выявлению объемного образования на фоне ателектаза (55% vs. 95,8%), так и контура опухоли (16,7% vs. 45,8%).

Обсуждение результатов

РКТ является основным методом в лучевой диагностике для оценки рака легкого как в пред-, так и послелучевом периоде. В планировании лучевой терапии отмечаются особые условия, затрудняющие интерпретацию данных исследования: перибронхиальный рост, распад опухоли и ателектаз. В последнем случае изоденсивный характер ателектаза, средостения и опухоли (плотность от 4 до 77 HU, средняя – 35 HU) даже при использовании стандартных окон фильтрации не позволяет четко разграничить эти структуры. Использование жестких диагности-

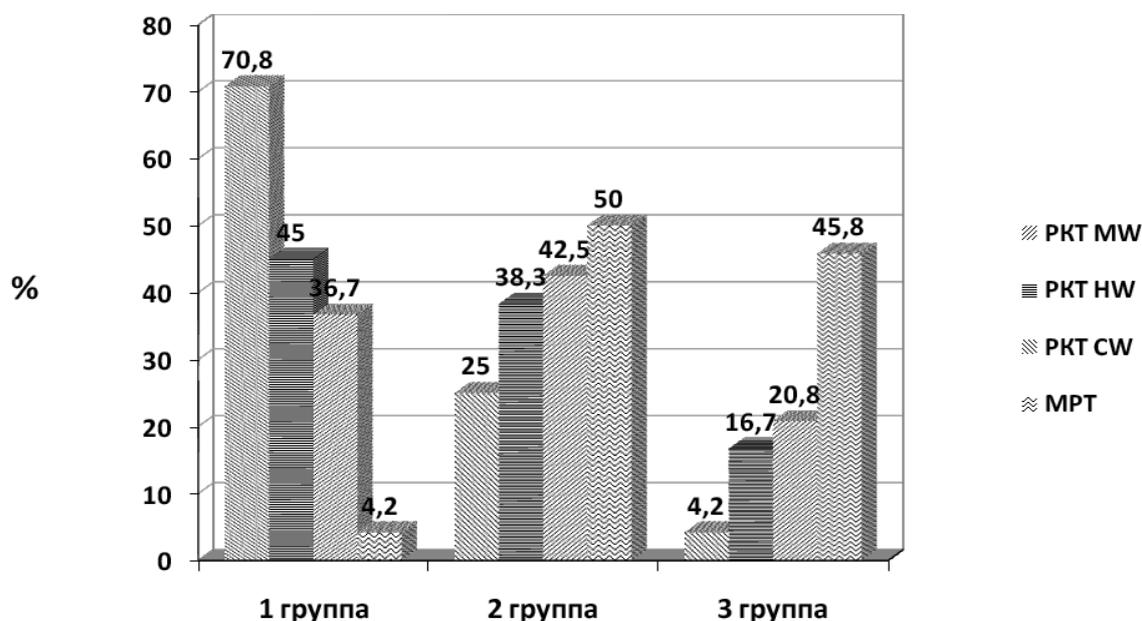


Рис. 1. Качество визуализации объемного образования легкого на фоне ателектаза

Примечание: MW – «медиастинальное» окно, HW – «печеночное» окно, CW – «расчетное» окно.

ческих критериев в виде разграничения контура образования на всем протяжении приводит к низкой чувствительности метода – 27–40%. Точность РКТ для правильного определения стадийности средостенной инвазии также низка и соответствует приводимым в литературе значениям 55% и ниже [10].

Визуализация опухоли зависит как от морфологических характеристик опухоли и окружающих тканей, так и технических условий проведения исследования. Основными условиями удовлетворительной РКТ-диагностики без усиления являются образования с гомогенной структурой, размером более 8 мм и различием по плотности с окружающей тканью 15 HU [10]. Менее информативна компьютерная томография при развитии ателектаза. Только у 20–25% больных удается четко дифференцировать границы опухоли на фоне плотного ателектаза. Денситометрические показатели участков ателектаза варьируют от –10 до 40 HU [3]. В стандартном протоколе РКТ-исследования центрального рака легкого предусматриваются индивидуальные вариации используемого окна с L от 10 до 50 HU и W от 150 до 400 HU [6].

По данным Cancer Care Ontario Recommendations Report (2006) МРТ при раке легкого используется у пациентов с инвазией в грудную стенку и плечевое сплетение. Чувствительность РКТ и МРТ по обзорным источникам равноценна и составляет 56–89% и 50–93% соответственно. Отдельные работы посвящены комплексной диагностике регионарного метастазирования в средостенные лимфатические узлы. По данным Н. Kernstine чувствительность ПЭТ и МРТ в выявлении пораженных лимфоузлов достоверно выше, чем РКТ (70%, 86% и 65% соответственно) [9]. Большинство авторов признают МРТ как дополнительный метод исследования больных с сомнительными результатами

РКТ. Такой подход связан с преимуществами и недостатками МРТ. Главным преимуществом МРТ является естественная контрастность мягких тканей, значительно превосходящая таковую в РКТ. Основные ограничения МРТ для исследования легких: высокая восприимчивость МРТ к артефактам движения (пульсация и дыхание), низкая протонная плотность паренхимы легкого и уменьшение интенсивности сигнала от границы раздела воздуха и мягких тканей. Эти свойства метода и определили роль МРТ в исследовании преимущественно средостения и грудной стенки. Использование в МР-томографах дыхательной синхронизации и стробирования позволили заметно улучшить качество изображения. Это позволило несколько расширить показания к назначению метода, включая и часть легочной патологии.

Выводы

Проведенные исследования и их анализ позволяют сделать следующие выводы:

- удовлетворительная визуализация опухолевого узла на фоне ателектаза возможна при условии различий их по плотности ≥ 12 HU,
- для оптимальной оценки контуров опухоли на РКТ-изображении кроме стандартных окон используется расчетное окно с уровнем $L = 1,101786 \times TD - 3,471731$ и шириной $W = 4,137011 \times \Delta D + 168,549822$,
- использование расчетного окна позволяет улучшить визуализацию контуров с 16,7% до 20,8%,
- чувствительность МРТ по выявлению объемного образования на фоне ателектаза превышает РКТ (55% vs. 95,8%),
- чувствительность МРТ по выявлению контуров объемного образования на фоне ателектаза превышает РКТ в 2,2 раза.

Список литературы

1. Астраханцев Ф. А. Опыт стандартизации достоверной нозологической диагностики объемных поражений легких и средостения // *Вопр. онкологии*. – 1999. – Т.45, № 2. – С. 182–184.
2. Билан Я. М., Ботнарюк В. В., Гаврилашенко И. П., Ефтодий В. В., Иванов С. М. Комплексное обследование больных в ходе и по окончании лучевой терапии рака легкого / *Высокие технологии в онкологии: Материалы 5 Всерос. съезда онкологов Казань, 4–7 окт. 2000 г.*. – Ростов н/Д. 2000. – Т.1. – С. 265–266.
3. Витько Н. К., Буковская Ю. В., Васильев К. Ю., Бодрягина Н. Ф. Рентгенодиагностика рака легкого // *Лечащий врач*. – 2005. – № 4. – С. 18–1.
4. Гопта Е. В., Митрофанов Н. А., Литвинов П. Д. Диагностические возможности компьютерной и магнитно-резонансной томографии в плане подготовки больных раком легкого к лучевой терапии / *Актуальные вопросы медицинской радиологии: Материалы межрегион. конф.* – Челябинск. 1997. – С. 206–207.
5. Кармазановский Г. Г. Спиральная компьютерная томография: болюсное контрастное усиление. – М.: ВИДАР, 2005. – 374 с.
6. Auchinikau U. A., Dovnar O. S., Khoruzhik S. A. Radiation therapy modification in patients with non-small cell lung cancer // *Proceedings of Int. Conf. on Non-Small Cell Lung Cancer, Bialystok, Poland, Oct. 5–7, 2001.* – Bialystok, 2001. – P. 54.
7. Deniaud-Alexandre E., Touboul E., Lerouge D. et al. Impact of computed tomography and 18-deoxyglucose coincidence detection emission tomography image fusion for optimization of conformal radiotherapy in non-small lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2005. – V.63, N5. – P. 1432–1442.
8. Dobbs J. H. Lung cancer: defining the target for radiotherapy // *Cancer Imaging*. – 2004. – V.4. – P. 1–5.
9. Kernstine H., Stanford W., Mullan B. F. et al. PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma // *Ann Thorac Surg*. – 1999. – V.68. – P. 1022–1028.
10. Laurent F., Montaudon M., Corneloup O. CT and MRI of Lung Cancer // *Respiration*. – 2006. – V.73. – P. 133–142.
11. Willner J., Jost A., Baier K., Flentje M. A little to a lot or a lot to a little? An analysis of pneumonitis risk from dose-volume histogram parameters of the lung in patients with lung cancer treated with 3-D conformal radiotherapy. // *Strahlenther. Onkol.* – 2003 – V.179, N.8. – P. 548–556.

УДК 612.392.64-053.2 (470.332)

ПРОБЛЕМА ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА НА ТЕРРИТОРИИ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

И. Л. Алимова¹, Т. М. Романкова², Н. Б. Пашинская¹, Е. Г. Нестеров³

¹Кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОБГУЗ «Перинатальный центр», медико-генетическая консультация, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

³Департамент Смоленской области по здравоохранению, Россия, 214008, Смоленск, пл. Ленина, 1

В Смоленской области по результатам эпидемиологических исследований, выполненных в 1998–1999 гг. в соответствии с критериями ВОЗ (1991), было установлено наличие легкого-среднетяжелого йодного дефицита. Повторные исследования, которые были выполнены в 2009 г. сотрудниками ФГУ «Эндокринологический научный центр» совместно с местными органами здравоохранения, подтвердили сохраняющуюся неблагоприятную ситуацию по йодной профилактике среди населения Смоленской области. Полученные результаты исследования подчеркивают необходимость усиления информационной работы среди населения по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита, а также целях и значении йодной профилактики.

Ключевые слова: йодный дефицит, дети, гипотиреоз, неонатальный скрининг, профилактика

PROBLEM OF IODINE DEFICIENCY IN SMOLENSK REGION: THE PAST AND THE PRESENT

I. L. Alimova¹, T. M. Romankova², N. B. Pashinskaya¹, E. G. Nesterov³

¹Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²DBSMH «the Perinatal Center», mediko-genetic consultation, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

³Health Care Department of Smolensk region, Russia, 214008, Smolensk, Lenin Sq., 1

The results of epidemiological studies, which were carried out in 1998–1999 according to WHO-criteria (1991), demonstrated the presence of mild-moderate iodine deficiency in the Smolensk region. Iterated studies, which were carried out in 2009 by members of FSI “Endocrinological scientific center” in collaboration with local health authorities, have confirmed the persisting unfavourable situation in iodine prevention among the population of Smolensk region. The final results of the study emphasize the necessity of strengthened informational activity among the population, devoted to the popularization of knowledge regarding the problem of iodine deficiency, as well as the purposes and value of iodine prevention.

Keywords: iodine deficiency, children, hypothyroidism, newborn screening, prevention

Актуальность. Смоленская область является одним из регионов России, в котором сложилась неблагоприятная медико-социальная ситуация, связанная с природнообусловленным дефицитом йода в биосфере. Первые работы по изучению йодного дефицита в Смоленской области были проведены в 1956–1959 гг., которые показали, что большая часть территории относится к зоне с легкой зубной эндемией [1]. В 1999 г. администрацией Смоленской области была утверждена целевая программа «Экология и здоровье детей Смоленской области», в ходе реализации которой была проведена гигиеническая оценка факторов окружающей среды, способствующих формированию йододефицитных заболеваний на территории Смоленской области. Изучено содержание природного йода в артезианских водах 25 районов области. Полученные данные свидетельствовали о том, что более 80% населения употребляет воду с пороговым содержанием в ней йода (не более 2,9 мкг/л), только в 5 районах области содержание йода (3,0–9,9 мкг/л) соответствовало умеренно выраженному йодному дефициту [2].

Цель: оценить степень тяжести йодного дефицита и эффективность йодной профилактики в Смоленской области.

Методика

Оценка степени тяжести йодного дефицита в отдельных районах Смоленской области проводилась с использованием международных критериев ВОЗ/ЮНИСЕФ/ИССИД (2001): частота пальпируемого зоба и тиреомегалии по данным УЗИ, медиана экскреции йода с мочой и частота случаев ТТГ > 5 мкЕД/мл в капиллярной крови новорожденных (по результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз) [3]. Исследования проводились в г. Смоленске, Хиславичском, Духовщинском, Руднянском и Шумячском районах, которые были выделены в соответствии с различным уровнем содержания природного йода в артезианских водах, а также с учетом экологических факторов. Всего было обследовано 200 детей (n=40 в каждом районе) в возрасте 8–9 лет в 1998–

1999 г. и 202 школьника (г. Смоленск) 14–16 лет в 2009 г. УЗИ щитовидной железы проводилось на аппарате «Sonoline SL-1», Siemens, линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Содержание гормонов ТТГ и св.Т4 определялось иммунофлюоресцентным анализом с временным разрешением с использованием тест-систем «DELFLIA TSH Ultra и fT4», Wallak. Определение йода в моче проводили церий-арсенидовым методом с предварительным влажным озолением образцов мочи по О. Wawchinek и определением йодурии на проточном спектрофотометре по результатам реакции Saundel-Kolthoff. Оценку результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз проводили по уровню ТТГ (иммунофлюоресцентный метод с использованием наборов «Delfia Neonatal TSH», Wallak) в сухих пятнах капиллярной крови новорожденных на 3–4 сутки жизни. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна – Уитни, для оценки значимости различий частот – критерий χ^2 Пирсона (критерий Фишера) с поправкой Йетсена. Статистически значимыми считались значения критериев $< 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В Смоленской области по результатам эпидемиологических исследований, выполненных в 1998–1999 гг., установлено наличие легкого-среднетяжелого йодного дефицита (табл. 1).

Так, частота встречаемости зоба среди детей 8–9 лет по данным пальпации составила в среднем по области 17,5% (при достаточном йодном обеспечении не должна превышать 5%). Самая высокая частота зоба установлена в г. Смоленске (30%) против 7,5% в Шумячском районе ($\chi^2=5,25$; $p=0,021$). При ультразвуковом исследовании очаговых и структурных изменений щитовидной железы у обследованных детей выявлено не было. Частота тиреоидитов в среднем по области составила 11%. При этом зоб чаще регистрировался в г. Смоленске (15%) и Руднянском районе (17,5%). Наименьшие объемы щитовидной железы и более редкая трансформация в зоб регистрировались у детей в Шумячском районе ($\chi^2=3,47$; $p=0,048$ по сравнению с Руднянским районом), относящемся к территории с радиоактивным загрязнением местности < 1 Ки/км². Различия в частоте зоба по районам (17–2,5%) могут быть обу-

словлены как уровнем потребления йода, так и возможностью влияния других струмогенных факторов природного и антропогенного происхождения.

Одним из основных показателей, характеризующих тяжесть йодного дефицита, является медиана йодурии. В целом по области этот показатель составил 38,6 мкг/л (при достаточном йодном обеспечении должен превышать 100 мкг/л). В обследуемых районах показатели медианы колебались от 28,2 до 52,3 мкг/л ($p=0,037$ между Хиславичским и Шумячским районами), что отражало наличие легкого и среднетяжелого йодного дефицита.

По результатам неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в целом по области повышенная концентрация ТТГ > 5 мкЕД/мл отмечена у 31% новорожденных (территория считается свободной от йодного дефицита, если частота неонатального ТТГ > 5 мкЕД/мл не превышает 3%). Различия по регионам в пределах 21%–56% (Шумячский и Руднянский районы) соответствовали средней и тяжелой степени йодного дефицита.

Таким образом, на основании полученных данных йодный дефицит на территории Смоленской области был расценен как легкий-среднетяжелый, что диктовало необходимость активного проведения йодной профилактики [4].

Повторные исследования, выполненные спустя 10 лет в 2009 г. сотрудниками ФГУ «Эндокринологический научный центр» совместно с местными органами здравоохранения, подтвердили сохраняющуюся неблагоприятную ситуацию по йодной профилактике среди населения Смоленской области. Так среди обследованных 202 школьников 14–16 лет г. Смоленска распространенность зоба по данным УЗИ щитовидной железы (Циммерман, М., 2001) составила 10,5%, медиана йодурии – 61 мкг/л. Йодную недостаточность по данному критерию (концентрация йода в моче менее 100 мкг/л) имели 82,2% подростков. Несмотря на статистически значимую ($p<0,001$) положительную динамику этих показателей по сравнению с исходными данными 1998 г., они не соответствуют критериям адекватного йодного обеспечения. Кроме того, узловой зоб (диаметр узла более 1 см) диагностирован у 3 (1,5%), а очаговые изменения структуры щитовидной железы выявлены у 4 (2%) обследованных [5].

Сравнивая заболеваемость эндемическим (йододефицитным) зобом среди детского населения г. Смоленска за 10-летний период, следует отметить отсутствие положительной динамики. Так, в

Таблица 1. Оценка тяжести йодного дефицита у детей Смоленской области

Критерии тяжести	Смоленск	Хиславичский	Духовщинский	Шумячский	Руднянский
Частота зоба (%) (пальпация)	30	20	12,5	7,5	17,5
Частота зоба (%) (УЗИ, F. Delange, 1997)	15	12,5	7,5	2,5	17,5
Экскреция йода с мочой (медиана, мкг/л)	31,1	28,2	40,0	52,3	41,3
Частота неонатального ТТГ > 5 мкЕД/мл (%)	33	34	36	21	56

Таблица 2. Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз в Смоленской области

ГОДЫ	Число родившихся	Число обследованных		Число новорожденных с ТТГ > 5 мкЕД/мл	
		Абс.	%	Абс.	%
1998	8076	6234	77,2	2240	36
2008	9830	9795	99,6	1865	19

Таблица 3. Частота неонатальной гипертиреотропинемии в районах Смоленской области

РАЙОНЫ	Частота уровня ТТГ > 5 мкЕД/мл (%)	
	1998 г.	2008 г.
г. Смоленск	33	21,5
Дорогобужский	36	12,5
Духовщинский	36	36,4
Руднянский	56	46,9
Хиславичский	34	7,7
Шумячский	21	27,9
В среднем по области	36	19

1998 г. заболеваемость диффузным зобом составила 1283,6 на 100000 детского населения, в 2008 г. – 1208,3:100 000; заболеваемость узловым зобом в 1998 г. составила 63,7 на 100 000 детского населения, в 2008 г. – 119,6:100 000 (увеличилась в 2 раза).

При анализе результатов неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз частота неонатальной гипертиреотропинемии в 2008 г. составила 19% (табл. 2). Несмотря на снижение данного показателя по сравнению с 1998 г. ($p < 0,001$), в целом он свидетельствует о сохранении легкого йодного дефицита в регионе и отсутствии качественной йодной профилактики во время беременности [6].

Анализ данных неонатального скрининга в отдельных районах Смоленской области (табл. 3) отражает тенденцию, отмеченную в целом по области.

Обращает внимание тот факт, что в различных районах области частота неонатальной гипертиреотропинемии значительно отличается (от 7,7% до 46,9%). Наибольший разброс данных получен в районах с небольшим населением и невысокой рождаемостью. Следует подчеркнуть, что ни в одном районе области не достигнут желаемый уровень гипертиреотропинемии (менее 3%).

Таким образом, полученные результаты подтверждают тот факт, что население Смоленской области не проводит йодную профилактику на должном уровне [7].

Результаты анкетирования 120 женщин, проживающих в Смоленской области и имеющих детей в возрасте до 3-х лет, показали, что 40 (33,3%) из них ничего не знали о необходимости постоянного упо-

требления йодированных продуктов и возможности применения лекарственных препаратов с целью профилактики йододефицитных заболеваний. 59 (49,1%) опрошенных использовали в питании йодированную соль, но непостоянно. 15 (12,5%) женщин отметили, что медицинские работники женских консультаций, детских поликлиник рекомендовали им употреблять в питании йодированную соль или йодосодержащие лекарственные препараты для предупреждения отклонений в развитии детей. В остальных случаях женщины не были в полном объеме информированы о целях и значении непрерывного использования йодированной соли или приема йодосодержащих препаратов для состояния здоровья будущего поколения.

Полученные результаты явились основанием для популяризации знаний среди населения и медицинских работников по проблеме йодного дефицита, целях и значении йодной профилактики. В том числе были проведены областные и городские семинары для врачей акушеров-гинекологов и педиатров, выпущены информационные письма и методические пособия по данной проблеме. Как следствие, среди 10240 детей, рожденных в 2010 г., 1085 (10,6%) имели уровень ТТГ > 5 мкЕД/мл. По сравнению с 2008 г. данный показатель снизился в 2 раза ($p < 0,001$).

Выводы

1. Медиана экскреции йода с мочой (61 мкг/л) и частота зоба (10,5%) среди школьников свидетельствуют о сохранении легкой степени йодного дефицита в г. Смоленске.

2. Распространенность неонатальной гипертиреотропинемии (10,5%) и результаты анкетирования свидетельствуют о недостаточном йодном обеспечении беременных женщин.
3. Необходимо усилить информационную работу среди населения по популяризации знаний о проблеме йодного дефицита, а также о целях и значении йодной профилактики.

Список литературы

1. Демко Е. Б. Эндемический зоб в Смоленской области: Дис... канд. мед. наук. – Смоленск, 1960. – 146 с.
2. Костюченкова Е. А., Крутилин В. Е., Авчинников А. В. и др. Гигиеническая оценка йодного дефицита на территории Смоленской области // Вестник Смол. гос. мед. академии. – 2000. – № 3. – С.87–89.
3. Йододефицитные заболевания в России / Г. А. Герасимов, В. В. Фадеев, Н. Ю. Свириденко и др. – М., 2002. – 167 с.
4. Оценка степени тяжести йодного дефицита на территории Смоленской области (информационно-методическое письмо) / Л. В. Козлова, И. Л. Алимova, Н. Б. Пашинская и др. – Смоленск, 2005. – 9 с.
5. Структурное и функциональное состояние щитовидной железы у подростков в регионе с йодной недостаточностью / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Ф. Н. Абдулхабирова и др. // Педиатрия. – 2010. – № 5. – С. 1–4.
6. Профилактика йододефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин (методические рекомендации) / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова, Н. М. Платонова и др. – М., 2009. – 45 с.
7. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз и состояние проблемы йодной профилактики в Смоленской области (информационное письмо) / Т. М. Романкова, Н. В. Лукина, И. Л. Алимova и др. – Смоленск, 2010. – 20 с.

УДК: 616.211-002. 193-056.3 (470.332)

АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЫЛЬЦЕВОГО МОНИТОРИНГА В Г. СМОЛЕНСКЕ В 2009–2010 ГГ.

Е. В. Слабкая, Р. Я. Мешкова, С. А. Аксенова*Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье дано описание современных методов определения концентрации пыльцы в атмосфере и принципы создания календарей пыления в соответствии с международными рекомендациями, указаны наиболее аллергенные для данной местности таксоны. В экспериментальной части проведен сравнительный анализ результатов пыльцевого мониторинга за 2 года, показана зависимость уровня пыления от погодных-климатических условий и его влияние на заболеваемость сезонной аллергией.

Ключевые слова: пыльцевой мониторинг, пыльца, поллиноз

AEROPALYNOLOGICAL CONTROL OF THE ENVIRONMENT AND RESULTS OF POLLEN MONITORING IN SMOLENSK IN 2009–2010

E. V. Slabkaya, R. Y. Meshkova, S. A. Aksyonova*Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskoy str., 28, Smolensk, Russia*

The article provides description of up-to-date methods to detect concentration of pollen the atmosphere and principles to create a calendar of pollination in accordance with international standards. The article also provides the most allergic taxons for the studied area. The experimental part includes results of a comparative analysis of pollen monitoring for 2 years, correlation between the level of pollination and weather and climate conditions and the influence of pollination level on incidence and course of seasonal allergies.

Keywords: pollen monitoring, pollen, polinosis

Циркулирующие в воздухе пыльцевые зерна и споры плесневых грибов являются причиной сезонных аллергических заболеваний, проявляющихся у человека в виде ринита, конъюнктивита, ларингита и других симптомов респираторной аллергии, вплоть до бронхиальной астмы. Определение количества пыльцы в атмосфере имеет важное значение для людей, страдающих аллергией, для здравоохранения и медицинской промышленности, для научных исследований [4]. Ранее показана зависимость уровня заболеваемости поллинозом от интенсивности пыления аллергенных растений. При этом интенсивность пыления оказывает более значимое влияние, чем загрязнение воздуха [5]. Выявлена зависимость уровня специфических IgE к пыльцевым аллергенам у пациентов (на примере амброзии) от интенсивности пыления. Это позволяет оценить ожидаемое количество случаев аллергии в последующие годы, так как сенсибилизация предшествует клиническим проявлениям аллергии [6].

Для осуществления аэропалинологического контроля используют так называемые «ловушки» с последующей идентификацией пыльцы путем микроскопии. Существуют различные типы этих устройств:

Гравиметрические – улавливают частицы из воздуха при их пассивном оседании на горизонтальную поверхность;

Impact-ловушки – улавливают частицы, движущиеся с естественными (ветер) или искусственно созданными потоками воздуха.

Большинство impact-ловушек относится к волюметрическому типу, поток воздуха в них создается принудительно за счет работы воздушной помпы.

Нами используется волюметрический пыльцеуловитель Буркарда, позволяющий регистрировать частицы от 5 до 100 мкм. Скорость всасываемого воздуха составляет 10 л/мин., или 14,4 м³/сут., что соответствует примерно интенсивности дыхания взрослого человека.

Пыльцеуловитель Буркарда снабжен флюгером, ориентирующим всасывающее отверстие в соответствии с направлением ветра. Барабан «ловушки» имеет часовой механизм, который может быть отрегулирован на любой интервал времени в течение 1 недели, поэтому пыльцеуловитель может непрерывно работать без дополнительного контроля любой срок в пределах 1 недели.

Определение концентрации и идентификацию пыльцевых зерен (по размерам, особенностям ее морфологического строения) проводят путем микроскопии окрашенных препаратов на липкой ленте, снятой с барабана «ловушки».

Основной формой представления результатов аэропалинологических исследований являются календари пыления, составляемые как ежегодно, так и на основе многолетних наблюдений. Основные принципы создания календарей пыления были разработаны и приняты на встрече рабочей группы European Aeroallergen Network (EAN) в Перуджи (Италия) в 1988 г. 25 стран

Европы имеют станции мониторинга пыльцы аллергенных растений и спор плесневых грибов [2]. Наибольшее число станций в Германии, Италии и Франции. В России пыльцевой мониторинг осуществляется с 1993 г. Сегодня функционируют ловушки в Москве, Санкт-Петербурге, Смоленске, Нижнем Новгороде, Перми, Барнауле, Астрахани, Иркутске.

Рекомендованное число основных таксонов, входящих в календарь пыления для Европы, – 15: ольха, лещина, береза, ясень, дуб, кипарисовые, сосна (и ель), злаки, щавель, подорожник, крапива, лебеда, полынь, амброзия. Помимо этого в региональные и локальные календари могут быть включены и другие таксоны в соответствии с их встречаемостью и аллергенными свойствами. Для центральных регионов России, наряду с основными, целесообразно регистрировать интенсивность пыления клена, тополя, липы, ивы, вяза.

В средней полосе России выделяют 3 пика пыления растений:

- весенний (апрель – май), когда регистрируется пыление лиственных деревьев (ольха, береза, лещина, ива, вяз, ясень, дуб, клен, тополь);
- весенне-летний (вторая половина мая – середина августа) – пыление злаковых трав (тимopheевка, овсяница, ежа сборная, лисохвост, мятлик, райграс);
- летне-осенний (август – сентябрь) – пыление сорных трав (полынь, лебеда).

Высокая аллергенность характерна для пыльцы березы, одуванчика, полыни, злаковых трав (тимopheевка, овсяница и др.). Средней аллергенностью обладает пыльца лещины (орешника), ольхи, дуба, подорожника, лебеды. Пыльца ивы, вяза, тополя, клена, сосны, щавеля, крапивы является низкоаллергенной [1].

Целью исследования явилось изучение особенностей спектра и динамики пыления аллергенных таксонов в г. Смоленске в 2009–2010 гг., а также влияния интенсивности пыления на заболеваемость поллинозом.

Методика

Пыльцевой мониторинг проводили волюметрическим методом с использованием ловушки Буркарда; заболеваемость сезонной аллергией оценивали по обращаемости в Областной Центр иммуноаллергологии.

В течение всего сезона палинации ежедневно регистрировали концентрацию 16 основных таксонов, перечисленных ранее. Кроме того, в исследуемых препаратах в небольших количествах и в течение короткого интервала времени регистрировалась пыльца одуванчика и липы. В силу своей низкой концентрации эти таксоны не были включены в календарь пыления г. Смоленска. Результаты пыльцевого мониторинга и аллергопрогноз регулярно публиковывали на сайте w.w.w.allergology.ru

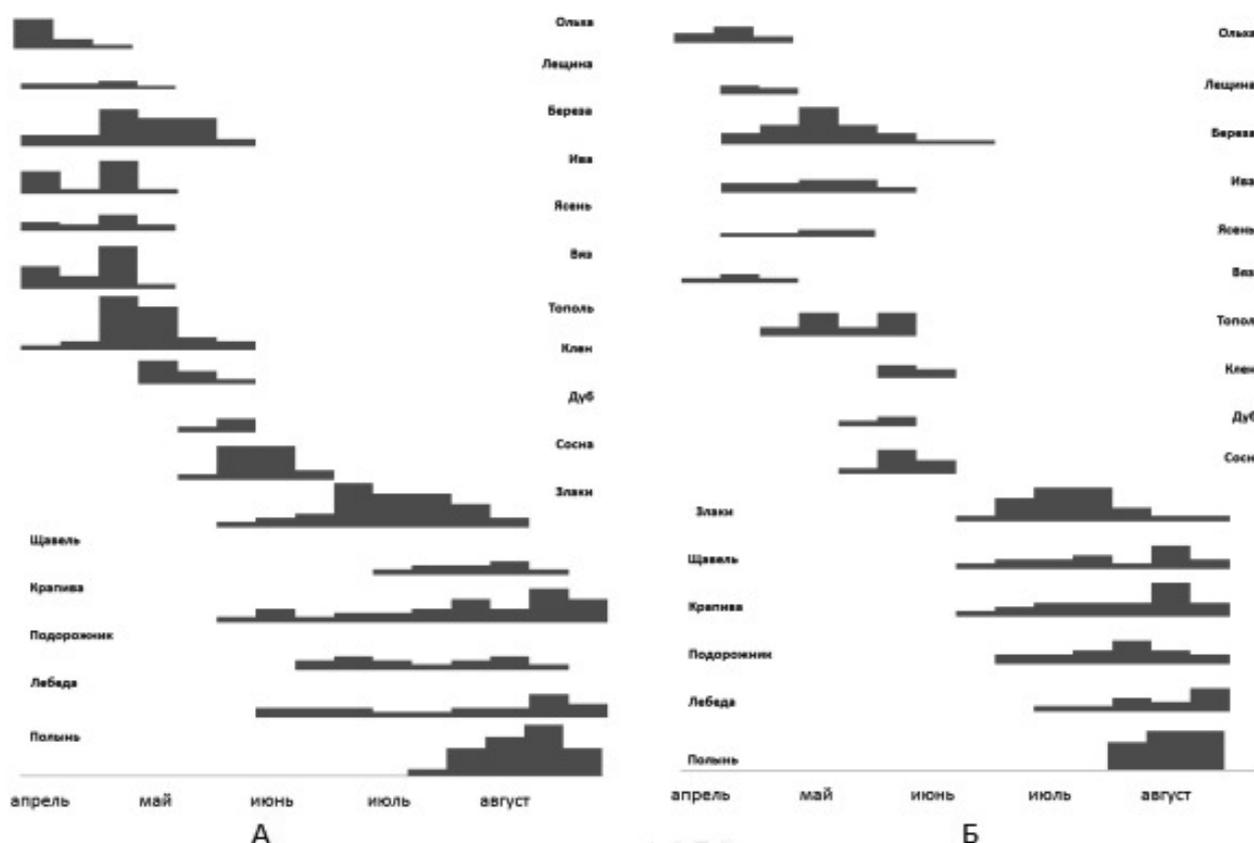


Рис. Календари пыления для г. Смоленска: А – 2009 г., Б – для 2010 г.

Для построения стандартного календаря пыления данные усредняли за декаду месяца и представляли в виде столбчатой диаграммы, выполненной в логарифмическом масштабе. На рисунке представлены календари пыления для г. Смоленска: А – 2009 г., Б – для 2010 г.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ представленных календарей позволяет выделить 3 основных пика пыления и отметить их особенности. Первая волна пыления (апрель – май) характеризуется богатым таксономическим составом и наиболее высокой концентрацией пыльцы в воздухе. В этот период доминирует пыльца ольхи, березы, тополя. Для второй волны пыления (конец мая – июль) характерны более бедный таксономический состав и относительно более низкая концентрация пыльцевых зерен в атмосфере. Обязательными таксонами второго периода являются злаки и сосна. Третья волна пыления (середина – конец лета) характеризуется наибольшим разнообразием спектра пыльцы и относительно невысоким содержанием ее в воздухе. В этот период наряду со злаками доминирует пыльца крапивы и полыни.

По данным литературы увеличение среднегодовой температуры и снижение годового количества осадков сопровождается сокращением периода палинации и снижением интенсивности пыления некоторых таксонов [7].

Сравнительный анализ спектра и уровня палинации 2009 и 2010 года свидетельствует о сохранении трех основных пиков пыления, характерных для данной климатической зоны. Однако в 2010 году в целом отмечено сокращение интенсивности и длительности пыления регистрируемых таксонов. В то же время интенсивность пыления доминирующих для данной местности таксонов (береза,

злаки, полынь) почти не изменилась. Указанные изменения, вероятно, являются следствием аномальных погодных явлений: жаркое, засушливое лето 2010 года оказало неблагоприятное влияние на интенсивность цветения и, следовательно, пыления ветроопыляемых растений.

Ранее установлено, что изменения климата с повышением температуры воздуха увеличивают пыльцевую нагрузку и количество сенсibilизированных пациентов [3]. По данным Областного Центра иммуно-аллергологии, в 2010 году в сравнении с 2009 годом заметно возросло количество обращений за консультативной помощью пациентов с сезонной аллергией – с 1660 до 2054, т.е. на 25%. Несмотря на снижение общей посещаемости, заметно возросло количество обращений с сезонной аллергией (с 1660 до 2054, т.е. на 25%). Еще больше увеличилось количество госпитализаций этих пациентов (с 26 до 44 случаев, т.е. на 69%), следовательно, возросла тяжесть клинических проявлений сезонной аллергии.

Вероятной причиной такого роста вопреки снижению общей интенсивности пыления явилось снижение защитных резервов слизистых дыхательных путей в условиях аномальной погоды, а также информированность медицинских работников и населения о работе пыльцевого мониторинга и, как следствие, улучшение диагностики сезонной аллергии.

Заключение

Влияние погодно-климатических условий на интенсивность пыления неоднозначно. В аномальных погодных условиях пыление в целом угнетается при сохранении в атмосфере концентрации пыльцы наиболее аллергенных таксонов. Это сопровождается повышением заболеваемости поллинозом с развитием более тяжелых клинических форм.

Список литературы

1. Принципы и методы аэропалеонтологических исследований // Н. Р. Мейер–Меликян, Е. Э. Северова, Г. П. Гапочка, С. В. Полева, П. И. Токарев, И. Ю. Бовина. – М.: 1999. – 48 с.
2. Украинцева В. В. Аэроаллергены и аэроаллергенная служба // Аллергология. – 1998. – № 2. – С.27–31.
3. Ariano R., Canonica G. W., Passalacqua G. Possible role of climate changes in variations in pollen seasons and allergic sensitizations during 27 years // *Ann. Allergy Astma. Immunol.* – 2010. – N104 (3). – P. 215–222.
4. Dellavalle C. T., Triche E. W., Bell M. L. Spatial and temporal modeling of daily pollen concentrations // *Int. J. Biometeorol.* – 2011. – N18. – P. 115–120.
5. Zhuahg Y., Sun X. M., Wang X. Y., et al. The influence of ambient air pollutants on hospital outpatient visits for allergic disease and pollinosis // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* – 2010. – N44 (12). – P. 1121–1127.
6. Thibaudon M., Hamberger C., Guilloux L., Massot R. Ragweed pollen in France: origin, diffusion, exposure // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – N42 (6). – P. 209–215.
7. Tormo-Molina R., Gonzalo-Garijo M. A., Silva-Palacios I., Munos-Rodriguez A. F. General trends in airborne pollen production and pollination periods at a Mediterranean site (Badajoz, southwest Spain // *J. Investing Allrgol. Clin. Immunol.* – 2010. – N20 (7). – P. 567–574.

УДК: 615.036.8

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ, УРОВНЕЙ ГЛИКЕМИИ И УРИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Л. В. Васильева, Д. И. Лахин*Воронежская государственная медицинская академия имени Н. Н. Бурденко,
Россия, 394000, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10*

Статья посвящена проблеме повышения эффективности лечения больных с метаболическим синдромом (МС). В обследование включены 65 больных с диагностированным МС. Пациенты основной группы получали сиофор в дозировке 500 мг 2 раза в сутки на протяжении 12 месяцев. В результате применения сиофора удалось достичь достоверного снижения уровня глюкозы и мочевой кислоты, а также было отмечено положительное воздействие препарата на все основные компоненты липидного спектра крови.

Ключевые слова: метаболический синдром, сиофор, метформин, липидный спектр крови, гликемия, урикемия

ESTIMATION OF EFFICIENCY OF METFORMIN CONCERNING INDICATORS OF THE LIPID SPECTRUM OF BLOOD, LEVELS OF GLICEMIA AND URICEMIA IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

L. V. Vasilyva, D. I. Lakhin*Voronezh State Medical Academy named after N. N. Burdenko,
Russia, 394000, Voronezh, Studentcheskaya St. 10*

The article is devoted to the problem of increase efficiency treatment in patients with metabolic syndrome (MS). The study involved 65 patients with diagnosed MS. Patients of the basic group received siofor in a dosage of 500 mg 2 times a day for 12 months. As a result of administration siofor it has been noted that it is possible to reach significant decrease in the level of glucose and uric acid, as well as positive influence of the medicine on all basic components of the lipid spectrum of blood.

Keywords: a metabolic syndrome, siofor, metformin, a lipid spectrum of blood, glicemia, uricemia

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) привлекает пристальное внимание врачей всего мира, что связано с широкой распространенностью данной патологии, увеличивающейся с возрастом [5, 9]. При этом МС является основой развития не только сахарного диабета 2 типа, но и сердечно-сосудистых заболеваний в развитых странах мира [2].

В настоящее время одним из наиболее эффективных препаратов для коррекции МС является метформин. Препарат, относящийся к группе бигуанидов, длительное время применялся для лечения сахарного диабета. Однако накопленные данные позволили расширить его клиническую значимость. На сегодняшний день установлено, что препарат обладает гиполипидемическим и антиатерогенным действием [3, 4, 7], снижает экспрессию рецепторов, вовлеченных в процессы внутриклеточного накопления липидов [7], снижает риск образования тромбов [3, 6]. На фоне терапии метформином уменьшается вазоконстрикция, увеличивается активность натриевого насоса и продукция оксида азота, что сопровождается

снижением содержания внутриклеточного кальция [1, 7, 8].

Цель исследования – оценить клиническую эффективность применения сиофора (метформина) в отношении показателей липидного спектра крови, а также уровней глюкозы и мочевой кислоты у больных с МС.

Методика

В обследование включены 65 больных ревматоидным артритом с МС. Все пациенты находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении МУЗ «Центральная городская клиническая больница города Липецка» в 2006–2009 гг. Обследованные больные были подразделены на две группы. В контрольную группу, состоящую из 31 человека, вошли больные ревматоидным артритом с диагностированным МС – 24 женщины и 7 мужчин в возрасте от 46 до 72 лет, получавшие патогенетическое лечение ревматоидного артрита. В основной группе оказалось 34 пациента ревматоидным артритом с признаками МС – 29 женщин и 5 мужчин в возрасте от 47 до 72 лет,

получавших на фоне патогенетической терапии ревматоидного артрита сиофор.

При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных комитетом экспертов Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP АТРИИ, 2001 г.). МС устанавливался при наличии у пациента трех и более из следующих признаков [10]:

- абдоминальное ожирение (окружность талии > 102 см у мужчин, > 88 см у женщин);
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ХС ЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин, < 1,3 ммоль/л у женщин;
- артериальная гипертензия (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- показатели глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению сиофора: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; повышенная чувствительность к метформину или другим компонен-

там препарата. По мере необходимости пациенты получали нестероидные противовоспалительные препараты, средства базисной терапии, гипотензивную терапию и другие средства симптоматического лечения.

Биохимическими методами определяли уровень глюкозы, показателей липидного спектра: холестерина суммарного, холестерина липопротеидов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой плотности (ХС-ЛПНП), индекса атерогенности, триглицеридов; концентрацию мочевой кислоты.

Сиофор назначался по 500 мг \times 2 р/сут. В контрольной и основной группах отслеживались биохимические показатели на 1–3, 7–10 день стационарного лечения, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и опытной группах определяли по критерию Стьюдента.

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра крови больных с МС контрольной и основной группы за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Общий холестерин, ммоль/л	Контрольная	6,0 \pm 0,15	5,8 \pm 0,14	6,09 \pm 0,15	6,12 \pm 0,14	6,22 \pm 0,16
	Основная	6,2 \pm 0,15	5,7 \pm 0,14	5,60 \pm 0,11	5,40 \pm 0,13	5,24 \pm 0,09
P		нд	нд	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Триглицериды, ммоль/л	Контрольная	2,39 \pm 0,14	2,34 \pm 0,13	2,41 \pm 0,14	2,49 \pm 0,15	2,57 \pm 0,12
	Основная	2,41 \pm 0,12	2,19 \pm 0,15	2,20 \pm 0,12	2,19 \pm 0,10	2,13 \pm 0,07
P		нд	нд	нд	нд	< 0,01
ХС-ЛПВП, ммоль/л	Контрольная	1,02 \pm 0,04	1,05 \pm 0,02	0,97 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03	0,92 \pm 0,02
	Основная	1,04 \pm 0,06	1,12 \pm 0,05	1,18 \pm 0,04	1,21 \pm 0,03	1,23 \pm 0,04
P		нд	нд	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Контрольная	4,00 \pm 0,11	3,79 \pm 0,10	4,11 \pm 0,12	4,23 \pm 0,09	4,28 \pm 0,08
	Основная	4,03 \pm 0,11	3,83 \pm 0,10	3,74 \pm 0,13	3,73 \pm 0,11	3,67 \pm 0,10
P		нд	нд	< 0,05	< 0,001	< 0,001
Индекс атерогенности, ед.	Контрольная	5,01 \pm 0,19	4,8 \pm 0,19	5,2 \pm 0,17	5,4 \pm 0,18	5,7 \pm 0,17
	Основная	5,09 \pm 0,18	4,79 \pm 0,17	4,55 \pm 0,16	4,47 \pm 0,17	4,29 \pm 0,11
P		нд	нд	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Таблица 2. Уровень гликемии и урикемии у пациентов с МС контрольной и основной группы за 12 месяцев

Показатель	Группа	1–3 день	7–10 день	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Глюкоза, ммоль/л	Контрольная	6,01 ± 0,19	6,02 ± 0,22	6,08 ± 0,14	6,11 ± 0,13	6,18 ± 0,15
	Основная	6,49 ± 0,17	4,77 ± 0,14	4,73 ± 0,12	4,71 ± 0,11	4,69 ± 0,10
P		нд	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	Контрольная	324,3 ± 16,4	325,7 ± 16,5	339,4 ± 17,0	358,7 ± 18,4	362,9 ± 18,7
	Основная	328,4 ± 15,5	300,4 ± 8,7	284,5 ± 9,20	278,7 ± 8,40	265,9 ± 8,20
P		нд	нд	< 0,01	< 0,001	< 0,001

Результаты исследования

В контрольной группе уровень общего холестерина на протяжении всего исследования достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к увеличению данного показателя (за 12 месяцев на 3,7%). Уровень триглицеридов достоверно вырос к концу исследования, составив 107,5% от первоначальных значений ($p < 0,05$). В это же время уровень ХС-ЛПВП достоверно уменьшился на 9,8% ($p < 0,05$), а показатели ХС-ЛПНП ($p < 0,05$) и индекса атерогенности ($p < 0,001$) увеличились на 7% и 13,8% соответственно к исходу 12 месяцев (табл. 1).

В основной группе было отмечено достоверное снижение уровня общего холестерина на 7–10 сутки на 8,1% ($p < 0,05$), через 3 месяца на 9,7% ($p < 0,01$), спустя 6 и 12 месяцев на 12,9% и 15,5% соответственно ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов достоверно снизился к концу исследования, составив 88,4% от первоначальных значений ($p < 0,05$). Было выявлено достоверное увеличение показателя ХС-ЛПВП через 6 месяцев на 16,3% ($p < 0,05$) и 12 месяцев на 18,3% ($p < 0,01$). Уровень ХС-ЛПНП достоверно снизился к концу исследования на 8,9% ($p < 0,05$). Показатели индекса атерогенности были также достоверно ниже: через 3 месяца снижение составило 10,6% ($p < 0,05$), через 6 месяцев – 12,2% ($p < 0,05$), через 12 месяцев – 13,7% ($p < 0,001$) (табл. 1).

Достоверные различия в контрольной и основной группах по уровню общего холестерина были получены через 3 месяца ($p < 0,05$), спустя 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов в основной группе оказался достоверно ниже, по отношению к контрольной группе больных к концу исследования ($p < 0,01$). Достоверно выше в основной группе был показатель ХС-ЛПВП спустя 3, 6 и 12 месяцев исследования ($p < 0,001$). Достоверные различия удалось получить по уровню ХС-ЛПНП и индекса атерогенности че-

рез 3 месяца ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), через 6 месяцев и 12 месяцев ($p < 0,001$).

Уровень гликемии в контрольной группе достоверно не менялся, однако отмечалась тенденция к росту данного показателя на протяжении всего исследования до 102,8% к концу исследования. В основной же группе, отмечалось достоверное снижение данного показателя на 7–10 сутки до 73,8% ($p < 0,001$) (табл. 2). В дальнейшем на протяжении всего исследования данный показатель был достоверно ниже первоначальных значений: 72,9% через 3 месяца, 72,6% через 6 месяцев, 72,3% через 12 месяцев ($p < 0,001$), однако фактов гипогликемии зафиксировано не было и значения уровня глюкозы крови были в пределах нормальных показателей. При сравнении данного показателя между пациентами контрольной и основной групп выяснилось, что среди последних уровень гликемии был достоверно ниже, начиная с 7–10 дня и до конца исследования ($p < 0,001$) (табл. 2).

Уровень мочевой кислоты в контрольной группе достоверно не менялся, однако этот показатель постоянно рос и к концу исследования увеличился на 11,9%. В основной группе больных концентрация мочевой кислоты достоверно снизилась через 3 месяца на 13,4% ($p < 0,05$), через 6 месяцев на 15,1% ($p < 0,01$), составив к концу исследования 81% ($p < 0,001$) от первоначальных значений. Достоверные различия по уровню урикемии в двух группах были достигнуты через 3 месяца ($p < 0,01$), 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) (табл. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день применение метформина (сиофора) для коррекции метаболических нарушений выходит на первый план. Эффективность данного препарата широко изучена при сахарном диабете. Устраняя инсулинорезистентность, он обладает рядом кардиоваскулярных и метаболических эффек-

тов, оказывая положительное влияние на различные компоненты метаболического синдрома [3, 4, 5].

В данном исследовании на фоне терапии сиофором в дозировке 500 мг × 2 р/сут в течение 12 месяцев побочных нежелательных реакций у пациентов основной группы получено не было. Уровень гликемии у них достоверно снизился уже на 7–10 сутки, но до конца исследования оставался в пределах нормальных значений. При этом было отмечено достоверное снижение концентрации

мочевой кислоты, а также положительное воздействие препарата на все основные показатели липидного спектра крови.

Вывод

Таким образом, полученные факты подтверждают клиническую безопасность и эффективность применения сиофора (метформина), что позволяет рекомендовать включение данного препарата в комплексное лечение больных с МС.

Список литературы

1. Грунина Е. А., Гальперин Е. В., Юдович Е. А. Функция эндотелия при ревматоидном артрите и ишемической болезни сердца // Ревматология. – 2005, апрель. – С. 12–13.
2. Дедов И. И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000. – 106 с.
3. Bailey C. J., Turner R. C. Metformin // N. Engl. J. Med. – 1996. – V.334, N9. – P. 574–579.
4. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // Angiology. – 2004. – V.55, N6. – P. 589–612.
5. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // Diabetes. – 1992. – V.41. – P. 715–722.
6. Kirpichnicov D., McFarlane S. I., Sowers J. R. Metformin: an update // Ann. Intern. Med. – 2002. – V.137, № 1. – P. 25–33.
7. Mamputu J. C., Wiernsperger N. F., Renier G. A. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence // Diabetes Metab. – 2003. – V.29, N4, Pt 2. – P. 71–76.
8. Ren J., Domingues L. J., Sowers J. R. et al. Metformin but not gluburide prevents high glucose-induced abnormalities in relaxation and intracellular Ca²⁺ transients in adult rat ventricular myocytes // Diabetes. – 1999. – V.48, N10. – P. 2059–2065.
9. Tam C. S., Heersche J. M., Murray T. M. Parathyroid hormone stimulated the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effect of intermittent and continuous administration // Endocrinology. – 1982. – V.110. – P. 505–512.
10. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) NIH Publication. – 2005. – V.5, N1. – P. 3670.

СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ПИЩЕВОДА

В. С. Забросаев, В. Н. Соколов, В. Л. Минченков, В. В. Писанка

Кафедра общей хирургии с курсом ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Спонтанный разрыв пищевода (СРП) до сих пор остается сложным в диагностике и опасным для жизни пациентов заболеванием. Отсутствие значительного опыта у большинства хирургов приводит к диагностическим ошибкам и затягиванию сроков операции. Летальность при этой патологии достигает 85%. В представленной работе проводится ретроспективный анализ шести случаев СРП у пациентов, находившихся на лечении в отделении торакальной хирургии Смоленской областной клинической больницы (СОКБ) с 1999 по 2009 г.

Ключевые слова: *пищевод, спонтанный разрыв, диагностика, лечение*

SPONTANEOUS ESOPHAGEAL RUPTURE

V. S. Zabrosaev, V. N. Sokolov, V. L. Minchenkov, V. V. Pisanka

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

Spontaneous esophageal rupture (SER) is a disorder complicated for diagnosis and dangerous for patient's life. Lack of a considerable experience leads to diagnostic pitfalls and delayed surgical intervention. Mortality rate in patients comes up to 85%. In this study a retrospective analysis of six cases of SER in patients undergone a course of medical treatment in the Department of Thoracic Surgery of Smolensk Regional Clinical Hospital (SRCH) in the period of 1999–2009 has been presented.

Keywords: *esophagus, spontaneous rupture, diagnostics, treatment*

По данным разных авторов спонтанные и гидравлические разрывы пищевода встречаются от 0,25% всех больных отделений торакальной хирургии [11] до 6,2% среди больных с повреждениями пищевода [8]. Спонтанный разрыв пищевода наблюдается чаще у мужчин (85–90%) в возрасте 50–60 лет, когда резистентность этого органа снижена [1, 2, 4, 5, 6]. Запоздалая диагностика приводит к росту летальности, которая составляет 25% в первые 12 часов, 50–70% в первые 24 часа и 65–85% после первых суток [2, 8, 10, 19]. Причинами гибели больных является гнойно-инфекционные осложнения: медиастенит, эмпиема плевры, сепсис, аррозивное кровотечение.

Наиболее частой причиной СРП по мнению большинства авторов является резкое повышение внутрипищеводного давления, возникающее при интенсивной или сдерживаемой рвоте после обильного приема пищи, жидкости и/или употребления алкоголя [2, 5, 8, 11, 13, 15]. Причем, стенки пищевода могут быть не только патологически измененными, но и нормальными. Чаще всего спонтанные трансмуральные повреждения пищевода локализируются в наддиафрагмальном отделе, однако некоторые авторы сообщают о разрывах шейного, среднегрудного и абдоминального отделов с переходом на желудок [1, 6, 13, 19].

В 95% случаев происходит разрыв в нижнегрудном отделе задне-левой стенки пищевода, однако, в 5% случаев наблюдаются повреждения правой боковой стенки, а также двухсторонние и двойные [1, 3]; протяженность разрывов от 2 до 7 см, иногда они сопровождаются кровотечением.

Хотя классическая клиническая картина синдрома Берхаве представлена триадой Маклера: рвота, сильная боль в груди, шейно-грудная подкожная эмфизема, врачам приходится дифференцировать эту патологию с инфарктом миокарда, перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки, деструктивной пневмонией и эмпиемой плевры. Только тщательный анализ анамнестических данных позволяет своевременно заподозрить спонтанный разрыв и избрать правильную тактику в диагностике и хирургическом лечении.

Основным методом диагностики спонтанного разрыва пищевода является рентгенконтрастное исследование, которое четко определяет дистальный уровень разрыва и затекание контраста в средостение, в то время как верхний край его остается неизвестным. В связи с этим большинство авторов [6, 7, 9, 11, 14, 20] считают целесообразным данное исследование дополнять диагностической эзофагоскопией, если состояние больного позволяет их выполнить. Угроза дополнительной травмы пищевода при проведении видео-фиброэндоскопа и инсuffляции воздуха существует, но при осторожном проведении этой процедуры, может быть сведена до минимума. Тактика хирургического лечения данной патологии строго индивидуальна.

Цель исследования – улучшить диагностику СРП, представляющую большие сложности и трудности ввиду редкости данной патологии, разнообразия клинической картины и недостаточной осведомленности не только врачей общей практики, но и врачей-хирургов.

Методика

В данном сообщении мы провели ретроспективный анализ результатов лечения 6 больных с синдромом Берхаве, лечившихся с 1999 по 2009 г. в отделении торакальной хирургии СОКБ. Среди больных было пять мужчин и одна женщина; все они поступили из районов области; возраст мужчин от 31 до 57 лет, женщины – 69 лет. Разрывы пищевода локализовались только в нижней трети. Ни у кого из пострадавших не было указаний в анамнезе на патологию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Четверо из мужчин отмечали прием значительного количества алкоголя.

При анализе сроков госпитализации были получены следующие данные: только двое пациентов поступили в областную больницу в течение суток с момента заболевания (через 13 и 17 часов), двое – спустя 5 суток, один больной через 7 и еще один через 15 суток.

Диагнозы при поступлении в районные больницы следующие: гидропневмоторакс у 3-х больных, острый панкреатит – у 1-го, прободная язва луковицы двенадцатиперстной кишки – у 1-го и деструктивная пневмония – у 1-го.

Все пациенты отмечали острое начало заболевания, возникшее после интенсивной рвоты. Состояние при поступлении тяжелое. На обзорных рентгенограммах грудной клетки у 5-и пациентов наблюдалась картина левостороннего гидропневмоторакса, у 1-го – правостороннего. Четверо из больных с поздними сроками поступления продолжали принимать пищу естественным путем. Все пациенты были доставлены в отделение торакальной хирургии с основным диагнозом: деструктивная пневмония, гидропневмоторакс. В момент поступления всем 6-и пациентам было выполнено дренирование плевральных полостей, назначена антибактериальная и дезинтоксикационная терапия.

Результаты лечения

У двух больных, поступивших через 13 и 17 ч. с момента заболевания, было заподозрено повреждение пищевода и выполнено его контрастирование водорастворимым контрастом (Омнипак 300). У обоих пациентов отмечен затек контрастного вещества в средостение и у одного дополнительно в левую плевральную полость. Локализация разрывов – нижняя треть пищевода. Необходимость в эзофагоскопии, по мнению дежурных хирургов, не возникла. Оба больных были оперированы. Одному из них произведена верхнесрединная лапаротомия с диафрагмотомией. Обнаружен разрыв наддиафрагмального отдела пищевода длиной около 5 см с явлениями медиастенита. Произведено прецизионное ушивание пищевода на зонде однорядными швами с перетонизацией пряжкой сальника, дренирование средостения, выполнена гастростомия по Серебренникову.

Второй больной оперирован спустя 20 ч. после начала заболевания. При левосторонней торакотомии

найден дефект пищевода по левой стенке, над диафрагмой длиной 2,5 см. Имелся некроз клетчатки средостения, мутный выпот в плевральной полости. Выполнено ушивание разрыва прецизионными атравматическими швами, их плевризация, дренирование средостения и плевральной полости, энтеростомия по Майдлю (в анамнезе у больного было ушивание прободной язвы желудка).

У обоих больных в раннем послеоперационном периоде наступила несостоятельность швов пищевода, прогрессировали медиастенит, эндотоксикоз, и при явлениях полиорганной недостаточности оба пациента погибли.

У четырех больных, поступивших на 5-е сутки и позже, имелась эмпиема плевры, маскирующая причину ее возникновения. Отмечалась легочная недостаточность и выраженная интоксикация, сопровождающаяся одышкой, общей слабостью, гипертермией, высоким лейкоцитозом и СОЭ, ухудшением печеночных и почечных проб в биохимических анализах крови. В этой группе больных разрыв пищевода был выявлен не сразу. У двоих – через сутки с момента поступления, у одного – через трое суток и еще у одного на 5 сутки при рентгенографии с водорастворимым контрастом (Омнипак 300) и фиброэзофагоскопии (эндоскоп GIF-XQ30; Olympus Optical LTD, Tokyo, Japan).

Всем пациентам произведена видеоторакоскопия с санацией и дренированием плевральной полости. Трём мужчинам выполнена энтеростомия по Майдлю, женщине – гастростомия по Серебренникову.

Из числа этих пациентов умер один больной, 57 лет, страдающий алкогольной болезнью и хроническим панкреатитом.

Следующее клиническое наблюдение с нашей точки зрения демонстрирует трудности своевременной диагностики и лечения пациентов со спонтанным разрывом пищевода.

Больной Е., 44 года, поступил в отделение торакальной хирургии СОКБ 13 декабря 2006 года с жалобами на сильную боль в правой половине грудной клетки, высокую температуру, одышку, озноб. Заболел остро 6 декабря, когда после приема большого количества алкоголя и пищи возникла неукротимая рвота и через некоторое время появилась интенсивная боль в эпигастрии, правом подреберье, за грудиной. С диагнозом: «прободная язва двенадцатиперстной кишки» пациент оперирован в районной больнице. При лапаротомии патологии в брюшной полости не выявлено. На следующие сутки при рентгеноскопии грудной клетки обнаружен правосторонний плеврит. Пункционно удалено около 300 мл мутной жидкости. Выставлен диагноз деструктивной пневмонии правого легкого, эмпиемы плевры. Ежедневно пункционно удалялось от 200 до 300 мл мутной жидкости. Несмотря на интенсивную антибактериальную и дезинтоксикационную терапию самочувствие больного не улучшалось. После консультации торакального

хирурга на 7-е сутки от начала заболевания больной переведен в областную больницу.

При поступлении в отделение торакальной хирургии состояние пациента тяжелое: кожные покровы бледные, сухие, одышка в покое (30 дыхательных движений в минуту), температура тела 37,8°C. Перкуторно над легкими – укорочение легочного звука справа, ослабленное дыхание, влажные разнокалиберные хрипы. Рентгеноскопически определяется правосторонний фрагментированный гидронефротакс до уровня IV ребра. Произведено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. Одновременно выделилось до 200 мл мутной серозной жидкости с хлопьями. У больного заподозрен разрыв пищевода. Выполнено рентгеноконтрастное исследование пищевода, при котором определялись затек водорастворимого контрастного вещества (Омнипак 300) в правую плевральную полость на уровне 9-го (диафрагмального) сегмента пищевода. Эндюлюминальным исследованием пищевода, эндоскопом GIF-XP20; Olympus Optical LTD, Токуо, Япон, с минимальной инсуффляцией воздуха, подтверждено наличие разрыва пищевода в вышеуказанном сегменте длиной около 2,5 см. Учитывая повреждение, пациенту произведены видеоторакопическая санация полости эмпиемы и энтеростомия по Майдлю. В послеоперационном периоде проводилась интенсивная медикаментозная терапия, парэнтеральное и энтеральное питание, осуществилась санация полости эмпиемы. С целью улучшения дренажной и вентиляционной функции бронхиального дерева, для уменьшения развития бронхолегочных осложнений и купирования двухстороннего гиперсекреторного гнойного бронхита I–II степени активности регулярно (через 2 суток) проводились санационные фибробронхоскопии с ежедневной небулизацией растворов 0,9% NaCl и 0,5% диоксида.

На 21 сутки от начала заболевания у больного наметилась положительная динамика: нормализовалась температура, резко уменьшилось отделяемое из плевральной полости, улучшились показатели

клинических и биохимических анализов. На 30 сутки прекратилось законтурное поступление контрастного вещества. Удален дренаж из плевральной полости. На 38 сутки больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение. Через 2 месяца при повторной госпитализации энтеростома закрыта. При контрольной фиброэзофагоскопии определялась окклюзия свищевого хода пищевода грануляционной тканью.

Обсуждение результатов

Таким образом, несмотря на ранние сроки поступления (в течение 24 ч) двое из экстренно оперированных больных, которым было произведено ушивание разрыва пищевода, погибли от гнойно-септических осложнений. Причиной их развития стала несостоятельность швов пищевода на фоне уже развившегося медиастенита, эмпиемы плевры, выраженного эндотоксикоза и полиорганной недостаточности. Из четырех больных, поступивших в более поздние сроки, умер один с тяжелой сопутствующей патологией. Всем им были произведены щадящие торакоскопические вмешательства.

Выводы

1. У всех пациентов с острым развитием пневмоторакса необходимо тщательно собирать анамнез, отмечая эпизоды многократной неукротимой рвоты. В стандарты обследования таких больных необходимо ввести рентгеноконтрастное и эндоскопическое исследование пищевода (с минимальной инсуффляцией воздуха) как уточняющий метод топической диагностики.
2. У больных с разрывами пищевода, поступивших позже 12 часов с момента заболевания и наличии гнойно-воспалительных изменений в средостении, отказаться от ушивания участка повреждения.
3. Данным пациентам показаны малотравматические видеоторакоскопические операции и операции на выключение пищевода.

Список литературы

1. Авилова О. М., Гетьман В. Г. Диагностика и лечение спонтанных разрывов пищевода // Вестн. Хирургии. – 1986. – № 3. – с. 56–60.
2. Белоконов В. И., Замятин В. В., Измайлов Е. П. Диагностика и лечение повреждений пищевода. – Самара: Перспектива, 1999. – 234 с.
3. Комаров Б. Д., Каншин Н. Н., Абакумов М. М. Повреждения пищевода. – М.: Медицина, 1981. – 175 с.
4. Крайчев С. Д. К диагностике спонтанного разрыва и перфорации пищевода // Грудная хирургия. – 1973. – № 2. – с. 79–82.
5. Кутявин Л. И., Шулятьев В. И. Спонтанный разрыв пищевода // Советская медицина. – 1990. № 4. – С. 120–121.
6. Мирошников Б. И., Лабазанов М. М., Ананьев Г. А., Смирнова Н. А. Спонтанный разрыв пищевода // Вестн. хирургии. – 1998. – № 2. – С. 74–76.
7. Оскретков В. И., Гурьенов А. А., Федоров В. В. Видеотрахеотрансхиатальное дренирование заднего средостения при перфорации средне- и нижнегрудного отделов пищевода // Эндоскопич. хирургия. – 2006. – № 5. – С. 4–7.
8. Погодина А. Н., Абакумов М. М. Механические проникающие повреждения пищевода // Хирургия. – 1998. – № 10. – С 20–24.
9. Саенко А. Ф., Пягай М. И., Сойттонен А. В., Нагорная О. А., Иншаков Л. Н. Успешное лечение спонтанного разрыва пищевода, осложнившегося пиопневмотораксом и эмпиемой плевры // Вестн. хирургии. – 2001. – № 4. – С. 98–99.

10. Сапожникова М. А., Абакумов М. М., Погодина А. Н. Спонтанный разрыв пищевода. *Арх.пат* 1986: 48, № 2, С. 51–57.
11. Тимербулатов В. М., Нартайлаков М. А., Авзалетдинов А. М., Тимербулатов Ш. В. Спонтанный разрыв пищевода // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2009. – № 2. – С. 34–37.
12. Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. Хирургия пищевода. – М.: Медицина, 2000. – 302.
13. Brauer R. Po, Libermann-Meffert D., Stein H.J et al. Boerhaave's syndrome: awalisis of the literature and report of 18 new cases // *Dis Esophagur*. – 1997. – V.10, N1. – P. 64–68.
14. Hafer G., Haunhorst W. H., Stallkamp B. Atraumatic rupture of the esophagus (Boerhaave syndrome) // *Zentralbb. Chir*. – 1990. – V.115, N12. – P 729–735.
15. Grigorovici A., Burcoveanu C., Padureanu S. et al. Spontaneous esophageal rupture in the patients // *Chirurgia (Bucur)*. – 2005. – V.100, N1 – P. 57–62.
16. Koffel C., Dangelse G. et al. Spontaneous rapture of the oesophagus. Two cases recently seen in an intensive care unit // *Press. Med*. – 2004. – V.28, N33 (4). – P. 250–252.
17. Kollmar O., Lindeman W., Richter S. et al. Boerhaave's syndrome: primary repair vs. esophageal resection – case reports and meta-analysis of the literature // *J. Gastrointest. Surg*. – 2003. – V.7, N6. – P. 726–734.
18. Kotsis L., Kostic S., Zubovits K. Multimodality treatment of esophageal disruptions // *Chest*. – 1997. – V.5, N112 (5). – P. 1304–1309.
19. Wright C. D., Grillo H.C, Hildenberg A. D. Reinforced primary repair of thoracic esophageal perforation // *Ann. Thorac. Surg*. – 1995. – V.60, N2 – P. 245–249.

УДК 616.314-002.4-039.71

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ И УЧАЩИХСЯ СРЕДНИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ГОРОДА СМОЛЕНСКА

О. А. Анцупова, И. С. Гончарова, Е. М. Гончарова,
П. Ю. Русакова, Л. В. Снегирева, Н. А. Голева, Т. Е. Щербакова
Кафедра терапевтической стоматологии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Эпидемиологические исследования являются основой для оценки стоматологического статуса населения и определения его потребности в профилактической и лечебной помощи. Целью работы явилось определение уровня распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний у учащихся средних и студентов высших учебных заведений Смоленска.

Ключевые слова: распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний, студенты

DENTAL STATUS IN STUDENTS OF SMOLENSK HIGHER AND SECONDARY SCHOOLS

O. A. Antsupova, I. S. Goncharova, E. M. Goncharova,
P. U. Rusakova, L. V. Snegireva, N. A. Goleva, T. E. Scherbakova
Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

Epidemiological researches are the basis for evaluation of dental status of the population and determination of its needs for the preventive and medical care. The aim of research was to evaluate the prevalence of major dental diseases and their intensity in the Smolensk students.

Keywords: prevalence, intensity, dental diseases, students

В условиях социально-экономических преобразований в России, приведших к снижению качества и образа жизни значительной части населения, произошло резкое ухудшение многих показателей стоматологического здоровья различных групп населения, в первую очередь, подростков и молодежи [5].

Эпидемиологические исследования в стоматологии являются основой для оценки существующего статуса населения и определения его потребности в профилактической и лечебной помощи [3, 4, 6]. В отечественной литературе имеются отдельные сообщения [1, 2, 7, 8, 10, 11], посвященные результатам эпидемиологических исследований.

Сложилось четкое мнение [9], что медицинская помощь должна основываться на результатах самых строгих клинико-эпидемиологических исследований и оцениваться по их результатам с учетом финансовых затрат, которые общество и отдельные индивидуумы могут себе позволить.

В этой связи использование опыта ВОЗ и наработанных этой организацией документов позволяет получить важную информацию и решить ряд задач [6].

Цель исследования – определение распространенности и интенсивности основных стоматологических заболеваний у обучающейся молодежи города Смоленска для совершенствования системы оказания ей лечебно-профилактической помощи.

Методика

Согласно рекомендациям ВОЗ [цитируется по Леонтьеву В. К., Пахомову Г. Н., 2006], специально подготовленными и проинструктированными врачами-стоматологами методом описательной эпидемиологии оценивалось состояние слизистой оболочки рта, твердых тканей зубов (кариес, гипоплазия, флюороз, клиновидные дефекты), тканей пародонта (индекс CPI), наличие зубочелюстных аномалий. Полученные в ходе обследования данные фиксировали в «Карте для оценки стоматологического статуса» [6]. Кроме клинического исследования применено анкетирование, отражающее социологические характеристики исследуемых групп.

Обследовались студенты 4-х вузов (медицинской академии, государственного университета, энергетического института, сельскохозяйственной академии) и 5-ти колледжей (промышленно-экономического, автотранспортного, политехнического, строительного и колледжа телекоммуникаций) г. Смоленска. Всего обследовано 206 человек в возрасте от 16 до 25 лет (мужчин – 32,5%, женщин – 67,5%); городских жителей было 72,3%, сельских – 27,7%.

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность кариеса зубов у студентов вузов и колледжей составила 98,5%; индекс КПУ – 7,1. Распространенность признаков поражения пародонта составила 38,4%. Более высокий (33) процент кровоточивости десен у учащихся

средних учебных заведений по сравнению с таковым показателем, характеризующим начальные признаки поражения пародонта, у студентов вузов (21) можно объяснить возрастными особенностями этого контингента обследованных (пубертатный период) и социальным статусом, худшей гигиеной полости рта.

Состояние твердых тканей зубов студентов вузов и учащихся средних учебных заведений отражено в таблице 1.

Сравнительный анализ поражения твердых тканей зубов учащихся наиболее крупных средних учебных заведений города Смоленска отражен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в структуре индекса интенсивности кариеса (КПУ) преобладает компонент «П», хотя и количество нелеченных кариозно-пораженных зубов тоже значительно. Причем эта цифра выше у студентов тех учебных заведений, где преобладают лица мужского пола (политехнический и автотранспортный колледжи). У студентов вузов индекс КПУ возрастает: медицинская академия – 5,6; сельскохозяйственная академия – 7,0; энергoinститут – 8,4.

Анализ анкетирования обучающихся показал, что 108 человек (52%) обращается к стоматологу один раз в год; 51 человек (24,8%) – более двух раз в год; реже, чем один раз в год, – 23 человека (11,2%). На вопрос «Как часто Вы посещаете стоматолога?» 22 респондента (10,7%) ответили «не помню». Не посещали стоматолога ни разу 2 человека. С целью лечения зубов 64% исследуемых обращаются в стоматологический кабинет учебного заведения, в котором они обучаются, а также в муниципальные лечебные учреждения (48,5%); 17% респондентов предпочитают обращаться в частные кабинеты и 8,7% – в платные кабинеты муниципальных лечебных учреждений.

На вопрос о доступности для себя стоматологической помощи положительно ответили только 86,9% опрошенных; 11,65% считают таковую недопустимой; 1,45% выбрали ответ «другое».

На вопрос «Курите ли Вы?» положительно ответили 58,3% обучающихся; не курят – 41,7%. При выявлении навыков по уходу за полостью рта выяснилось, что два раза в сутки чистят зубы 65%, один раз – 32,5%; очень редко чистят – 1,9%. И лишь один обучающийся не чистит зубы никогда.

Из средств гигиены полости рта 99,5% респондентов используют зубную щетку и зубную пасту; 25,8% пользуются зубочистками; 14,6% – зубными нитями; 8,3% применяют зубной порошок. Причем, доступным для себя считают регулярное приобретение необходимых средств ухода за полостью рта 96,1% опрошенных; 3,9% – не имеют возможности делать это регулярно.

На «удовлетворительно» оценили качество стоматологического оборудования в стоматологических кабинетах учебных заведений только 68% опрошенных; остальные (32%) оценили его отрицательно. Качеством лечения в целом остались довольны 78,1% опрошенных, не всегда удовлетворяющим – 20,3%, негативно оценили его 1,6% респондентов.

Выводы

Основными заболеваниями, представляющими проблему для обучающихся в вузах и средних учебных заведений г. Смоленска, являются кариес зубов и болезни пародонта, интенсивность и распространенность которых остается очень высокой, что определяет и высокую потребность в стоматологической помощи этого контингента.

Установленные сведения необходимо учитывать при планировании и проведении профилактических

Таблица 1. Состояние твердых тканей зубов студентов вузов и учащихся средних учебных заведений г. Смоленска

УЧЕБНЫЕ ЗАВЕДЕНИЯ	Осмотрено лиц	Распространенность кариеса (%)	КПУ
Средние	136	99,2	6,5
Высшие	70	97,1	7,7

Таблица 2. Поражение твердых тканей зубов учащихся средних учебных заведений г. Смоленска

УЧЕБНЫЕ ЗАВЕДЕНИЯ	Распространенность кариеса	КПУ (ед.)	К (%)	П (%)	У (%)
Промышленно-экономический колледж	95%	5,3	34	61	5
Колледж телекоммуникаций	100%	5,8	30,1	69,2	0,7
Политехнический колледж	94,4%	6,6	43	51	6
Автотранспортный колледж	100%	5,7	36	62	2

и лечебных мероприятий стоматологами и руководителями региональных и муниципальных отделов здравоохранения.

Необходимо восстановление системы диспансеризации учащейся молодежи; обеспечение финансирования профилактических мероприятий в рам-

ках фонда обязательного медицинского страхования; интегрирование современной модели функционирования стоматологических кабинетов учебных заведений в систему здравоохранения при тесном взаимодействии систем образования и здравоохранения на федеральном и региональном уровнях.

Список литературы

1. Васильцова С. В. Стоматологическая заболеваемость и эффективность лечебно-профилактической помощи населению города Барнаула: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 24 с.
2. Голева Н. А. Стоматологическая заболеваемость иностранных учащихся медакадемии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2009. – № 2. – С. 15–16.
3. Данилов Е. О., Григорьев В. А. Характеристика стоматологической заболеваемости населения Ленинградской области по данным эпидемиологического обследования // Пародонтология. – 1998. – № 4 (10). – С. 9–12.
4. Иорданишвили А. К., Щербо А. П., Пирожинский В. В. и др. Структура и характеристика заболеваний органов и тканей полости рта у жителей Ленинградской области // Институт стоматологии. – 2007. – № 1. – С. 8–9.
5. Каплан З. М. Медико-социальные основы формирования стоматологического здоровья молодежи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.
6. Леонтьев В. К., Пахомов Г. Н. Профилактика стоматологических заболеваний. – М., 2006. – 416 с.
7. Рыбаков А. И., Базиян Г. В. Эпидемиология стоматологических заболеваний. – М., 1973. – 318 с.
8. Старовойтов В. И. Меры повышения эффективности стоматологической помощи населению Смоленской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук в виде научного доклада. – Смоленск, 1995. – 53 с.
9. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
10. Хромцова И. В. Эпидемиология заболеваний полости рта у взрослого городского населения и определение потребности в кадрах для их лечения и реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2002. – 20 с.
11. Цепов Л. М., Забелин А. С., Басова Г. А. и др. Эпидемиология стоматологических заболеваний в Смоленской области // Вестн. Смоленской мед. академии. – 2009. – № 2. – С. 15–16.

САМООЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И НАГРУЗКУ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ-ТЕРАПЕВТОВ (В ПОЛИКЛИНИКЕ, ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ)

Л. М. Цепов, Т. Е. Щербакова, А. И. Николаев

*Кафедра терапевтической стоматологии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В условиях городской поликлиники изучена самооценка факторов, влияющих на работоспособность и нагрузку стоматологов-терапевтов. Использован социологический метод со специально разработанными анкетами-опросниками. Результаты опроса формализованы и подвергнуты анализу. Получены сведения об уровне и качестве оказываемой стоматологической помощи, изучено отношение врачей к работе, проанализировано их мнение о деловых и личностных качествах членов коллектива и общем морально-психологическом климате.

Ключевые слова: самооценка, уровень квалификации, стоматологическая помощь, обязательное медицинское страхование

SELF-ASSESSMENT OF FACTORS INFLUENCING ON THE THERAPEUTIC DENTISTS WORKING CAPACITY AND WORKLOAD (IN THE OUT-PATIENTS' CLINIC OPERATING IN THE SYSTEM OF COMPULSORY HEALTH INSURANCE)

L. M. Tsepov, T. E. Shcherbakova, A. I. Nikolaev

Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St., 28, Smolensk, Russia

Self-assessment of factors influencing on the therapeutic dentists working capacity and workload has been studied in the city out-patient clinics. A sociological method with specially developed questionnaire has been used. The results of survey have been analyzed. Dental care quality has been evaluated. Dentists' attitude toward the work has been studied. Their opinion on professional and personal abilities of the staff has been assessed as well as moral and psychological climate in the group.

Keywords: self-assessment, qualification level, dental health care, compulsory health insurance

Среди многих профессий, занятых в отраслях, укрепляющих экономику государства, труд врачей имеет особое социальное значение, создающее необходимые предпосылки для нормального и эффективного функционирования всех остальных сфер деятельности человека [13]. Конечный результат деятельности врачей-стоматологов – здоровье пациентов – во многом определяется условиями труда и состоянием здоровья самих медработников. В условиях рыночных отношений на качество работы врачей-стоматологов влияют многие факторы: рыночные механизмы, внедрение передовых технологий, применение административно-управленческих мер с выработкой соответствующих стандартов, использование субъективных факторов [7]. Оказание стоматологической помощи населению РФ осуществляется в основном через систему обязательного медицинского страхования (ОМС). Режим экономической целесообразности стоматологической службы предусматривает необходимость соблюдения абсолютных требований к организации

работы ЛПУ и к профессиональной деятельности его персонала в современных условиях модернизации здравоохранения [2]. Одним из важнейших побудительных стимулов для качественной профессиональной деятельности является такой морально-психологический аспект как профессиональная удовлетворенность [1, 4, 14, 16].

В настоящее время исследователями большое значение придается личной оценке состояния своего здоровья, что позволяет более точно интерпретировать роль условий жизни, работы, учебы и влияние заболевания на качество жизни данного человека [12, 15]. Определенный интерес представляет и информация о самооценке врачами своей профессиональной деятельности [5]. Установлено [3], что профессиональная деятельность врачей стоматологов-терапевтов способствует развитию миопии, нарушениям осанки.

Изложенное диктует необходимость изучения трудового процесса врача-стоматолога-терапевта, особенно с учетом разных организационных моде-

лей лечебного процесса, анализа его трудозатрат. Решение важных задач совершенствования стоматологической помощи населению муниципального района крупного города не может быть успешным без научного анализа и обобщения опыта практической деятельности по перестройке этого вида помощи в конкретных условиях ЛПУ, региона.

Целью исследования явилось изучение профессиональной самооценки факторов, влияющих на работоспособность и нагрузку врачей-стоматологов-терапевтов в условиях городской поликлиники.

Методика

В работе был использован социологический метод для оценки профессионального мнения 45 врачей-стоматологов-терапевтов, работающих в государственном лечебно-профилактическом учреждении. При сборе первичного материала использовались специально разработанные нами анкеты-опросники. Результаты опроса были формализованы и подвергнуты анализу.

Результаты исследования и их обсуждение

Можно отметить, что коллектив врачей-стоматологов-терапевтов ОГБУЗ «ГСП» активно участвовал в опросе, объективно и квалифицированно оценивал все аспекты деятельности стоматологической службы, высказывал предложения и пожелания. В результате проведенного исследования были получены своевременные и важные сведения о качестве и уровне оказываемой стоматологической помощи, выявлено отношение врачей к работе, изучено их мнение о деловых и личностных качествах членов коллектива и общем морально-психологическом климате.

Анализ анонимных анкет врачей-стоматологов позволил установить, что мужчин было 4 (8,9%), женщин – 41 (91,1%), возраст которых распределился следующим образом: 21–30 лет – 6 (13,3%); 31–40 лет – 9 (20%); 41–50 лет – 18 (40%); 51–60 лет – 10 (22,2%) и свыше 61 года – 2 (4,4%). Распределение квалификационных категорий представлено следующим образом: высшую имеют 17 (37,7%) врачей; первую – 20 (44,4%); вторую – 4 (8,9%); не имеют квалификационной категории – 4 (8,9%).

Экономические основы организации работы представлены в основном (80%) приемом пациентов по линии фонда обязательного медицинского страхования /ФОМС/ (36 врачей). Прием пациентов на платной основе совмещают 12 врачей (26,7%); прием по договорам добровольного медицинского страхования (ДМС) – 3 (6,7%) и лишь 2 (4,4%) осуществляют прием по договорам с предприятиями и учреждениями.

Основными направлениями стоматологических вмешательств терапевтов-стоматологов служили: все разделы терапевтической стоматологии – у 40 врачей из 45 (88,9%); дополнительно – эндодонтические вмешательства по поводу пульпита и периодонтита – у 22 (48,8%); реставрационные

работы – у 12 (26,6%); очень скромно представлена профилактика стоматологических заболеваний – у 8 (17,7%). Лишь один врач (2,2%) указал, что в сферу его врачебной деятельности входит диагностика и лечение заболеваний пародонта, а о диагностике и лечении заболеваний слизистой оболочки рта не указал никто.

Время, затрачиваемое врачами на прием одного пациента: 20 минут – 20 (44,5%) врачей; один час – 17 (37,7%); неограниченное – 8 (17,8%).

Оформлением медицинской документации сразу после лечения пациента занималась почти половина (20, т.е. 44,4%) врачей-терапевтов; в конце рабочего дня – 6 (13,4%); в свободное от приема больных время – 19 (42,2%).

Перерыв между приемами пациентов распределяется не равномерно: перерыва нет – у 32 (71,1%) врачей; 30 минут – 6 (13,3%); 15 минут – 1 (2,2%); 5 минут – 1 (2,2%) Перерыв для УФО кабинета устраивают 44 (97,8%) врача и лишь один (2,2%) не делает этого.

Особый интерес представляют трудности при диагностике стоматологических терапевтических заболеваний. Не испытывает трудностей в диагностике кариеса никто из стоматологов. На трудности в диагностике пульпита указал лишь один (2,2%) врач; периодонтита – 2 (4,4%); пародонтита – 2 (4,4%). Резко (46,7%) возрастают трудности (у 21 врача) при диагностике заболеваний слизистой оболочки рта. Остальные врачи о трудностях при диагностике в анкетах указаний не сделали.

В своей работе врачи используют «традиционные» дополнительные методы диагностики: преимущественно «термодиагностику» – 40 (88,8%) врачей; и, как правило, рентгенографию зубов (преимущественно – дентальную) и челюстей – 39 (86,8%); радиовизиографию – один (2,2%); исследование с помощью аппарата «Диагност» – один (2,2%). Навыками чтения рентгенограмм врачи владеют не в одинаковой мере: детальным описанием их – 23 (51,1%); частичным (с акцентом на патологию зуба, пародонта) – 22 (48,9%).

Трудности при выборе метода лечения кариеса испытывают 2 (4,4%) врача; пульпита – 2 (4,4%); периодонтита – один (2,2%). Подавляющее же большинство (88,9%) врачей не указали на какие-либо трудности в выборе метода лечения как указанных заболеваний, так и заболеваний пародонта и слизистой оболочки рта. На трудности в диспансеризации пациентов указали лишь 4 (8,8%) врачей-терапевтов; на отсутствие их – 31 (68,8%); не дали ответа – 10 (22,2%).

Испытывают трудности при пломбировании: по поводу кариеса – 2 (4,4%); реставрации коронок зубов – 3 (6,6%); эндодонтических вмешательствах – 2 (4,4%); «распломбировывании» корневых каналов – 2 (4,4%). Не дали ответа – 39 (80%) врачей.

Социально-психологический климат в коллективе большинство опрошенных оценивают как благоприятный. При анализе факторов, негативно

влияющих на работоспособность, по мнению респондентов, установлено, что до работы хорошее самочувствие отмечали 38 (84,4%) врачей; удовлетворительное – 7 (15,6%). После работы отмечается ухудшение самочувствия: хорошее – сохраняется лишь у 13 (28,8%); удовлетворительное – 28 (62,3%) и плохое – 4 (8,9%), что негативно отражается на профессиональной деятельности. Обращает на себя внимание утомление нервно-эмоционального характера работающих (появление апатии, рассеивание внимания, появление чувства тревоги и раздражительности и т.д.), испытываемое 22 (48,9%) врачами во время и к концу работы. Физическое утомление (исчезновение легкости движений, появление боли в мышцах, нарушение координации движений) испытывает 23 (51,1%) врача-стоматолога. Таким образом, признаки утомления присущи более чем половине анкетированных.

Видимо, личностные особенности пациента являются не единственным фактором, оказывающим влияние на формирование взаимоотношений между пациентом и врачом при проведении лечения – нами выявлено непосредственное влияние факторов утомления, перенапряжения, развития профессионально обусловленных заболеваний плечевого пояса и верхних конечностей и наличие профессионального стресса врача на поведение пациентов. Наши данные по тенденции нарастания усталости и психоэмоционального напряжения при профессиональной деятельности к концу рабочего дня согласуются с наблюдениями других авторов [1, 3, 6, 8, 9, 11]. Мы в данном исследовании детально не останавливались на распространенности болевых синдромов плечелопаточной области [10] (шейная радикулопатия, ключично-акромиальный артроз, синдром сдавления ротаторов плеча, адгезивный капсулит плеча, тендиоз надостной мышцы, вертеброгенная цервикалгия, синдром запястного канала, спондилогенная цервикобрахиалгия и др.) у стоматологов и не рассматривали их как при заполнении, так и при анализе анонимных анкет.

Для восстановления работоспособности, по мнению респондентов, сделавших по несколько (поэтомуму и сумма их превышает 45, а в процентном выражении – 100%) предложений, необходимы: создание кабинета психологической разгрузки (26 врачей, или 57,7%), производственная гимнастика (46,6%), массаж и самомассаж (64,4%), оптимизация питания, музыкальное сопровождение, более современ-

ное цветовое оформление помещений и другие, кажущиеся несколько необычными (сон, аутогенная тренировка, психотерапия, фармакотерапия) предложения. Мы разделяем мнение некоторых авторов [13], что наличие нарушений психологического состояния медицинских работников на рабочем месте (в нашем исследовании – более чем у половины) оставляет эту проблему по-прежнему актуальной для исследователей.

Мы полагаем, что некоторые трудности в лечебно-профилактической работе врачей-стоматологов-терапевтов могут быть преодолены более четким следованием внутренним стандартам, предусматривающим врачебную тактику, выбор материалов и инструментов при оказании стоматологической помощи больным с заболеваниями твердых тканей зубов. На наличие таких стандартов указали 35 (77,8%) врачей. На частичную регламентацию действий врача указали 4 (8,8%), а 6 (13,4%) врачей на эти вопросы в анкете ответа не дали.

Заключение

С целью выявления среди работающих в ЛПУ врачей с различной степенью адекватности оценки своего здоровья рекомендуется использовать компьютерную программу для определения как баланса общих (физического и психического) компонентов здоровья, так и для определения сроков динамического наблюдения и назначения лечебно-профилактических мероприятий. Локальная компьютерная сеть в стоматологическом ЛПУ даст возможность постоянно в реальном масштабе времени отслеживать и контролировать здоровье не только работающих в ЛПУ врачей, но и контролировать динамику движения больных, работу всех звеньев медицинского и обслуживающего персонала учреждения, расходы на медикаменты, пломбирочные материалы, боры и эндодонтические инструменты, финансовую, лечебную и другие виды работ. Практическими врачами все больше осознается необходимость введения электронных историй болезни. Логично предположить, что и степень утомления, и восстановление работоспособности могут зависеть как от личностных характеристик терапевтов-стоматологов, так и от условий и характера их труда на рабочих местах в ЛПУ. Все это, несомненно, может быть принято во внимание и учитываться в процессе реформирования стоматологической службы региона.

Список литературы

1. Бачалова Э. И., Бутова В. Г. Анализ факторов, влияющих на работоспособность и нагрузку врачей-стоматологов-терапевтов // Экономика и менеджмент в стоматологии. – 2008. – № 3 (26). – С. 58–63.
2. Бутова В. Г., Мальсагов А. М.-Б., Бинну С. И. и др. Экономические аспекты санации полости рта взрослого населения в условиях городской стоматологической поликлиники, функционирующей в системе обязательного медицинского страхования // Экономика здравоохранения. – 2010. – № 1. – С. 30–36.
3. Гусейнова Г. Г. Медико-организационные подходы к повышению качества терапевтической стоматологической помощи и эффективности труда врачей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 19 с.
4. Захарова О. А. Оптимизация работы многопрофильной государственной стоматологической поликлиники в условиях региона с дотационным финансированием: Дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2008. – 171 с.

5. Кевлова Е. В. Анализ деятельности ведомственной стоматологической службы по результатам изучения мнения врачей-стоматологов // Пародонтология. – 2008. – № 3 (48). – С. 69–74.
6. Косарев В. В., Бабанов С. А. Заболевания медицинских работников, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем // Главная мед. сестра. – 2010. – № 10. – С. 65–75.
7. Круговой А. Е. Состояние и пути оптимизации оказания стоматологической помощи населению Курской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2010. – 24 с.
8. Ломаченко Л. Н., Кожеурова Т. П. Психологические особенности деятельности врача-стоматолога: профессиональный стресс и «синдром эмоционального выгорания» // Стоматология Смоленщины: спец. выпуск, посвящ. 100-летию со дня рождения проф. Бусыгина А. Т. – Смоленск, 2011. – С. 63–66.
9. Ломаченко Л. Н., Атрощенко О. В., Богачева Е. Е. Профессиональный стресс у стоматологов: профилактика и возможные методы помощи // Стоматология Смоленщины: спец. выпуск, посвящ. 100-летию со дня рождения проф. Бусыгина А. Т. – Смоленск, 2011. – С. 67–71.
10. Никифоров А. С., Мендель О. И. Болевой синдром в плечелопаточной области: современные подходы к диагностике и лечению // РМЖ. – 2008. – Т.16, № 12. – С. 1700–1705.
11. Пуйда С. И. Формирование взаимоотношений врача и пациента на стоматологическом терапевтическом приеме: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.
12. Решетников А. В. Медико-социологический мониторинг: Руководство. – М.: Медицина, 2005. – 1048 с.
13. Русаленко М. Г., Москалева Е. В., Давыдова И. А. Изучение проблемы психологического состояния и качества жизни медицинских работников // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2010. – № 2 (4). – С. 102–109.
14. Сорокин Д. В. Самооценка врачами-стоматологами профессиональной квалификации // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2011. – № 2. – С. 42–44.
15. Щепин О. П. Изучение здоровья населения на современном этапе развития общества / О. П. Щепин, В. А. Медик, В. И. Стародубов // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – № 5. – С. 3–6.
16. Ястребова Е. А. Научное обоснование оптимизации системы аттестации медицинских работников стоматологического профиля на региональном уровне: Дис. ... канд. мед. наук. – Смоленск, 2010. – 260 с.

УДК 616.36-002.2:616.36-004+577.153

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Т. Н. Янковая

Кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В работе изучалось состояние антиоксидантной защиты в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Было выявлено уменьшение суммарной антиокислительной активности и антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферрин в сыворотке крови больных, особенно выраженное у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: антиоксидантная система, церулоплазмин, трансферрин, хронический гепатит, цирроз печени

PARAMETERS ANTIOXIDATIVE PROTECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITES AND LIVER CIRRHOSIS TREATED IN OUT-PATIENT DEPARTMENTS

T. N. Yankovaya

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Terms of antioxidative protection in blood serum in patients with chronic hepatites and liver cirrhosis have been studied. Decrease in total antioxidizing activity and antioxidative systems ceruloplasmin-transferring in blood serum has been particularly marked in patients with liver cirrhosis.

Keywords: antioxidative system, ceruloplasmin, transferring, chronic hepatites, cirrhosis of a liver

Хронические заболевания печени (ХЗП), особенно цирроз печени (ЦП), являются наиболее частой причиной смерти больных с неопухолевыми заболеваниями органов пищеварения, так в 2004 в мире от ЦП по данным ВОЗ умерло 786 000 человек (в среднем 12,6 на 100 000) [2]. В связи с этим возникает необходимость поиска новых методов лечения ХЗП.

Известно, что целостность клеточных мембран гепатоцитов определяется соотношением процессов свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) и антиоксидантной (АО) системы [4]. Вместе с тем, авторы неоднозначно высказываются о состоянии АО защиты у больных с ХЗП (1,3,5).

Цель исследования: оценить состояние и степень выраженности антиоксидантной защиты в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом и циррозом печени в амбулаторных условиях.

Методика

В исследование был включен 151 мужчина, из них: основную группу составили 91 больной ХЗП (56 – хронический гепатит (ХГ), 35 – ЦП) и 60 доноров для определения контрольных показателей. Средний возраст больных ХЗП – $38,51 \pm 1,15$ лет, контрольной группы – $37,67 \pm 1,12$ ($P > 0,05$).

Диагностика ХЗП проводилась на основании характерных жалоб больных, анамнестических данных, результатов клинического обследования, лабораторных данных, вирусологических тестов, инструментальных методов.

Состояние АО защиты – суммарную антиокислительную активность (АОА) в сыворотке крови – исследовали с помощью регистрации активированной родамином Ж хемилюминесценции (ХЛ) в присутствии двухвалентного железа у 91 больного ХЗП на хемилюминометре ИРА-03 с использованием ФЭУ-127 [7].

Активность антиоксидантов сыворотки крови церулоплазмينا (Цп), трансферрина (ТР) и антиоксидантной системы церулоплазмин-трансферрин (АОС Цп/ТР) определяли методом магнитной радиоспектроскопии (электронного парамагнитного резонанса – ЭПР) на радиоспектрметре РЭ-1306 при температуре жидкого азота по методу Dodd (1975) у всех наблюдаемых больных с ХЗП.

Учитывая, что активность АОС Цп/ТР в сыворотке крови у доноров зависит от возраста, показатель у доноров принят за 100%, показатель у больных – в процентах к норме.

Математическая оценка степени антиоксидантного (АО) дисбаланса сыворотки крови суммарной АОА, отражающей способность организма противостоять СРОЛ, и активность АОС Цп/ТР, отражающей компенсацию и выраженность тканевой АО недостаточности на стадии инициации СРОЛ, рассчитывалась по коэффициенту К, представляющему отношение АОА в % к норме к АОС Цп/ТР в % к норме [6]. В случае отсутствия АО дисбаланса К равен 1. Для расчета К активность суммарной АОА у больных приведена в процентах к возрастной норме доноров, у которых данные показатель принят за 100%.

Таблица 1. Результаты исследования АО системы у больных ХЗП и здоровых

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬ (доноры) (n=60)	ХЗП (n=91)	ХГ (n=56)	ЦП (n=35)
АОА (отн. ед.)	38,82± 1,95	17,03± 1,20	20,73±1,66	10,75±1,72
		P<0,05	P< 0,05	P< 0,05 P1< 0,05
Цп (отн. ед.)	65,10± 2,43	51,95± 1,52	50,82±1,80	53,87±2,75
		P<0,05	P< 0,05	P< 0,05 P1> 0,05
ТР (отн. ед.)	40,97± 2,56	38,68± 1,91	38,62±2,40	38,78±3,01
		P > 0,05	P> 0,05	P> 0,05 P1> 0,05
АОС Цп/ТР в% к норме		67,49± 4,52	66,12 ± 3,80	69,80 ± 4,75
		P<0,05	P< 0,05	P< 0,05 P1< 0,05
К (АОА в% к норме к /АОС Цп/ТР в% к норме)		0,64	0,83	0,39

Примечание: P – различия в сравнении с контролем (доноры), P1 – различия между ХГ и ЦП

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Использовались парная статистика (t-критерий Стьюдента).

Результаты исследования и их обсуждение

ХЛ исследование сыворотки крови показало, что у всех больных ХЗП регистрируется достоверное относительно нормы снижение суммарной АОА в сыворотке крови как у больных ХГ, так и у пациентов ЦП (P < 0,05). При этом наибольшее изменение активности суммарной АОА отмечается у больных ЦП (P1 < 0,05) (табл. 1).

В сыворотке крови по данным ЭПР исследования выявлено относительно нормы снижение уровня Цп, как у больных ХЗП в целом, так и у пациентов с ХГ и ЦП (P<0,05). Содержание ТР заметно не изменяется (P>0,05). Соответственно, в сыворотке крови больных ХЗП снижается на 32,5 1% активность АОС Цп/ТР, у больных ХГ на

33,80% и у пациентов ЦП на 30,20% по сравнению с нормой (P<0,05).

При этом выявлено снижение коэффициента К у больных ХЗП (0,64), более выраженное у пациентов ЦП (0,39) по сравнению с больными ХГ (0,83), что свидетельствует о существенном АО дисбалансе сыворотки крови у больных ЦП. Уменьшение коэффициента К происходит за счет снижения активности АОС Цп/ТР и преимущественно суммарной АОС в сыворотке крови.

Таким образом, выявленная АО недостаточность и АО дисбаланс (по коэффициенту К) в сыворотке крови больных ХЗП обусловлены значительным снижением суммарной АОА и АОС Цп/ТР, при этом наибольшая степень угнетения АО защиты у больных ЦП по сравнению с ХГ, что может являться показанием для включения синтетических антиоксидантов в комплексное, симптоматическое лечение больных ХЗП, особенно у пациентов ЦП.

Список литературы

1. Белобородова Э. И., Савченкова И. В., Е. В. Рачковский, М. И. Бурковский Метаболические нарушения при хроническом вирусном гепатите // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2004. – N 1. – С. 73.
2. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е, М.: Изд. Дом М-Веста, 2005. – 536 с.
3. Ким Л. Б., Калмыков Е. Ю. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا // Клинич. лаб. диагностика. – 2006. – N5. – С. 13–19.
4. Логинов А. С., Решетняк В. И. Клеточные мембраны и их повреждение при заболеваниях печени // Рос. гастроэнтерол. журнал. – 1999. – № 2. – С. 5–12.
5. Милякова М. Н., Шабанов В. В. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода // Биомед. химия. – 2006. – Т.52, N 2. – С. 130–137.
6. Подопригорова В. Г. Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантных систем в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 40 с.
7. Шерстнев М. П. Методика регистрации активированной родамином хемилюминесценции плазмы и сыворотки крови в присутствии ионов двухвалентного железа // Вопр. хемилюминесценции. – 1990. – № 1. – С.19–20.

ОБЗОРЫ

УДК:616.33-002.44+615.015

ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮЕ. С. Абрамова, Г. А. Никитин, Г. Н. Фёдоров¹*Кафедра общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*¹*Центральная научно исследовательская лаборатория Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В обзоре литературы выделены основные научные направления изучения вопросов неудач эрадикационной терапии при ЯБ. Рассматриваются пять основных причин: резистентность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к антибиотикам, персистенция *H. pylori* в полости рта, особенности изменения реактивности макроорганизма, переход *H. pylori* в кокковую форму, наличие сопутствующей вирусной, бактериальной и грибковой флоры слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, сопутствующая микрофлора, резистентность

CAUSES OF ERADICATIVE THERAPY FAILURE
IN GASTRODUODENAL ULCER PATIENTS

E. S. Abramova, G. A. Nikitin, G. N. Fedorov

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

Principal scientific directions to study eradication therapy failure in gastroduodenal ulcer disease have been reviewed. 5 principal causes have been considered: *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics, persistence *Helicobacter pylori* in the oral cavity, features of reactivity change of a macroorganism, transition in coccal form, presence of concomitant virus, bacterial and fungous flora in the mucous membrane of the stomach.

Keywords: gastroduodenal ulcer disease, *Helicobacter pylori*, concomitant microflora, resistance

К настоящему времени Международное сообщество выработало общие рекомендации по эрадикации *H. pylori* у больных язвенной болезнью (ЯБ). Первые рекомендации были приняты в 1996 г. (Маастрихт-1). Они были дополнены и пересмотрены в 2000 г. (Маастрихт-2), а затем в 2005 г. (Маастрихт-3). Для больных ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, открылась возможность полного излечения от этого заболевания. Эрадикация *H. pylori* приводит к тому, что у больных исчезают обострения заболевания, постепенно нормализуются кислото- и ферментообразующие функции желудка, восстанавливается морфологическая структура СОЖ [13]. Однако, у части больных добиться эрадикации не удается. У некоторых из них отмечается рецидив инфекции или реинфекция. Несмотря на уничтожение *H. pylori* и полное заживление язвенного дефекта, в 15–20% случаев излечение не наступает, и больные вновь обращаются за медицинской помощью [7, 12].

Цель работы – обобщить и выделить основные научные направления, изучающие причины неудач эрадикационной терапии у больных ЯБ.

В качестве основной причины неудач эрадикационной терапии при ЯБ рассматривается развитие резистентности *H. pylori* к антибиотикам. Связь антибиотикорезистентности и применимости стандартной тройной терапии первой линии рас-

крыта в решениях 3-й Маастрихтской конференции (2005 г.). Одно из положений гласит, что комбинация «ингибитор протонной помпы – кларитромицин – амоксициллин или метронидазол» остается рекомендуемой терапией первой линии для популяций с частотой резистентных штаммов к кларитромицину мене 15–20%. В популяциях с частотой резистентности к метронидазолу менее 40% предпочтительнее схема «ингибитор протонной помпы – кларитромицин – метронидазол» [5].

Правилом антибактериальной терапии считается достижение эрадикации при снижении риска селекции резистентных штаммов. С этой целью для повышения эффективности терапии в третьих Маастрихтских рекомендациях продолжительность лечения увеличена с 7 до 14 дней [5]. Исследования показали, что *H. pylori* имеет природную резистентность к следующим антибактериальным препаратам: ванкомицин, триметоприм, и полимиксин. Помимо природной, существуют еще первичная и вторичная приобретенная резистентность *H. pylori*. Первичная резистентность всегда является следствием предшествующего лечения соответствующим антибиотиком в определенном регионе других нозологий, а вторичная, обусловлена приобретенной мутацией микроорганизма в процессе терапии.

Снижение эффективности режимов эрадикации в значительной степени обусловлено первичной

резистентностью микроорганизма к используемым препаратам [5]. В России уровень первичной резистентности к метронидазолу превышает 55%, что делает нецелесообразным его применение в качестве компонента терапии первой линии [8]. Возможным объяснением является, широкое использование этого препарата в России и других странах по другим различным показаниям (лечение инфекций, передающихся половым путем, заболеваний органов малого таза у женщин и т.д.). Бесконтрольное использование антибиотиков в популяции, а также широкое, но неадекватное по дозам и длительности лечения применение производных нитроимидазола в противогеликобактерной терапии, часто без необходимого сочетания с другими препаратами [8, 20].

Большинством ученых признается, что причиной неудач антигеликобактерной терапии является рост антибиотикоустойчивых штаммов микроба, в основном к кларитромицину [23, 25, 26]. В то же время первичная резистентность к кларитромицину среди взрослого населения в нашей стране не превышает 14%, даже в регионах с широким использованием макролидных препаратов. Последнее обстоятельство имеет существенное значение, поскольку применение схемы с кларитромицином и метронидазолом у больных, имеющих *H. pylori*-резистентные штаммы к кларитромицину, сопровождается падением частоты эрадикации с 87% (в случае чувствительных штаммов) до 13% [5]. Доказано, что в Смоленске наиболее эффективной (96,2%) схемой терапии ЯБ, ассоциированной с *H. pylori*, явилась трехкомпонентная, семидневная схема: ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день. Использование эрадикационных схем на основе метронидазола было достоверно менее эффективно (61,7%), что связано с высокой частотой резистентности *H. pylori* к нитроимидазолам [4].

Многие зарубежные и отечественные ученые доказали у *H. pylori*-инфицированных пациентов присутствие возбудителя в десневых карманах и зарегистрировали тот факт, что полость рта может быть «резервуаром» *H. pylori* [1, 15, 21]. Во время рефлюкса происходит заброс желудочного содержимого, а значит и *H. pylori*, из желудка, через пищевод в полость рта. Для обнаружения *H. pylori* в полости рта применяются методы диагностики, традиционно используемые для выявления микроорганизма в желудке. В научной литературе рассматриваются также вопрос о том, что полость рта может быть источником реинфекции после уничтожения (эрадикации) *H. pylori* в желудке.

Возможная роль в достижении результатов лечения принадлежит особенностям макроорганизма. Доказано, что имеется прямая связь между клиническим течением заболевания и степенью обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori*. Чем тяжелее течение заболевания, тем больше снижается реактивность макроорганизма, тем достоверно

выше степень обсеменения слизистой оболочки желудка *H. pylori* и чаще не достигается эрадикация, а при ее достижении раньше и чаще отмечается реинфекция. В таком случае выбор схем антигеликобактерной терапии следует проводить согласно клиническим особенностям заболевания. При тяжелом течении заболевания и средней степени тяжести следует использовать четырехкомпонентную терапию. При легком течении достичь эрадикации *H. pylori* у большинства больных удастся и тройной терапией [9, 13].

Очень значимой проблемой является, способность *H. pylori* трансформироваться из спиралевидных в кокковые формы. Переход происходит при различных экзогенных воздействиях, например при аэробнозе, температурных колебаниях, увеличении времени инкубации, действии антибиотиков [19, 20, 27]. В процессе культивирования на питательных средах в условиях ограничения источника питания и при температуре 8 °C для *H. pylori*, появляются кокковидные формы бактерий, которые могут реверсировать в исходное культивируемое состояние на питательных средах и вызывать у экспериментальных животных развитие гастрита [24, 25]. Что касается сроков перехода бациллярных или спиралевидных форм *H. pylori* в кокковидные, то авторы, изучавшие этот процесс с помощью электронно-микроскопических методов исследований, единодушны в том, что он начинается спустя 48 часов и полностью завершается через одну неделю. Особенно важно то, что при возникновении подходящих условий кокковые формы *H. pylori* могут реверсировать в типичные вегетативные формы и быть причиной рецидива инфекции ЯБ [6, 28]. В этой связи становятся понятны неудачи при использовании, казалось бы, самых оптимальных схем эрадикационной терапии [6].

Сочетание бактериальной и вирусной инфекции с *H. pylori* в СОЖ рассматривается как важный фактор, затрудняющий лечение больных ЯБ. В ряде исследований показано, что в острую и подострую фазы рецидива заболевания в области язвы выявляется активация микрофлоры, соответствующая 2–4 степени дисбактериоза [17], что позволяет сравнивать язву с инфицированной раной [16]. Причинами активации микрофлоры, по мнению авторов [2, 16], являются нарушение целостности слизистой оболочки, некротические и некротические процессы, микроциркуляторные расстройства и снижение активности лизоцима в окружающих язву тканях.

Чем больше глубина и размеры язвенного дефекта, тем чаще определяются условно-патогенные грибы рода *Candida* в измененной СОЖ и в области язвенных дефектов желудка [11]. В качестве факторов, провоцирующих активацию условно-патогенных грибов, называют применение антибактериальных препаратов, гипохлоргидрические состояния желудка, злоупотребление алкоголем, трофологическую недостаточность, ослабление иммунной системы, пожилой возраст, длительную госпитализацию, онкологические заболевания.

Можно также предположить, что у части больных с ЯБ и у больных с возвратом клиники после элиминации *H. pylori* причиной обострения болезни является вирусная инфекция. Так при обследовании на TORCH-инфекцию у большинства больных с неблагоприятным течением дуоденальной язвы обнаружены высокие титры IgG и IgM к цитомегаловирусу и вирусу герпеса первого и второго типов. После включения в комплекс антихеликобактерной терапии препаратов антивирусного действия (зовиракс, герпевир) через 4 недели наблюдалось полное рубцевание язвенного дефекта у 100% больных с часто рецидивирующим течением и 96% больных ЯБ с осложнениями в анамнезе [12]. В то же время проведенные исследования показали, что у детей, имеющих в сыворотке крови повышенный уровень антител к H^+/K^+ -АТФазе париетальных клеток, достоверно чаще выявляется *H. pylori*-инфекция, а также сочетание хронической инфекции ВЭБ и хеликобактериоза [3, 14].

Заключение

Таким образом, выдающиеся достижения последних лет в гастроэнтерологии в виде возможности полного излечения больных ЯБ и ХГ реализовать в реальной врачебной практике удается далеко не всегда. Факторами, затрудняющими достижение эрадикации *H. pylori*, являются приобретенная резистентность микроорганизма к используемым антибиотикам, его способность трансформироваться в кокковую форму, обеспечивающую устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды. Определенную роль в реинфекции при эрадикационной терапии может вносить наличие *H. pylori* в десневых карманах полости рта. Состояние и реактивность макроорганизма также влияют на результаты антибактериальной терапии. В последние годы сочетание бактериальной и вирусной инфекции с *H. pylori* в СОЖ изучается как фактор, затрудняющий достижение положительных результатов лечения.

Список литературы

1. Базилян Э. А., Маев И. В., Николаева Е. Н., Лукина Г. И., Мухина Е. В. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов выявления *Helicobacter pylori* в желудке и полости рта у больных с кислотозависимыми заболеваниями // РЖГГК. – 2008. – № 4. – С. 32–37.
2. Базлов С. Н., Чернин В. В., Червинец В. М. Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны // Эксперим. и клиническ. гастроэнтерол. – 2004. – № 6. – С. 58–62.
3. Вольнец Г. В., Хавкин А. И., Филатова Ф. П. и др. Эпштейн-Барра вирус-ассоциированные заболевания верхних отделов органов пищеварения // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. – М. – 2004. – С. 16–18.
4. Дехнич Н. Н. Оптимизация ведения пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в амбулаторной практике по данным фармакоэпидемиологического анализа // Дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск. – 2005. – 149 с.
5. Захарова Н. В. Комбинированная схема эрадикации *Helicobacter pylori* // Рос. ж. гастроэнт. гепатол. колонопрокт. – 2006. – № 3. – С. 45–51.
6. Китаева Л. В., Михайлова И. А., Сёмов Д. М., и др. Мукоциты с микроядрами и обсеменённость кокковыми формами *Helicobacter pylori* в СОЖ человека // Цитология. – Т.50, № 2. – С. 160–164.
7. Кононов А. В. Воспаление как основа *Helicobacter pylori*-ассоциированных болезней // Арх. патол. – 2006. – № 5. – С. 3–10.
8. Кудрявцева Л. В. Состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* в России // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 7–8.
9. Никитин Г. А., Руссиянов В. В. Тактика ведения больных язвенной болезнью в поликлинических условиях // Методические рекомендации для практического здравоохранения по внедрению в практику. – Смоленск. – 2007. – 20 с.
10. Никитин Г. А., Руссиянов В. В. Оптимизация фармакотерапии у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, на терапевтическом участке // Фарматека. – 2008. – № 10. – С. 65–68.
11. Панкова Л. Ю., Осипенко М. Ф., Вергазов В. М. Факторы риска присоединения условно-патогенных грибов к дефектам слизистой оболочки желудка при язвенной болезни // Рос. ж. гастроэнт. гепатол. колонопрокт. – 2007. – № 1. – С. 32–37.
12. Решетиллов Ю. И., Олейник А. И. Диагностика и лечение дуоденальных язв с неблагоприятным течением, ассоциированных с TORCH-инфекцией // Сучасна гастроэнтерология. – 2003. – № 4 (14). – С. 44–46.
13. Руссиянов В. В. Оптимизация тактики ведения больных язвенной болезнью при диспансеризации на терапевтическом участке // Дисс. ... канд. мед. наук. – Смоленск. – 2006. – 163 с.
14. Ткаченко Е. И., Новикова В. П., Абдул Сатар Ш., и др. Хроническая вирусная инфекция Эпштейна-Барра у детей, имеющих высокий уровень антител к H^+/K^+ АТФазе париетальных клеток желудка в сыворотке крови // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. – 2005. – № 4. – С. 78–80.
15. Цимбалистов А. В., Робакидзе Н. С. Влияние стоматологического статуса больных язвенной болезнью на инфицированность полости рта и слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* // Клинич. стоматология. – 2000. – № 3. – С.16–18.
16. Чернин В. В., Червинец В. М., Бондаренко М. В. Пути совершенствования антихеликобактерной терапии при лечении рецидива язвенной болезни // Альманах клин. мед. – 2006. – № 14. – С.157–160.
17. Чернин В. В., Бондаренко М. В., Червинец В. М., Базлов С. Н. Дисбактериоз мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при воспалительно-язвенных поражениях, его диагностика и классификация // Тер. архив. – 2008. – № 2. – С. 21–25.

18. Щербинина М. Б. Континуум хеликобактерной инфекции как научное обоснование принятия клинических решений // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2005. – № 4. – С. 20–26.
19. Arabski M., Klupinska G., Chojnacki J. et al. DNA damage and repair in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa cells // *Mutat. Res.* – 2005. – N570. – P. 129–135.
20. Brenciaglia M. I., Fornara A. M., Scaltrito M. M., Dubini F. *Helicobacter pylori*: cultivability and antibiotic susceptibility of coccoid forms // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2000. – N13. – P. 237–241.
21. Gebara E. C., Faria C. M., Pannti C. et al. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy // *J. Clin. Periodontol.* – 2006. – V.33, N5. – P. 329–333.
22. Gisbert J. P., Gonzales L., Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication // *Helicobacter.* – 2005. – V.10, N3. – P. 157
23. Kim J. M. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Korean patients // *Korean J. Gastroenterol.* – 2006. – V.47, N5. – P. 337–349.
24. Liu Z. F., Chen C. Y., Tang W., Zhang J. Y. et al. Gene-expression profiles in gastric epithelial cells stimulated with spiral and coccoid *Helicobacter pylori* // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – N55. – P. 1009–1015.
25. Megraud F. Basis for the management of drug-resistant *Helicobacter pylori* // *Drugs.* – 2004. – V.64, N17. – P. 1893–1904.
26. Takahashi S., Tokunaga K., Tanaka A. Generalisation of *Helicobacter pylori* eradication therapy and its future in Japan // *Kansenshogaku Zasshi.* – 2006. – V.80, N3. – P. 203–211.
27. She F. F., Lin J. Y., Liu J. Y. et al. Virulence of water-induced coccoid *Helicobacter pylori* and its experimental infection in mice // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – V.9. – P. 516–520.
28. Wang R, Li C. P., Cui Y. B. et al. L-forms of *H. pylori* // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – V.9. – P. 525–528.

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Н. Н. Дехнич

*Кафедра факультетской терапии Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Спазм гладкомышечных клеток внутренних органов лежит в основе как хронического, так и острого болевого синдрома при различных заболеваниях органов пищеварения, что обуславливает частое применение спазмолитических препаратов. В обзоре представлены результаты клинических исследований применения современных спазмолитиков.

Ключевые слова: спазмолитики, эффективность, нежелательные лекарственные реакции

MODERN ANTISPASMODICS IN PRACTICE OF GASTROENTEROLOGIST

N. N. Dekhnych

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Spasm of smooth muscle cells of internal organs underlies both chronic and acute pain during the course of different gastrointestinal diseases and hence the frequent use of antispasmodic drugs. This article reviews available in the literature data on clinical aspects of currently used antispasmodics.

Keywords: antispasmodic drugs, efficiency, adverse drug reactions

Спазмолитики принадлежат к числу препаратов, часто используемых в гастроэнтерологии. История применения алкалоидов, оказывающих спазмолитическое действие и содержащихся в растениях семейства пасленовых, насчитывает несколько веков. Впервые белладонна упомянута как лекарственное растение в травнике Фокса, изданном во второй половине XV века. Естественным биологически активным алкалоидом, содержащимся в растениях семейства пасленовых, является гиосциамин, при химическом синтезе которого образуется рацемическая форма – атропин.

Ранее атропин широко использовали в анестезиологической практике перед наркозом и операцией для предупреждения бронхоспазма, ларингоспазма, ограничения секреции слюнных и бронхиальных желез, а также для уменьшения выраженности рефлекторных реакций, связанных с возбуждением блуждающего нерва. По-прежнему атропин, хотя и относительно редко, применяется в офтальмологии и кардиологии. Однако использование его в гастроэнтерологической практике с целью купирования висцеральной абдоминальной боли сопровождается развитием частых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как мидриаз, паралич аккомодации, обострение глаукомы, сухость слизистой оболочки полости рта, атония кишечника и мочевого пузыря, тахикардия и т.д. [4], что заставляет клинициста выбирать из большого арсенала спазмолитических лекарственных средств более безопасные препараты.

По механизму действия спазмолитики подразделяют на нейротропные и миотропные [3]:

- нейротропные (алкалоиды, центральные М-холиноблокаторы, периферические М-холиноблокаторы);
- миотропные (блокаторы кальциевых каналов, блокаторы натриевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, донаторы оксида азота).

Нейротропные спазмолитики блокируют М-холинорецепторы гладких мышечных клеток, снижая тонус и фазические сокращения миоцитов полых органов, что уменьшает внутрипросветное давление и устраняет ощущение боли. Кроме того, как и все спазмолитики, М-холиноблокаторы способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа, улучшая кровоснабжение его стенки.

Нейротропные спазмолитики, зарегистрированные в России:

- алкалоиды, блокирующие центральные и периферические М-холинорецепторы (атропин, гиосциамин, скополамин, платифиллин, гемикромон);
- преимущественно центральные М-холиноблокаторы (адифенин, апрофен);
- преимущественно периферические М-холиноблокаторы, плохо проникающие через гематоэнцефалический барьер (гиосцина бутилбромид, метофония йодид, фуброгония йодид).

Из-за неспецифичности и системности холиноблокирующего действия нейротропных спазмолитиков большинство препаратов этой группы вызывают атропиноподобные НЛР, в связи с чем в настоящее время ограниченно применяются в гастроэнтерологии. Наиболее часто используются не только по назначению врача, но и в порядке самолечения миотропные спазмолитики:

- блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид – дицетел);
- блокаторы натриевых каналов (мебеверин – дюспаталин);
- донаторы оксида азота (изосорбид динитрат, нитроглицерин);
- ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, дротаверин, бенциклан).

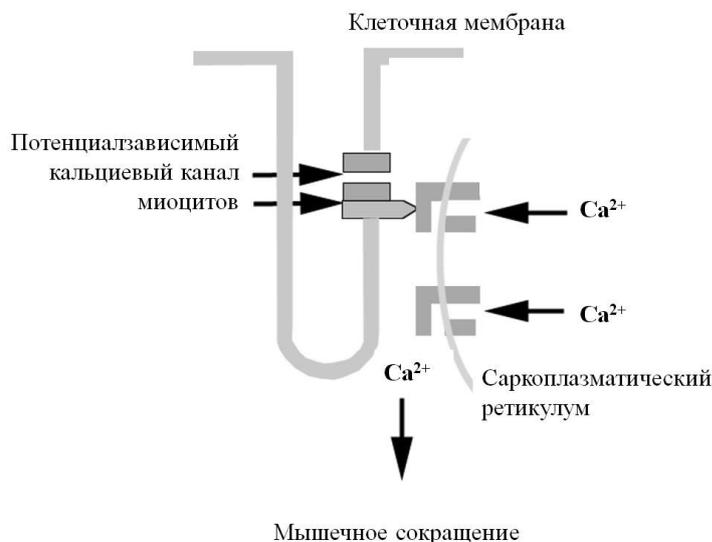


Рис. 1. Работа потенциалзависимого кальциевого канала [9]

При этом нельзя забывать, что противопоказаниями для назначения папаверина являются атриовентрикулярная блокада, глаукома, тяжелая печеночная недостаточность, пожилой возраст больного, а для дротаверина – тяжелая почечная, печеночная и сердечная недостаточность. В связи с этим все большее распространение приобретают спазмолитики с высоким профилем безопасности, а самое главное – с доказанной эффективностью.

К их числу относятся спазмолитики группы антагонистов кальция и блокаторов натриевых каналов. Представленный в нашей стране блокатор кальциевых каналов пинаверия бромид (дицетел) после приема внутрь абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) менее чем на 10%, создавая высокую внутрикишечную концентрацию [5]. Спазмолитическое действие пинаверия бромида реализуется благодаря блокированию потенциалзависимых кальциевых каналов миоцитов (рис. 1), что ведет к резкому снижению поступления экстрацеллюлярных ионов кальция в клетку, уменьшению фосфорилирования белков и переходу аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат, обеспечивающий энергией процессы соединения актина и миозина. В результате наступает миорелаксация [9].

В отличие от пинаверия бромида, блокатор натриевых каналов мебеверин (дюспаталин) на 90% абсорбируется в кишечнике после орального приема. Препарат активно метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень. Метаболиты мебеверина (вератровая кислота и спирт мебеверина) выводятся почками. Высокие уровни вератровой кислоты в плазме достигают через 20–30 минут после приема препарата с пиковым уровнем через 1,5 часа. Спирт мебеверина выводится в виде карбоновой кислоты и деметилированной карбоновой кислоты. Период полувыведения деметилированной карбоновой кислоты составляет 5,77 ч. При этом антиспастический эффект мебе-

рина развивается за счет блокирования натриевых каналов клеток гладкой мускулатуры и сокращения притока натрия, что предотвращает последовательность событий, в частности деполяризацию клетки, открытие кальциевых каналов и вход кальция в клетку, приводящих к мышечному спазму.

Отсутствие системного холинолитического действия, кардиотропного и системного вазодилатирующего эффектов позволяют применять пинаверия бромид и мебеверин в течение длительного времени без опасности развития НЛР, в частности гипотонии кишечника [3]. Данный эффект достигается блокированием наполнения депо внеклеточным кальцием, что делает отток калия кратковременным и постоянной гипотонии не возникает.

Спазмолитики в терапии синдрома раздраженного кишечника

Клинические исследования показали высокую эффективность современных спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других заболеваний, сопровождающихся спастической дискинезией толстой кишки.

Особый интерес представляют результаты мета-анализа 23 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований эффективности и безопасности используемых в терапии СРК препаратов, оказывающих спазмолитическое действие [10]. Оценивали эффективность лечения СРК, купирование боли и частоту развития НЛР при применении 6 препаратов: пинаверия бромида, мебеверина, гиосцина бутилбромида, циметропия бромида (не зарегистрирован в РФ), отилония бромида (не зарегистрирован в РФ) и тримебутина (агонист периферических μ -, κ -, δ -опиатных рецепторов). Общее число пациентов, включенных в исследование, составило 1888, из них 945 получали активную терапию спазмолитическими препаратами и 943 – плацебо.

Таблица 1. Оценка эффективности лечения СРК спазмолитиками, зарегистрированными в России

ПРЕПАРАТ	ОШ	95-% ДИ
Пинаверия бромид	2,15	0,96–4,83
Мебеверин	2,04	1,15–3,63
Гиосцина бутилбромид	1,56	1,14–2,15
В среднем	2,13	1,77–2,58

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОШ=1 – отсутствие эффекта.

Общее улучшение течения СРК отмечено у 38% пациентов в группе плацебо и у 56% больных, принимавших спазмолитики ($p < 0,05$). При этом были выявлены различия между препаратами: среднее отношение шансов (ОШ) – 2,13; $p < 0,001$ (95-% доверительный интервал – ДИ – 1,77–2,58) – табл. 1 [10].

Исходя из представленных результатов, из доступных в России спазмолитиков наиболее эффективен в терапии СРК пинаверия бромид (ОШ – 2,15).

По данным того же мета-анализа, купирование болевого синдрома при СРК (11 рандомизированных исследований) зарегистрировано у 41% пациентов в группе плацебо ($n=568$) и у 53% больных, принимавших спазмолитики ($n=567$). Были выявлены различия между препаратами: среднее ОШ – 1,65; $p < 0,001$ (95-% ДИ – 1,3–2,10) – табл. 2 [10].

В заключительной части мета-анализа представлены результаты 18 рандомизированных исследований оценки частоты возникновения НЛР. Продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между плацебо и спазмолитиками. Так в группе плацебо ($n=691$) частота развития НЛР – 10%, а в группе спазмолитиков ($n=693$) – 14%. При этом чаще НЛР отмечены в группе циметропия бромида и гиосцина бутилбромида [10].

Таким образом, по результатам мета-анализа спазмолитики в терапии СРК эффективны. Из имеющихся в России современных спазмолитических лекарственных средств наибольшее положительное действие на течение СРК и купирование боли оказал пинаверия бромид. Частота развития НЛР при использовании современных спазмолитиков сопоставима с таковой у плацебо.

Спазмолитики в терапии дискинезии желчных путей

К сожалению, на сегодня недостаточно адекватных исследований, в которых сравнивали бы эффективность современных спазмолитиков в терапии дискинезии желчных путей с позиции медици-

ны, основанной на доказательствах. Опубликованы результаты отдельных небольших рандомизированных исследований, демонстрирующих влияние современных спазмолитиков на сфинктер Одди и желчный пузырь.

Так, по данным С. DiSomma и соавт., применение 15 мг пинаверия бромида через 12–15 дней после холецистэктомии сопровождалось у всех обследованных ($n=10$) снижением давления в холедохе; давление измеряли через 1 ч. после приема препаратов. Среднее давление в холедохе до приема пинаверия бромида составляло $7,1 \pm 0,25$ мм рт. ст., после приема препарата – $3,1 \pm 0,2$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) и соответственно $7,0 \pm 0,2$ и $6,8 \pm 1,2$ мм рт. ст. в группе плацебо. Приведенные данные показывают, что пинаверия бромид воздействует на общий желчный проток и на сфинктер Одди [6].

По данным российских исследователей [1] у пациентов ($n=90$) с некалькулезным холециститом и гиперкинезией желчного пузыря отилония бромид и пинаверия бромид расслабляли желчный пузырь эффективнее, чем дротаверин [1]. При этом определяли коэффициент релаксации (КР), равный соотношению объема желчного пузыря до и после использования спазмолитиков. У пациентов, принимавших отилония бромид, КР составил $1,6 \pm 0,15$, при приеме пинаверия бромида – $1,25 \pm 0,2$, после приема но-шпы – $1,08 \pm 0,1$ [10], что демонстрирует преимущество спазмолитиков из группы антагонистов кальция перед ингибиторами фосфоэстеразы.

По данным исследования И. В. Маева (2007 г.) при оценке эффективности применения мебеверина в составе стандартной терапии пациентов с хроническим бескаменным холециститом в сочетании с гипокинезией желчного пузыря, спазмом сфинктера Одди и спазмом сфинктера Люткенса ($n=99$) в сравнении со стандартной терапией больных с одноименной билиарной патологией ($n=92$), достоверно установлено, что применение мебеверина у пациентов с хроническим бескаменным холециститом

Таблица 2. Эффективность купирования болевого синдрома при СРК спазмолитиками, зарегистрированными в России

ПРЕПАРАТ	ОШ	95-% ДИ
Пинаверия бромид	2,64	0,94–7,41
Мебеверин	1,70	0,87–3,34
Гиосцина бутилбромид	0,99	0,65–1,51
В среднем	1,65	1,30–2,10

и первичными дисфункциональными нарушениями желчевыводящих путей приводит к быстрому купированию болевого, диспептического синдромов и коррекции нарушений полостного пищеварения. Применение мебеверина более чем у 50% больных привело к нормализации как первичных, так и вторичных дисфункциональных нарушений желчевыделения, а у остальных к улучшению функциональных показателей. Так, по данным фракционного хроматического дуоденального зондирования, у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и вторичными функциональными расстройствами желчеотделения на фоне применения мебеверина нормализация функции билиарного аппарата отмечена у 57,1% пациентов с сопутствующей гипокинезией желчного пузыря, у 60% больных со спазмом сфинктера Одди и у 44,5% пациентов со спазмом сфинктера Люткенса. При этом исследователи не выявили развития НЛР на фоне терапии мебеверином в дозе 200 мг 2 р/сут в течение 6 месяцев [2].

Спазмолитики в подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием

Проведено множество исследований, демонстрирующих эффективность спазмолитиков в подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием.

Весьма интересно проспективное, рандомизированное исследование J. Lee и соавт. Определяли степень спазма при фиброколоноскопии у пациентов, предварительно принимавших гиосцина бутилбромид (n=58) или плацебо (n=58). Количество больных с низкой степенью спазма – 0 (спазм отсутствует), с I (незначительный спазм, индуцированный

исследованием) и II (спазм <1 ч) – соответственно 5 (8,6%); 31 (53,4%) и 22 (37,9%) в группе гиосцина бутилбромида и 10 (17,2%); 46 (79,3%) и 2 (3,4%) в группе плацебо (p<0,001). На фоне приема гиосцина бутилбромида определено большее число полипов, чем в группе плацебо (1,21±2,23 против 0,41±0,91; p=0,060), что предположительно свидетельствовало об улучшении визуализации [8].

По результатам двойного слепого исследования A. Lamazza, в которое вошли 18 больных с заболеванием поджелудочной железы и желчевыводящих путей, нуждающихся в проведении эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, отмечено сокращение длительности исследования и улучшение его переносимости на фоне приема пинаверия бромида. Препарат принимали 2 раза в день по 100 мг за 3 дня, а затем – 100 мг за 1 ч. до исследования. При оценке двигательной активности сфинктера Одди, по данным эндоскопической манометрии, выявлено сокращение амплитуды и продолжительности многофазной деятельности сфинктера Одди у всех обследованных [7].

Следует отметить, что в целом доказательная база использования спазмолитических препаратов не очень обширна; для выработки рекомендаций, обоснованных с точки зрения доказательной медицины, необходимы дополнительные исследования. Однако уже имеющиеся данные свидетельствуют о том, что современные спазмолитики эффективны и показаны как средства симптоматического устранения боли, дискомфорта и нарушения моторики при спазмах кишечника, СРК, дискинезии желчных путей, а также при подготовке к эндоскопическому/рентгенологическому исследованию ЖКТ с контрастированием.

Список литературы

1. Бартош Л. Ф., Балакина И. В., Гриднева Л. М. Новые подходы к диагностике и лечению гиперкинетической дискинезии желчных путей, ассоциированной с хроническим некалькулезным холециститом // *Клин. мед.* – 2004. – Т.9., № 82. – С. 57–59.
2. Маев И. В., Самсонов А. А., Ульянкина Е. В., Никушкина И. Н., Салова Л. М., Шах Ю. С. Оценка эффективности мебеверина в комплексной терапии хронического бескаменного холецистита и дисфункции желчевыводящих путей // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2007. – № 2. – С. 120–125.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Compendium / под общ. ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: Литтерра, 2006. – 552 с.
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). – Выпуск XII. – М.: Эхо, 2011. – 956 с.
5. Boyer J., Magous R. et al. Contraction of human colonic circular smooth muscle cells is inhibited by the calcium channel blocker pinaverium bromide // *Cell Calcium.* – 2001. – V. 29, N6. – P. 429–438.
6. DiSomma C., Reboa G. et al. Effects of pinaverium bromide on Oddi's sphincter // *Clin. Ther.* – 1986. – V.9. – N1. – P. 119–122.
7. Lamazza A., Tofi A., Bolognese A. et al. Effects of pinaverium bromide in the premedication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and on motor activity of the sphincter of Oddi // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1986. – V.10, N4. – P. 280–284.
8. Lee J., Cheon J., Park J. et al. Effects of Hyosine N-butyl bromide on the detection of polyps during colonoscopy // *Hepatogastroenterol.* – 2010. – V.57, N97. – P. 90–94.
9. Malysz J., Faraway L., Christen M. et al. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1997. – V.75, N8. – P. 969–975.
10. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. V.15, N3. – P. 355–361.

УДК: 616.36-004-08:616.89-008.441.13

МЕТОДЫ АКТИВНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Д. А. Якубов, М. М. Петрова, В. С. Петров, В. Н. Минченкова, С. В. Николаев

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом последипломного образования Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В обзоре представлена характеристика методов активной детоксикации, применяемых в лечении алкогольного цирроза печени; их влияние на механизмы декомпенсации при данной патологии.

Ключевые слова: активная детоксикация, алкогольный цирроз

METHODS OF ACTIVE DETOXICATION IN COMBINATED INTENSIVE CARE IN ALCOHOLIC CIRRHOSIS

D. A. Yakubov, M. M. Petrova, V. S. Petrov, V. N. Minchenkova, S. V. Nikolaev

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

Characteristics of methods of active detoxication with to manage alcoholic cirrhosis have been discussed in the article. Special attention is paid to decompensation mechanisms.

Keywords: active detoxication, alcoholic cirrhosis

Лечение больных циррозом печени продолжает оставаться одной из важнейших проблем медицины вообще и медицины критических состояний в частности. Это обусловлено с одной стороны значительным ростом заболеваемости вирусными гепатитами и алкогольной болезнью печени (АБП), с другой – высокой летальностью этих больных.

Наиболее значимой причиной болезни печени является алкоголь, в результате действия которого у 40–80% больных развивается алкогольный цирроз печени (АЦП) [1, 6, 18].

АЦП характеризуется длительными сроками госпитализации, необходимостью применения интенсивных лечебных мероприятий, часто в условиях реанимационного отделения, и отсутствием тенденции к снижению летальности больных в трудоспособном возрасте [1]. Высокая летальность больных с АЦП связана с прогрессированием полиорганной недостаточности, в формировании которой основное значение принадлежит синдрому системного воспалительного ответа [3, 9]. При этом инициируется ряд взаимосвязанных и отягощающих друг друга патологических процессов: генерализованное повреждение клеточных мембран, эндотоксикоз, оксидативный стресс, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляторного русла, коагулопатии [10, 18, 20, 24, 26]. В связи с этим у большинства пациентов, страдающих указанной патологией, стандартная медикаментозная терапия оказывается мало эффективной [15].

Разрушить сформировавшийся порочный круг можно путем элиминации из сосудистого русла патологических метаболитов, воспалительных факторов и вазоактивных субстанций с помощью методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК) [5, 7, 12, 23]. На современном этапе развития медицины разработаны и внедрены в клиническую

практику различные методы экстракорпоральной детоксикации: реинфузия асцитической жидкости с асцитосорбцией, ее реинфузия после экстракорпоральной концентрации с помощью лиофилизации, ультрафильтрации, каскадной фильтрации, криомодификации; плазмаферез и его разновидности; вено-венозная гемофильтрация, гемодиофильтрация, альбуминовый диализ (MARS – Molecular Absorbent Recirculating System) [2, 12, 13, 15, 30]. Предпочтение отдается наиболее доступному методу экстракорпоральной детоксикации – плазмаферезу, который обеспечивает детоксицирующее, рео- и иммунокорректирующее действие [4, 5, 8].

Традиционно большинство клиник в нашей стране, придерживается консервативной тактики ведения пациентов. До сих пор нет единого мнения об эффективности плазмафереза и продолженной гемофильтрации при циррозе печени. Несмотря на положительные клинические и лабораторные эффекты, выживаемость при декомпенсации алкогольного цирроза печени остается низкой. Одной из причин высокой смертности является лишь частичное замещение вышеперечисленными методами экстракорпоральной гемокоррекции дезинтоксикационной функции печени, а также отсутствие избирательной селективности к токсическим веществам [5]. Кроме того, часть широко используемых методов детоксикации обладают рядом отрицательных эффектов. Немаловажную роль играет высокая стоимость расходных материалов.

Таким образом, неуклонный рост числа пациентов с циррозом печени, неоднозначность подходов в вопросах лечебной тактики и неудовлетворительные результаты лечения определяют необходимость дальнейшей разработки клинических аспектов применения ЭГК при данной патологии.

Наиболее активно в лечении АЦП применяются плазмаферез, гемофильтрация, альбуминовый диализ.

Плазмаферез (ПФ) оказывает комплексное воздействие на организм. В силу того, что происходит вмешательство в среду, обеспечивающую в целостном организме поддержание метаболического и информационного гомеостаза, возникают многообразные эффекты, которые можно разделить на 3 группы: специфические, неспецифические и дополнительные [7, 8, 14]. Основными специфическими эффектами ЭГК являются детоксикация, иммунокоррекция и реокоррекция. ПФ оказывает выраженное детоксицирующее действие за счет быстрого и эффективного удаления из циркуляции аммиака, нарушающего цикл трикарбоновых кислот в мозговой ткани и вызывающего повреждение мембран нейронов; меркаптанов, сульфоксидов и фенолов, ингибирующих митохондриальное дыхание, АТФ-азу, фосфофруктокиназу; полиненасыщенных жирных кислот, угнетающих активность гликолитических ферментов; ароматических аминокислот, вызывающих энцефалопатию; эндотоксина кишечной палочки, повреждающего гепатоциты и угнетающего процесс мочевинообразования; плазменных факторов, усиливающих тканевое повреждение (медиаторы воспаления, комплементарные факторы, фибриноген, белки «острой фазы»). Иммунокорректирующий эффект достигается за счет элиминации из кровотока избытка циркулирующих иммунных комплексов всех классов и функционально неполноценных иммуноглобулинов, преимущественно классов А и G, цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α), продуктов свободнорадикального окисления [14,32]. Однако в некоторых случаях к концу 1-х суток после проведения ПФ уровень различных токсинов может нарастать. Последующие сеансы ПФ способствуют удалению субстратов токсемии, что обеспечивает более полноценную их элиминацию, учитывая, что основная доля токсинов находится во внесосудистом секторе. Поэтому только после 3–4 сеансов отмечается стойкая регрессия эндотоксикоза [7].

По сравнению с другими экстракорпоральными операциями характер эффекта плазмафереза в большей степени зависит от объема и качества плазмозамещения. Благодаря этому экстракорпоральная операция может иметь преимущественно детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность. С учетом вышеперечисленных эффектов существует возможность синдромного воздействия на различные факторы, предопределяющие активность цирротического процесса. Благодаря этому экстракорпоральная операция может иметь преимущественно детоксикационную, иммунокорректирующую и реокорректирующую направленность. Однако имеются указания на то, что ПФ может вызвать ухудшение дыхательной функции легких, вследствие прогрессирования некардиогенного отека легких при включении в инфузионную программу чрезмерного количества кристаллоидных растворов [7]. Этого осложнения

можно избежать правильным качественным замещением удаляемой плазмы. Наряду с этим, возникновение гипердинамического синдрома после указанной операции ЭГК может привести к кратковременному увеличению шунтирования крови в легких и ухудшению оксигенации крови в них [12]. Помимо прочего, ПФ считается «расточительной» операцией, т.к. с плазмой удаляются многие необходимые для организма вещества [7].

Эффективность использования продленной вено-венозной гемофильтрации состоит в улучшении центральной и внутривисцеральной гемодинамики за счет повышения систолического АД, среднего АД, снижения центрального венозного давления, что достигается удалением водорастворимых субстанций средней молекулярной массы (мочевина, аммиак, γ -аминобутировая кислота, октапамин), других токсинов, которые в большом количестве циркулируют в плазме при печеночной недостаточности (свободные жирные кислоты, дигоксиноподобные иммунореактивные субстанции, меркаптаны, фенолы) провоспалительных (IL-1, β , IL-6, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF β) как за счет конвекции, так и путем адсорбции на полиамидных и диализных мембранах [19, 27, 29]. Увеличивается скорость клубочковой фильтрации, снижается уровень мочевины и креатинина плазмы. Корректируются электролитные нарушения, в первую очередь гипонатриемия, являющаяся пусковым моментом развития гепаторенального синдрома. Это дает возможность уменьшить дозу диуретических препаратов, что важно для пациентов с отечно-асцитическим синдромом, годами принимающих диуретики, которые в увеличивающихся дозах вызывают нарушение водно-электролитного баланса, провоцируют развитие синдрома гипонатриемии, способствуют прогрессированию печеночной энцефалопатии и приводят к формированию резистентного асцита [22, 32].

Под влиянием гемофильтрации отмечается существенное улучшение дыхательной функции легких, за счет оптимизации кислородного и углекислого обменов, а также основных параметров функции легочного дыхания. Так в постперфузионном периоде параллельно с улучшением оксигенации крови имеет место уменьшение альвеоло-артериальной разницы по кислороду, увеличение альвеолярной вентиляции, уменьшение альвеолярного шунта. Происходит уменьшение рестриктивных нарушений вентиляции, что сопровождается уменьшением гипервентиляции [19]. Осложнения при гемофильтрации могут быть связаны с экстракорпоральной перфузией (кровотечение, нарушение гемостаза, эмболия), вмешательством в водно-электролитный и кислотно-основной баланс (гипергидратация и дегидратация, гипокалиемия, метаболический алкалоз), стрессом и неселективным очищением (гипогликемия, гипофосфатемия, потеря аминокислот), нарушением теплового баланса (озноб, повышение температуры тела) [22].

Согласно имеющимся данным в генезе развития печеночной, а в дальнейшем полиорганной недостаточности, на сегодняшний день ведущая роль принадлежит связанным с белками и, в первую очередь, с альбумином метаболическим субстанциям. Единственным методом, позволяющим селективно элиминировать их из плазмы, в настоящее время является альбуминовый диализ. MARS дает возможность селективно удалять альбумин-связанные токсические вещества. По градиенту концентрации они переходят из крови больного в концентрированный альбуминсодержащий диализирующий раствор. Снижение альбумин-связанных токсических веществ приводит к уменьшению уровня интоксикации, способствуя регенерации печеночных клеток [11, 23, 30].

В ближайших непосредственных результатах альбуминового диализа можно выделить 3 главных положительных эффекта.

1. Снижение проявлений энцефалопатии за счет резкого уменьшения концентрации аммиака.
2. Снижение гипербилирубинемии, в наибольшей степени, за счет водорастворимой – прямой фракции билирубина. Можно предположить, что альбуминовый диализ убирает компоненты, отрицательно влияющие на растворимость конъюгированного билирубина.
3. Восстановление среднего артериального давления и общего периферического сосудистого со-

противления до физиологического уровня на фоне стабильной частоты сердечных сокращений.

Стабилизация гемодинамики способствует восстановлению фильтрационного давления в почечных клубочках, что приводит к увеличению диуреза. После проведения альбуминового диализа в несколько раз снижается уровень креатинина и мочевины, а также отмечается устранение электролитных расстройств и нарушений кислотно-щелочного состояния [21, 25, 28].

Альбуминовый диализ в последние годы используется как в качестве «моста к трансплантации» [33], так и в качестве самостоятельного средства временного замещения утраченной функции печени. В то же время применение MARS-терапии влечет за собой существенные финансовые затраты, что, в первую очередь, связано с использованием дорогостоящих расходных материалов и большого количества 20% раствора альбумина. Однако единственным радикальным методом лечения больных в данной ситуации на сегодня остается трансплантация печени [17].

Комплексное использование указанных методов экстракорпоральной гемокоррекции, в частности, ПФ, методов заместительной почечной терапии и альбуминового диализа повышает шансы на выживаемость, ранее считавшихся бесперспективными пациентов, продлевая время, необходимое для поиска донорского органа.

Список литературы

1. Белякин С. А., Бобров А. Н., Плюснин С. В. и др. Вклад алкоголя в летальность при циррозе печени // Вестн. Рос. воен. – мед. акад. – 2009. – № 1. – С. 386.
2. Борисов А. Е., Андреева Г. Н., Ибадильин А. С. и др. Реинфузия асцитической жидкости при циррозе печени // Эфферентная терапия. – 1996. – Т.2, № 2. – С. 36–41.
3. Винницкая Е. В., Лазебник Л. Б., Осипов Г. А., Дроздов В. Н. Спонтанный бактериальный перитонит и системная воспалительная реакция у больных циррозом печени // Терапевт. архив, 2011. – № 2. – С. 47–52.
4. Дроздов В. Н., Бордин Д. С., Терьянов М. Б. и др. Роль плазмафереза в профилактике и лечении осложнений цирроза печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 86.
5. Иванов А. Г., Трусов В. В. Оптимизация терапии у больных циррозом печени с энцефалопатией // Клин. мед. – 2008. – № 6. – С. 62–66.
6. Ивашкин В. Т., Уланова И. М. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 1. – С. 8–14.
7. Костюченко А. Л. Экстракорпоральная гемокоррекция при заболеваниях печени // Эфферентная терапия в комплексном лечении внутренних болезней. – СПб., 2000. – С. 234–267.
8. Левитан Б. Н., Сальникова Г. Г., Миах С. Механизмы лечебного действия плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 97–98.
9. Левитан Б. Н., Дедов А. В., Умерова А. Р., Кулыгина Л. Е. Синдром эндотоксемии и содержание сывороточных антиэндотоксиновых антител при ХГ и ЦП // Естественные науки. Астрахань. – 2005. – № 10. – С. 63–69.
10. Маевская М. В., Буеверов А. О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии // 2009. – Т.19, № 2. – С. 14–19.
11. Никифорова О. Е., Бессонова Е. Н., Лесняк О. М., Строганова О. А. Возможности использования альбуминового диализа при терминальной печеночной недостаточности у больных с хроническими заболеваниями печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т.20, № 4. – С. 29–35.
12. Пасечник И. Н., Кутепов Д. Е., Денисов А. Ю., Попов А. В. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения печеночной недостаточности // Вестн. интенс. терапии. – 2007. – № 4. – С. 47–52.
13. Плоцкий А. Н., Бельских А. Н., Хохлов А. В. Методы эфферентной терапии в лечении цирроза печени, осложненного диуретикорезистентным асцитом // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 109.
14. Сальникова Г. Г., Левитан Б. Н., Астахин А. В. и др. Интерферониндуцирующий эффект плазмафереза при хронических гепатитах и циррозах печени // Эфферентная терапия. – 2003. – Т.9, № 1. – С. 112–113.
15. Ash S. R. Extracorporeal blood detoxification by sorbents in treatment of hepatic encephalopathy. // Adv. Ren. Replace Ther. – 2002. – V.9, N1. – P. 3–18.

16. Becker U., Gronbaek M., Johansen D., Sorensen T. I. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers // *Hepatology*. – 2002. – V.35, N.4. – P. 868–875.
17. Burra P., Senzolo M., Adam R., et al. Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) // *Amer. J. Transplantation*. – 2010. – V.10, N.1. – P. 138–148.
18. Crews F. T., Bechara R., Brown L. A., et al. Cytokines and alcohol // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2006. – V.30, N4. – P. 720–730.
19. Davenport A. Hemofiltration in patients with fulminant hepatic failure // *Lancet*. – 1991. – № 338. – P. 1604–1608.
20. Dey A., Cederbaum A. I. Alcohol and oxidative liver injury // *Hepatology*. – 2006. – V.43, N.2. – P.63–74.
21. Donati G., Piscaglia F., Coli L. et al. Acute systemic, splanchnic and renal haemodynamic changes induced by molecular adsorbent recirculating system (MARS) treatment in patients with end-stage cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – V.26, N.5. – P. 717–726.
22. Gardenas A., Guevara M., Gines P. Prevention and treatment of delusional hyponatremia and hepatorenal syndrome // *Advances in the therapy of liver diseases*. – Spain: Ars medica, 2007. – P. 91–100.
23. Jalan R., Kapoor D., Steiner C., Williams R. MARS in decompensated alcoholic liver disease with multi-organ failure // *Gastroenterol.* – 2001. – N.39. – P.12.
24. Khoruts A., Stahnke L., McClain C. J. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology*. – 1991. – V.13. – P. 267–276.
25. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P. et al. Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure // *Crit. Care*. – 2006. – V.10, N.4. – P. 108.
26. Laso F. J., Vaquero J. M., Almeida J., Marcos M., Orfao A. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease // *Cytometry. Clin. Cytom.* – 2007. – V.72, N.5. – P. 408–415.
27. Mathieu D., Gosselin B., Paris J. C., Dautrevaux M., Wattel F. Continuous haemofiltration in encephalopathy associated with hepatic failure (author's transl) // *Nouv. Presse Med.* – 1982. – V.11, N.25. – P. 1921–1925.
28. Mora J. M., Olmedo R., Curiel E. et al. MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) as hepatic extracorporeal care in serious acute liver failure of alcoholic etiology // *Med. Intensiva*. – 2006. – V.30, N.8. – P. 402–406.
29. Nakasone H., Sugama R., Sakugawa H. et al. Alcoholic liver cirrhosis complicated with torsade de pointes during plasma exchange and hemodiafiltration // *J. Gastroenterol.* – 2001. – V.36, N.8. – P. 564–568.
30. Novelli G., Morabito V., Pugliese F. et al. Management of sepsis during MARS treatment in acute on chronic liver failure // *Transplant. Proc.* – 2011. – V.43, N.4. – P. 1085–1090.
31. Rossaro L., Graziotto A., Bonato C. et al. Concentrated ascitic fluid reinfusion after cascade filtration in tense ascitic // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – V.13, N.5. – P. 903–908.
32. Sone J., Saibara T., Himeno H. et al. Assessment of bilirubin clearance capacity of a newly developed ion-exchange adsorption column and its possible use as a supportive therapy in hepatorenal syndrome // *J. Clin. Apher.* – 1990. – V.5, N.3. – P. 123–127.
33. Williams R. The pervading influence of alcoholic liver disease in hepatology // *Alcohol*. – 2008. – V.43, N4. – P. 393–397.

ОБ ЭТИОЛОГИИ И УСЛОВИЯХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

П. И. Подчеко

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней Смоленской государственной медицинской академии,
Россия, 214013, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Согласно литературным сведениям причинами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ошибочно называют дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, язвенную болезнь, состояния с повышенным внутрибрюшным давлением (беременность, асцит, метеоризм, ожирение), медикаменты, расслабляющие нижний пищеводный сфинктер (эуфиллин, миолитики, адrenoблокаторы, антагонисты Ca), дисмоторику пищевода и др. Однако реальная причина гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – соляная кислота, пепсин желудочного сока и/или желчные кислоты, лизолецитин дуоденального содержимого. Они могут длительное время контактировать со слизистой оболочкой пищевода вследствие патологических гастроэзофагеальных рефлюксов и замедления клиренса пищевода от этих веществ. В статье дается обоснование сказанного выше.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, соляная кислота, желчные кислоты, патологические гастроэзофагеальные рефлюксы*

ETHIOLOGY AND TERMS OF DEVELOPMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

P. I. Podcheko

Smolensk State Medical Academy, 214013, Krupskoy str., Smolensk, Russia

According to the literature data gastroesophageal reflux disease is considered to be polyetiological conditions that may be caused by dysfunction of low oesophageal sphincter, diaphragmal hernia, peptic ulcer disease, conditions associated with increased intra-abdominal pressure such as pregnancy, ascites, abdominal flatulence, obesity, intake of some medicines, oesophageal dysmotility, etc. But it is a mistake. The real causative agents of gastroesophageal reflux disease are hydrochloric acid and pepsin of gastric juice and/or bile acids, lysolecithin of duodenal content. These substances may have prolonged contact with oesophageal mucosa due to pathological gastroesophageal reflux and their slowed-down clearance.

Keywords: *gastroesophageal reflux disease, hydrochloric acid, bile acids, pathologic gastroesophageal reflux*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или рефлюкс-эзофагит – заболевание, которое развивается под воздействием патогенов желудочного (соляная кислота, пепсин) и/или дуоденального (желчные кислоты, лизолецитин) рефлюктантов. Она характеризуется воспалением слизистой оболочки пищевода, образованием в ней эрозий, язв, рубцовоязвенной деформации пищевода, метаплазии, дисплазии эпителия (пищевод Баррета) и возможностью развития злокачественного новообразования [6].

Такое определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или рефлюкс-эзофагита соответствует современной конструкции названия болезней. Указываются спектр патологических процессов (воспаление, эрозия, язва, рубцовоязвенная деформация, метаплазия, дисплазия), локализация их (пищевод) и в качестве прилагательного – этиологические факторы (соляная кислота, желчные кислоты). Поэтому логично выделять солянокислотный и желчкислотный варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или рефлюкс-эзофагита. От названия заболевания гастроэзофагеальной рефлюксной болезни следует отказаться. Уже давно не употребляются на-

звания аппендикулярная, колитическая, панкреатическая и другие им подобные болезни.

Врачи и биологи, работающие в сфере биологии, близкой к медицине, всегда стремились к познанию причины болезней. Это обусловлено тем, что этиотропная терапия является одним из наиболее эффективных методов лечения заболеваний, в том числе и рефлюкс-эзофагита. К тому же профилактика болезней базируется во многом на знании причины заболеваний и возможности ее устранения. Таким образом, установление реальной причины болезни имеет важное значение с академической и практической точек зрения.

В медицинской литературе рефлюкс-эзофагит представлен как полиэтиологическое заболевание. Его причинами называют грыжу пищеводного отверстия диафрагмы, дисфункцию нижнего пищеводного сфинктера, дисмоторику пищевода и ослабление его клиренса, язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки, состояния, сопровождающиеся повышением внутрижелудочного и внутрибрюшного давления (асцит, беременность, метеоризм, ожирение), прием медикаментов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер, и др. [4, 5, 7].

Однако такие представления об этиологии рефлюкс-эзофагита не соответствуют действительности. Ни один из названных выше факторов не является причиной рефлюкс-эзофагита. Это и инициировало написание данной статьи.

В сомнительных случаях для установления реальной причины болезней следует руководствоваться философскими категориями, имеющими прямое отношение к медицине: условие, причина, следствие. В этой цепочке главенствует причина. Обычно она конкретная, тропная и агрессивная. Мишенью агрессии причины может быть весь организм, системы тканей и органов, отдельные органы, клетки и субклеточные структуры. Повреждение любой структуры организма причинным фактором всегда вызывает ответную реакцию его регулирующих систем (нервной, эндокринной, иммунной и др.), но с различной долей (степенью) участия и активности. «Болезнь, – по определению академика В. Х. Василенко, – есть реакция организма на повреждение» [3]. Академик А. Д. Адо определяет болезнь, как «... жизнь поврежденного организма при участии процессов компенсации нарушенных функций» [1].

С этих позиций перечисленные выше так называемые причины рефлюкс-эзофагита – дисфункция нижнего пищеводного сфинктера, язвенная болезнь, дисмоторика пищевода, повышенное внутрижелудочное и внутрибрюшное давление – не обладают свойствами причины этого заболевания. Совершенно очевидно, они не могут повреждать слизистую оболочку пищевода и вызывать ответную реакцию ее в виде воспаления и других изменений.

Что же в действительности является причинами рефлюкс-эзофагита? Реальные причины рефлюкс-эзофагита – это соляная кислота и пепсин желудочного сока, а также желчные кислоты и лизолецитин дуоденального содержимого. Эти факторы обладают свойством при контакте повреждать недостаточно защищенную слизистую оболочку пищевода, инициировать ее воспаление и перечисленные выше изменения. Но для этого необходим сравнительно частый и длительный контакт сли-

зистой оболочки пищевода с соляной кислотой и желчными кислотами, что наблюдается при патологических рефлюксах содержимого желудка и 12-перстной кишки в пищевод, вызывая химический ожог его слизистой оболочки.

По данным внутрипищеводной рН-метрии гастроэзофагеальные рефлюксы считаются патологическими, если количество их в течение суток превышает 50, или суммарное время «защелачивания» слизистой оболочки пищевода ($\text{pH} < 4$) продолжается более 1 часа/сутки [4].

Справедливость соляно- и желчкислотной концепции этиологии рефлюкс-эзофагита подтверждается тем, что одним из наиболее эффективных методов его лечения является нейтрализация соляной кислоты и желчных кислот, а также ингибирование желудочной секреции. Поэтому в лечении РЭ традиционно используются антациды и ингибиторы синтеза соляной кислоты. «Уберите причину, и следствие уйдет само», – заметил некий мудрец.

Вместе с тем, следует иметь в виду, что в биологическом объекте причина болезни может быть неопределенно долго, не вызывая заболевания. Для того, чтобы причина могла себя реализовать как патоген, необходимы определенные условия или факторы риска. В случаях рефлюкс-эзофагита роль условий выполняют патологические рефлюксы желудочного и дуоденального содержимого в пищевод, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, дисфункции нижнего пищеводного сфинктера, дисмоторики пищевода, язвенной болезни, повышенного внутрижелудочного и внутрибрюшного давления, прием медикаментов, расслабляющих нижний пищеводный сфинктер, и др.

Устранение условий или факторов риска играет важную роль в лечении и профилактике рефлюкс-эзофагита. С этой целью назначают прокинетики при расстройствах пищеводной моторики и недостаточности кардии, эффективное лечение язвенной болезни, а также устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы оперативным путем и восстановление запирающей функции кардиального отдела пищевода [2].

Список литературы

1. Адо А. Д. Вопросы общей нозологии. – М., 1985. – 110 с.
2. Багмет Н. Н. Современные возможности хирургического лечения неосложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 5. – С. 30–33.
3. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. – М.: Медицина, 1985. – 286 с.
4. Калинин А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. В кн. Гастроэнтерология и гепатология: руководство для врачей / Под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова, – 2-е изд. – М.: МЕД пресс-информ, 2011. – С. 34–50.
5. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Лебедева Е. Г. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Уч. – методич. пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ. – 2000. – 52 с.
6. Подчеко П. И. Лечение рефлюкс-эзофагита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. – Смоленск, СГМА. – 2004. – 34 с.
7. Рапопорт С. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пособие для врачей. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. – 12 с.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ИНТЕРФЕРОНА

Ю. А. Вавиленкова

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В работе изложены основные сведения о системе интерферона, природе различных типов интерферона, их классификации, молекулярной структуре различных интерферонов. Представлено описание механизмов активации системы интерферона, а также ИФН-статус у здоровых лиц при различных видах патологии, а также при аллергических заболеваниях.

Ключевые слова: *система интерферона, α -интерферон, γ -интерферон, иммунитет, аллергические заболевания*

MODERN CONCEPTION OF INTERFERON SYSTEM

J. A. Vavilenkova

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

It has been described the main sentences according to the interferon system, development, molecular structure, classification of different interferon types. Mechanisms of IFN-system activation, IFN-status in healthy persons, in different pathologic processes and in allergic diseases were described in this article.

Keywords: *the interferon system, α -interferon, γ -interferon, immunity, allergic diseases*

Еще задолго до открытия ИФН вирусологи столкнулись с малопонятным феноменом интерференции вирусов (взаимного подавления), и лишь в 1957 г. Isaac and Lindenman выделили белок, ответственный за интерференцию и названный интерфероном (ИФН). На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что ИФН относится к важнейшим факторам устойчивости организма, принимая самое непосредственное участие в различных иммунологических реакциях. Интерфероны – это группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты (вирусная инфекция, антигенное и митогенное воздействие).

В настоящее время сложилось понятие «система интерферона», включающее в себя гены ИФН и их репрессоры, сами ИФН, специфические клеточные рецепторы и ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии ИФН с этими рецепторами (прежде всего $gс$ -РНК-зависимые 2,5, – олигоаденилатсинтетаза и протеинкиназа) [5, 17, 21].

Интерфероны сформировались в филогенезе тогда же, когда сформировалась иммунная система, т.е. у позвоночных. Однако с самого начала они отличались от иммунной системы, так как и объект их действия – чужеродные нуклеиновые кислоты – и способы их распознавания и элиминации не имеют сходства с распознаванием и элиминацией чужеродных белков. Иммунная система имеет специализированные клетки и органы, а разнообразие и специфичность антител свидетельствуют о многообразии антигенных детерминант белков. Система интерферона не имеет ни специализированных клеток, ни органов, она существу-

ет в каждой клетке, так как каждая клетка может быть заражена вирусом и должна иметь систему распознавания и элиминации чужеродной генетической информации (нуклеиновой кислоты). Если эволюция иммунной системы шла по пути увеличения разнообразия антител и специализации клеток иммунной системы, то эволюция системы интерферона – по пути видовой специфичности распознавания «своего и чужого».

Между интерферонами различных типов и другими компонентами иммунной системы существуют тесные прямые и обратные связи [16, 18]. Система ИФН диссеминирована практически по всем клеткам организма и обладает лишь относительной видовой специфичностью [3, 16]. Именно это позволяет ей активно влиять на весь каскад защитных реакций организма (фагоцитоз, воспаление), что и делает ее важнейшим фактором неспецифической резистентности.

Многообразие обнаруживаемых и изученных физиологических функций ИФН, несомненно, указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза [8]. Основные эффекты ИФН можно подразделить на противовирусные, антимикробные, иммуномодулирующие, антипролиферативные, радиопротективные и др.

У человека выделяют 3 различных типа ИФН: ИФН I типа (α , β , ω), ИФН II типа (γ), ИФН III типа (λ). ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω являются первой линией защиты против вирусов и действуют путем индукции большого количества белков [14, 21]. ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω взаимодействуют с общим клеточным рецептором [16]. ИФН- α кодируется 24 различными генами, ИФН- β кодируется одним геном. Эти гены расположены в 9 хромосоме. ИФН- α – это семейство из 20 близкородствен-

ных полипептидов, состоящих из 166 аминокислотных остатков, мономеры. Рецептор для них один – CD118. ИФН-β также состоит из 166 остатков аминокислот, мономер. Рецептором для него также является CD118. ИФН-γ открыт в 1965 году Whee-lock, который сообщил, что фитогемагглютинин может индуцировать в лейкоцитах человека интерферонподобный ингибитор вирусов [1, 4]. Ген, кодирующий синтез ИФН-γ, расположен в 12 хромосоме [2]. ИФН-γ соединяется со специфическим клеточным рецептором и не реагирует перекрестно с рецепторами ИФН-α, ИФН-β, ИФН-ω. В генетическом плане нет гомологии между генами ИФН I типа и геном ИФН-γ.

Природа ИФН

Способность выделять различные типы ИФН найдена у иммунокомпетентных клеток, а также у ряда клеток соединительной ткани [26]. Так продуценты ИФН-γ выявлены среди периферических моноцитов человека [24]. Существует ряд косвенных данных о физиологической секреции небольшого количества ИФН-α в здоровом организме. Известно, что в плазме здоровых доноров ИФН, как правило, не находят или обнаруживают в незначительном количестве (≤ 4 МЕ/мл). Однако такая концентрация может быть вполне достаточной для проявления биологического эффекта. Установлено, что клетки здоровых лиц не способны вырабатывать спонтанный ИФН.

Секреция ИФН из клеток продуцентов находится под контролем некоторых пептидных гормонов, глюкокортикостероидов, простагландинов. Интересно отметить, что глюкокортикоиды стимулируют выброс лимфоцитами ИФН [5].

Клетки-продуценты ИФН-α

ИФН-α способны синтезировать практически все иммуноциты. Основными продуцентами ИФН-α считаются макрофаги и В-лимфоциты [22]. В-лимфоциты могут синтезировать ИФН-α в ответ на воздействие разными индукторами, например, при сокультивировании с аллогенными и ксеногенными опухоленными клетками. ИФН-α/β синтезируется клетками костного мозга мышей в ответ на стимуляцию аллогенными спленоцитами. Кроме того, имеются не прямые доказательства участия В-клеток в продукции ИФН-α, например, ЛПС и *S. parvum* – стимуляторы В-клеток – индуцируют синтез ИФН-α в спленоцитах. Удаление из этой популяции В-клеток при помощи антисыворотки и комплемента полностью подавляет синтез ИФН. Помимо обычного кислотоустойчивого ИФН-α, В-лимфоциты синтезируют также кислотолабильный ИФН-α в ответ на индукцию В-клеточными митогенами и различными микроорганизмами [12, 13, 20].

Большинство исследователей отрицают роль Т-клеток в продукции ИФН-α. Однако лейкоциты человека, пропущенные через нейлоновую вату,

адсорбирующую в основном клетки В-типа, могут синтезировать ИФН-α. Такой же способностью обладают мышинные Т-клетки.

Известно, что клетки миндалин, селезенки, костного мозга и лимфы человека способны синтезировать ИФН-α в такой же степени, что и лейкоциты периферической крови человека. Макрофаги, выделенные из клеток костного мозга человека, синтезируют ИФН-α в ответ на заражение вирусами или обработку низкомолекулярными соединениями [14].

Препаратов, индуцирующих синтез ИФН-α, очень много. Вероятно, это объясняется тем, что семейство ИФН-α насчитывает большое число субтипов.

Естественным индуктором биосинтеза ИФН-α и ИФН-β являются двухспиральные РНК, которых в норме не бывает в эукариотических клетках, но которые являются характерным продуктом в жизненном цикле многих вирусов [9].

К индукторам, стимулирующим образование ИФН-α лимфоцитами, относятся также опухолевые, вирустрасформированные, вирусиндуцированные и даже незараженные ксеногенные клетки [18]. Высокоактивными индукторами ИФН-α являются микроорганизмы, в частности бактерии. Классическими индукторами ИФН-α служат вирусы. Наиболее часто для синтеза ИФН-α в лейкоцитах человека используют вирус Сендай и вирус болезни Ньюкасла. Активным индуктором может быть как инактивированный вирус, так и инфекционный материал [5].

Клетки-продуценты ИФН-β

Основными продуцентами ИФН-β являются клетки фибробластного и эпителиоидного типа. Кроме того, в продукции ИФН-β могут принимать участие и клетки иммунной системы. Лейкоциты периферической крови, в ответ на митогенную стимуляцию, также способны синтезировать данный тип ИФН. Способностью синтезировать ИФН-β обладают В- и Т-лимфобластоидные линии клеток в ответ на вирусную стимуляцию [11].

ИФН-α и ИФН-β индуцируют транскрипцию генов, продукты которых способны подавлять репликацию вирусов и редупликацию собственной ДНК клетки и, следовательно, пролиферацию клеток. На этом основано применение интерферонов при онкологических заболеваниях в тех случаях, когда на опухолевых клетках экспрессированы рецепторы для ИФН.

ИФН-α и ИФН-β индуцируют экспрессию молекул МНС I, а также протеинов ТАР (транспортеров пептидов-антигенов) и компонентов протеасом Lmp2 и 7, что способствует распознаванию вирусинфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. ИФН-α и ИФН-β активируют НК-клетки к лизису вирусинфицированных клеток. Повышение экспрессии МНС I класса на неинфицированных клетках способствует их защите от киллерной атаки НК-клеток [8, 19].

Клетки-продуценты ИФН- γ

ИФН- γ синтезируют Т-лимфоциты – субпопуляции Th1, CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки. ИФН- γ , продукт единственного структурного гена, полипептид из 143 остатков аминокислот, мономер [5]. Рецептор для ИФН- γ – мембранная молекула CD119. Описаны люди с мутациями в генах рецептора для ИФН- γ , клинически у них наблюдается иммунодефицит со снижением резистентности к внутриклеточным бактериальным инфекциям [23].

Процесс синтеза ИФН- γ зависит от участия вспомогательных клеток, в основном моноцитов и макрофагов. Последние не вырабатывают ИФН- γ непосредственно сами, но в их присутствии синтез этого лимфокина резко усиливается. Помимо Т-клеток возможными продуцентами ИФН- γ могут быть В-лимфоциты в присутствии вспомогательных клеток при длительном культивировании с митогенами. Установлены конкурентное участие В-лимфоцитов и моноцитов в качестве вспомогательных клеток в синтезе ИФН- γ , а также возможность различных Т-клеточных митогенов вовлекать разные субпопуляции Т-клеток в процесс синтеза ИФН- γ . Так, например, СЭА индуцирует наиболее высокий уровень ИФН в тимоцитах и спленоцитах, в то время как наибольшая активность ИФН в ответ на индукцию ФГА отмечается в Т-клетках, выделенных из лимфатических узлов и селезенки. Известно, что степень зрелости тимоцитов не является определяющим условием их способности синтезировать ИФН- γ . Механизм индукции ИФН- γ наиболее изучен при стимуляции лимфоцитов митогенами. Индукция осуществляется в результате окисления мембрансвязанной галактозы, что экспериментально подтверждается усилением продукции ИФН- γ лимфоцитами при обработке их ионофором Ca²⁺ A23187. Таким образом, двухвалентные ионы могут играть роль «вторичных мессенджеров» в триггерном механизме продукции ИФН [17, 24].

К числу индукторов, стимулирующих синтез ИФН- γ , относятся Т-клеточные митогены, такие как лектины, оксиданты, антилимфоцитарные сыворотки и фрагменты их иммуноглобулинов, специфические антигены и аллоантигены, участвующие в процессе распознавания клеток, в частности антигены главного комплекса гистосовместимости. Синтез ИФН- γ инициируют большинство микроорганизмов. Поскольку вирусы обладают антигенными свойствами, они также могут индуцировать синтез ИФН- γ . В сенсibiliзированных клетках синтез ИФН- γ происходит гораздо быстрее при стимуляции антигеном, чем при индукции митогенами. Если при индукции митогенами ИФН- γ секретируется через 48–72 часа, то при антигенной стимуляции выход его наблюдается уже через 2 часа после контакта антигена со специфической мишенью [7, 15]. Этот процесс «ускоренного» синтеза ИФН в ответ на антигенную стимуляцию, вероятно, чрезвычайно важен для организма,

так как влияет на течение инфекционного процесса, обеспечивая не только быстрый, но и локально действующий механизм, препятствующий распространению вирусной инфекции.

ИФН- γ является мощным активатором макрофагов. Именно посредством этого цитокина Th1 цитотоксические лимфоциты, НК-клетки направляют макрофаги для выполнения деструктивных функций в отношении тканей, поврежденных антигеном в очаге воспаления. В деструкцию вовлекаются и прилегающие клетки окружающих тканей. Активированные макрофаги выделяют кислородные радикалы, радикал окиси азота, гидролитические ферменты, которые, пытаясь разрушить патоген, травмируют и собственные клетки. ИФН- γ активирует также НК-клетки к осуществлению ими цитолиза клеток-мишеней.

Важной функцией данного цитокина является индукция экспрессии на клетках белков МНС I и МНС II, тем самым способствуя представлению антигенов для Т-лимфоцитов. Кроме того, ИФН- γ , продуцируемый CD8+ цитотоксическими лимфоцитами, вносит свой вклад в их противовирусное действие. ИФН- γ является локальным кофактором в направлении дифференцировки CD4+ Th0-клеток в Th1. Помимо этого, данный тип ИФН участвует в переключении биосинтеза изотипов иммуноглобулинов. ИФН- γ индуцирует также экспрессию супрессорной молекулы SOCS-1. У мышей с нокаутом гена SOCS-1 наблюдается хроническую активацию STAT1, задержку роста, анемию, лимфопению, повышенный апоптоз лимфоцитов и летальный исход через несколько недель после рождения [2, 5, 6].

К недавно открытым интерферонам типа 3 относятся ИФН- λ 1 (ИЛ-29), ИФН- λ 2 (ИЛ-28A), ИФН- λ 3 (ИЛ-28B). Интерфероны 3 типа имеют свой собственный рецепторный комплекс, состоящий из 2-х цепей: ИЛ-28R α и ИЛ-10R β . Механизмы активации синтеза данных интерферонов изучены недостаточно, но известно, что важную роль в этом процессе играет двунитчатая РНК вируса [12, 16, 23].

Функционирование системы ИФН [5] складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма на внедрение чужеродной информации:

Индукция → продукция → действие → эффекты.

Схематично можно выделить 4 основных звена данной цепочки.

1. Индукция или «включение» системы, приводящей к депрессии генов ИФН, транскрипции их информационных РНК с их последующей трансляцией. При стимуляции клеток индуктором происходит активация генов, кодирующих белки ИФН, и трансляция-продукция этих белков. Интерферон секретируется во внеклеточную жидкость и через рецепторы действует на другие клетки. В результате связывания ИФН с рецепторами индуцируется процесс синтеза протеинов, которые повышают резистентность клетки к чужеродному агенту. Возможен

перенос таких протеинов на соседние клетки, не контактирующие ни с индуктором, ни самим интерфероном [20].

2. Продукция – синтез клетками α -, β -, γ - ИФН и секреция их в окружающую среду.
 3. Действие – защита окружающих клеток от чужеродной информации вновь образованными ИФН.
 4. Эффекты – антивирусные, иммуномодулирующие, антитуморогенные, радиопротективные.
- Всего к настоящему времени описано более 100 разнообразных эффектов ИФН [5].

Спектр основных биологических эффектов ИФН:

1. Подавление размножения внутриклеточных инфекционных агентов вирусной и невирусной природы (хламидии, риккетсии, бактерии, простейшие).
2. Подавление или усиление продукции антигенов.
3. Стимуляция макрофагов, усиление фагоцитоза.
4. Усиление цитотоксического действия sensibilized лимфоцитов на клетки-мишени.
5. Активация естественных киллерных клеток.
6. Стимуляция освобождения гистамина базофилами.
7. Усиление синтеза простагландинов.
8. Усиление формирования антител главного комплекса гистосовместимости.
9. Усиление или ингибирование активности ряда клеточных ферментов.
10. Усиление цитотоксического действия двухнитевых РНК.
11. Подавление гиперчувствительности замедленного типа.
12. Антипролиферативная активность.
13. Антитуморогенный эффект.
14. Антимутагенный эффект.
15. Антитоксическое действие.
16. Радиопротективный эффект.
17. Многочисленные изменения клеточных мембран.
18. Стимуляция выработки факторов и молекул адгезии.
19. Индукция процессов дифференцировки и пролиферации лимфоцитов и макрофагов.

В последнее время большое внимание уделяют исследованию взаимоотношений клеточного иммунитета и ИФН. Так J. Ranson и соавторы считают, что ИФН- γ является важнейшим цитокином и осуществляет взаимодействие между Т-клетками и макрофагами, активирует цитотоксическую активность, играет первостепенную роль в дифференциации и созревании Т-клеток в тимусе [10].

Интерфероны могут воздействовать на клетки иммунной системы различными путями, изменяя: 1) клеточную поверхность, 2) продукцию и секрецию внутриклеточных белков, 3) функциональную

активность лимфоцитов, 4) стимулируя или ингибируя функции эффекторных клеток.

Модуляция экспрессии белков МНС является важным аспектом иммунобиологического действия ИФН, так как через эти поверхностные структуры осуществляются межклеточные взаимодействия в процессе иммунного ответа. Для проявления биологических эффектов ИФН- γ экспрессия антигенов I класса необязательна, тогда как биологическая активность ИФН- α и - β осуществляется только в результате усиления экспрессии этого класса антигенов.

Установлено, что α/β -интерфероны и γ -интерферон по-разному действуют на антигены клеточных мембран. ИФН- α и - β усиливают экспрессию антигенов МНС I класса в клетках различного происхождения. В то же время эти два типа ИФН не индуцируют экспрессию антигенов МНС II класса. Обработка же различных популяций клеток ИФН- γ усиливает на мембранах этих клеток экспрессию антигенов МНС II класса [13, 18]. Однако имеются данные о том, что препараты γ -интерферона также усиливают экспрессию антигенов МНС II класса на моноцитах человека [3, 27].

Эффекты интерферонов на антигены МНС II класса имеют большое значение для контроля иммунного ответа. Так, например, Т-хелперы распознают антигены при участии HLA-DR – антигенов на поверхности антигенпрезентирующих клеток. В свою очередь активированные Т-хелперы секретуют лимфокины (в частности, ФНО и ИФН- γ), которые усиливают экспрессию антигенов этого класса на макрофагах. Другой способ воздействия интерферона на клеточную поверхность заключается в увеличении числа Fc-рецепторов для IgG. Этот класс рецепторов помогает макрофагам выполнять важные иммунологические функции, включающие уничтожение иммунных комплексов, фагоцитоз и антителозависимую токсичность [6, 7].

После присоединения ИФН к рецепторам клеточной поверхности следует индукция синтеза ряда клеточных белков или, наоборот, ингибирование их продукции. Как правило, эти белки проявляют энзиматическую активность. ИФН участвуют в синтезе других цитокинов, индуцируя и/или регулируя их продукцию. Так, например, установлено, что ИФН- γ индуцирует синтез 8 пептидов в покоящихся и стимулированных Т-клетках, а также высвобождение нейтрофилами лизосомальных энзимов, которые обеспечивают цитотоксическую активность клеток. ИФН- γ индуцирует в макрофагах синтез фактора некроза опухолей [12, 13].

Активация противоопухолевых и антимикробных механизмов требует для своего осуществления стимуляции макрофагаактивирующих факторов. Одними из таких факторов являются ИФН- γ и ФНО. Известно, что ФНО и ИФН- γ могут потенцировать действие друг друга, вызывая синергичный эффект [15]. Существует прямая и обратная связь между синтезом ИЛ-2 и ИФН- γ . Эти два лимфоки-

на выполняют регуляторную роль по отношению друг к другу [5].

В настоящее время нет четкого представления о влиянии ИФН- γ на рост и пролиферацию В-лимфоцитов. Известно, что ИФН- γ способен ингибировать дифференцировку В-клеток, и ИФН всех трех типов стимулируют их пролиферативный ответ. Однако, по данным Hokland с соавторами, только ИФН- γ ингибирует пролиферацию В-клеток [7, 21].

Большие дозы интерферонов всех типов оказывают супрессорное воздействие на продукцию антител на ранних этапах антителообразования. Это может быть результатом ингибции как Т-хелперов, так и В-лимфоцитов. ИФН, добавленный в конечной фазе антителообразования, может даже увеличить выработку антител. Степень подавления синтеза антител зависит от уровня дифференцировки клеток-продуцентов: менее дифференцированные клетки более чувствительны к супрессорному влиянию ИФН (20, 27). Другие авторы указывают на увеличение антителообразования клетками селезенки под действием малых доз ИФН- α . Предполагается, что ИФН непосредственно взаимодействует с В-лимфоцитами, приводя к подавлению их активности и увеличению антителообразования [24].

ИФН- γ способствует биосинтезу плазматическими клетками IgG2a, однако ингибирует синтез IgG2b, IgG3b и IgE. Таким образом, ИФН- γ является антагонистом ИЛ-4 в отношении изоспецифической регуляции гуморального иммунного ответа [9, 14].

Основными же цитокинами, влияющими на способность В-клеток вырабатывать антитела класса IgE, являются ИЛ-4 и ИФН- γ , которые в этом случае обладают антагонистическими свойствами [16, 21]. Интенсивность и продолжительность IgE-ответа в основном определяется взаимодействием этих цитокинов.

Взаимодействие антагонистических регуляторных эффектов ИФН- γ и ИЛ-4 обуславливает раздельную активацию субклассов Т-хелперов: Th1 и Th2 [5, 16]. Как известно, хелперы первого типа (Th1) отличаются от хелперов второго типа (Th2) по спектру продуцируемых ими цитокинов. Th1-клетки продуцируют, наряду с другими цитокинами, ИЛ-2, ИФН- α , ИФН- γ и реализуют тем самым, наряду с синтезом IgG, ряд антибактериальных, противовирусных, цитотоксических защитных механизмов. Th2-клетки характеризуются продукцией ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и др., участвующих в реализации механизмов аллергического воспаления [17, 21].

Изначально ИФН изучали одновременно на разных уровнях: молекулярном, клеточном, организменном, а с появлением доступных препаратов и разработкой методов определения интерферонов статуса – и на популяционном. В результате были получены фундаментальные сведения о структуре ИФН, закономерностях их индукции и продукции, хромосомной локализации генов ИФН,

рецепторов для ИФН; созданы рекомбинантные α -, β -, γ -ИФН, выявлены основные показания и противопоказания к клиническому использованию этих препаратов [5, 27].

Интерфероновый статус в норме и при различных формах патологии

ИФН являются продуктами активированных клеток, лишенными специфичности в отношении антигенов и служащие медиаторами межклеточных и межсистемных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе и воспалении [11]. Расстройство продукции и рецепции ИФН может явиться основой формирования многих патологических процессов [13].

По значимости система ИФН приближается к системе иммунитета, а по универсальности даже превосходит ее. Именно эта универсальность ИФН, делающая их важнейшими факторами неспецифической резистентности, послужила основанием для предложения интегрального понятия «интерфероновый статус» (ИФН-статус) [17].

В основу оценки ИФН-статуса положено определение трех основных параметров:

- циркулирующего в крови ИФН, т.н. сывороточного ИФН;
- уровня продукции α -ИФН в ответ на обработку вирусными индукторами (интерфероновая реакция лейкоцитов);
- уровня продукции γ -ИФН в ответ на обработку лимфоцитов митогенами (ФГА, СЭА, СОНА).

В отдельных случаях могут быть использованы дополнительные методы характеристики интерферонов статуса: продукция кислотостабильного, кислотолабильного ИФН, выявление активности НК-клеток, обнаружение продукции спонтанного ИФН; обнаружение индуцируемых ИФН ферментов; определение уровня антивирусного состояния мононуклеаров по способности размножения в них разных вирусов и ряд других.

Уровень сывороточного ИФН служит объективным суммарным показателем количества этих белков *in situ*.

У здоровых людей при значительном индивидуальном разбросе в большинстве случаев (90%) титры циркулирующего ИФН не превышают фоновых значений (1–2 ЕД/мл).

Согласно современным представлениям, этот уровень ИФН представляет собой смесь α -, β -, γ -типов и играет важную физиологическую роль. Для физиологического интерферонового ответа характерна местная продукция клетками ИФН, секретлируемого в окооклеточную жидкость, где молекулы ИФН непосредственно контактируют с постоянно циркулирующими клетками крови, в основном с лейкоцитарно-лимфоцитарным пулом. Таким образом, в кровотоке поступает лишь незначительная часть вырабатываемого в физиологических условиях ИФН, где он практически не определяется из-за разведения и быстрого выведения.

Определение продукции α - и γ -ИФН дает важную информацию о потенциальной активности системы ИФН в организме. У 80% здоровых людей лейкоциты и лимфоциты способны к выраженной продукции (≥ 64 ЕД/мл) α - и γ -ИФН. Следует отметить, что способность лейкоцитов продуцировать ИФН у здоровых людей нестабильна и обусловлена, видимо, состоянием иммунореактивности организма в период обследования [5].

В целом ИФН-статус в норме характеризуется, как правило, фоновыми значениями циркулирующего ИФН в сочетании с достаточно выраженной способностью лейкоцитов и лимфоцитов α - и γ -ИФН.

Обнаружена статистически достоверная отрицательная взаимосвязь между способностью лимфоцитов синтезировать α - и γ -ИФН. Так у лиц с менее выраженной продукцией лейкоцитами α -ИФН отмечалась более высокая способность лимфоцитов к образованию иммунного ИФН и наоборот.

Существует целый ряд факторов, влияющих на интерференообразование в организме человека и приводящих к первичному или вторичному дефициту ИФН:

- генетические факторы: группа крови, главный комплекс гистосовместимости;
- факторы внешней среды: питание, биоритмы, стресс;
- препараты (витамин А), гормоны (гидрокортизон, эстрадиол), антиметаболиты, антибиотики;
- прочие факторы: возраст, препараты, подавляющие образование ИФН (винкристин, колхицин, цитохалазин В).

Нарушение синтеза нормальных ИФН и появление в крови патологических ИФН подчас становятся пусковым механизмом развития различных заболеваний – аллергических, аутоиммунных, тяжелых вирусных инфекций и онкологических заболеваний [5].

Развернутое изучение ИФН-статуса проведено к настоящему времени более чем у 40 000 больных с различными острыми и хроническими вирусными, аллергическими, аутоиммунными, онкологическими и другими заболеваниями.

Однако эти исследования пока не дали однозначного ответа на вопрос: является ли дефицит ИФН первичной причиной возникновения различных заболеваний или эти заболевания приводят к развитию вторичного ИФН-дефицита. Так или иначе, определение ИФН-статуса позволило установить ряд характерных изменений системы ИФН.

Вирусные инфекции в большинстве случаев сопровождаются значительным повышением уровня циркулирующего ИФН с первых часов заболевания. Параллельно происходит активация ИФН-зависимых внутриклеточных противовирусных механизмов и иммунных реакций. При этом отмечается прямая корреляция между уровнем сывороточного ИФН и противовирусным состоянием лимфоцитов. Вместе с тем снижается продукция α - и

γ -ИФН при соответствующей индукции лейкоцитов и лимфоцитов, а в 18% случаев наблюдается спонтанная продукция ИФН (*in vitro*) с низкими титрами ИФН – 16–32 ЕД/мл [5, 6].

В целом от скорости включения системы ИФН в процесс противовирусной защиты организма зависят течение и исход заболевания. Отсроченная или сниженная продукция эндогенного ИФН может привести к хронизации заболевания или к злокачественному прогрессированию вирусной инфекции вплоть до летального исхода.

При обследовании ИФН-статуса у пациентов с инфекциями, вызываемыми внутриклеточными возбудителями (микобактерии), показано, что у них в период активной инфекции наблюдается нарушение системы ИФН- γ на разных уровнях: уменьшается содержание CD3+IFN γ +клеток периферической крови, снижается продукция ИФН- γ -клетками 30%-ной цельной крови как ФГА-, так и РРД-индуцированная; снижается продукция IL12p70 клетками цельной крови и нарушается ответ на ИФН- γ в тесте цельной крови и МНК. В период отсутствия признаков активной микобактериальной инфекции показатели системы ИФН восстанавливаются до нормальных значений [2, 19].

В работе, посвященной изучению состояния системы ИФН у больных при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, показано, что в патогенезе данного заболевания участвует система ИФН, при этом степень изменений ИФН-статуса зависела от степени тяжести и периода заболевания [4, 14].

По данным ряда исследователей [21, 24, 27], при неспецифическом язвенном колите в 100% случаев выявляется глубокое подавление α - и γ -интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов, при этом также обнаружена прямая корреляция между степенью тяжести заболевания и выраженностью нарушений в системе ИФН.

В 1983 г. Р. В. Петровым была предложена концепция «мобилей» [10], сущность которой состоит в том, что систему иммунитета и интерферона представляют в виде совокупности компонентов, объединенных в единое целое разнообразными по направлению и силе связями. Любая нагрузка на одно звено системы перераспределяется между другими звеньями, причем сдвиг какого-либо показателя может быть скомпенсирован или не скомпенсирован системой, а, следовательно, вся система останется нормальной или же возникает патологическое состояние (см. таблицу).

Наиболее частый тип нарушений ИФН-статуса наблюдается при аллергических, острых вирусных и бактериальных инфекциях, при стрессах. При таких состояниях имеет место различная степень повышения титра циркулирующего ИФН с одновременным глубоким подавлением ИФН-продуцирующей способности иммунокомпетентных клеток. При этом циркулирующий ИФН может быть представлен смесью разных типов (α , β , γ) или преимущественно одним типом [10].

Таблица. Показатели ИФН-статуса при различных видах патологии

Заболевания	Виды, типы ИФН			Изменения ИФН-статуса
	Сывороточный	α	γ	
Здоровые лица (контрольная группа)	норма	норма	норма	Все показатели в пределах нормы
Стрессы, аллергические заболевания, ОРВИ	↑	↓	↓	Разная степень повышения циркуляции ИФН в сочетании с подавлением α - и γ -звеньев
Хронические вирусные инфекции (герпес, гепатит)	норма	↓	↓	Подавление показателей α - и γ -звеньев
Аутоиммунные заболевания	Норма или ↑	↓	норма	Подавление α -звена
Онкопатология	Норма или ↑	норма	↓	Подавление γ -звена

Оценивая информативность показателей ИФН-статуса, можно прийти к следующим заключениям:

1. Существует прямая связь между показателями α - и γ -ИФН, тяжестью заболевания и обратная связь с количеством сывороточного ИФН.
2. Повышение титров циркулирующего ИФН может свидетельствовать об острой стадии заболевания.
3. снижение продукции α - и γ -ИФН говорит о дефектности системы ИФН и является показанием для ИФН-стимулирующей терапии.
4. Активная продукция эндогенного ИФН указывает на целесообразность ИФН-терапии.
5. Восстановление (нормализация) показателей ИФН обычно связано с процессами выздоровления;
6. Определение ИФН-статуса в динамике при использовании различных препаратов (ИФН, индукторов ИФН, иммуномодуляторов и др.) может выступать как объективный критерий эффективности терапии.
7. Показатели ИФН-статуса в целом позволяют судить об иммунореактивности организма *in situ*, за исключением случаев первичного иммуно- или интерферонодефицита [5].

Роль системы интерферона в патогенезе аллергических заболеваний

Как известно, в патогенезе аллергических заболеваний, в том числе поллиноза, ведущая роль отводится изменениям в функционировании различных звеньев иммунной системы, межклеточные взаимодействия которой осуществляются с участием цитокинов, в частности системы ИФН. При аллергических заболеваниях состояние показателей иммунной системы и ИФН наиболее часто характеризуется наличием обратных корреляционных связей: при нормальной или даже повышенной иммунореактивности отмечается угнетение интерферонеза.

Такое подавление функций системы ИФН у больных с аллергопатологией может, по-видимому, объяснить характерный для них высокий уровень вирусных заболеваний и возникновение обострений аллергического процесса на фоне вирусных инфекций. Однако многие вопросы, связанные с изучением взаимосвязей и взаимовлияний обеих защитных систем *in vivo*, остаются пока открытыми.

Считают, что генетические нарушения регуляции синтеза ИФН- γ могут привести к развитию аллергических реакций [7, 17]. Литературные данные последнего десятилетия свидетельствуют о том, что в регуляции аллергических реакций наряду с ИФН- γ принимают участие ИФН- α и ряд других цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-3 и др.), образующиеся преимущественно при активации Th2-лимфоцитов (кроме ИФН- α , синтезируемый при активации Th1-клеток) [1, 17, 19]. Баланс между позитивными и негативными эффектами цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 лимфоцитами, регулирует аллергическое воспаление.

В норме поступление антигенов на слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта стимулирует синтез ИФН- γ в региональных лимфатических узлах. Это ведет к селекции Th1-клеток (при участии антигенспецифических Т-супрессоров) и запуску реакции по Th1-пути. Напротив, у лиц с предрасположенностью к аллергическим заболеваниям проявляют активность лимфоциты типа Th2.

Попадание в организм аллергена активирует макрофаги и вызывает в них секрецию клеточных факторов (ИЛ-1, ИФН- γ), стимулирующих Т-клетки. Если Т-клетки продуцируют преимущественно ИФН- γ , активированная при антигенспецифическом контакте В-клетка дифференцируется под действием своего регуляторного сигнала в IgG-продуцирующую плазматическую клетку. Напротив, если происходит преимущественная про-

дукция ИЛ-4, это индуцирует продукцию плазматическими клетками IgE [26].

Необходимо отметить, что часть факторов, продуцируемая Th2, ингибирует функции и пролиферацию Th1 и наоборот: ИФН- γ оказывает ингибирующее действие на Th2; ИЛ-4, ИЛ-10 и др. подавляют функции Th1 [7, 12].

О том, что в продукции антител класса IgE принимают участие цитокины, известно давно [3, 5]. В частности, доказано, что уровень образования IgE зависит от соотношения продукции ИЛ-4 и ИФН- γ [22]. Выяснено, что переключение на синтез иммуноглобулина определенного изотипа (в частности IgE) осуществляется в ранний период иммунного ответа и зависит от последовательности секреции разных лимфокинов [23]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* показано, что культура лимфоцитов, стимулированная аллогенными клетками, не способна продуцировать IgE, однако в большом количестве секретирует ИФН- γ . Тогда как предварительная обработка культуры клеток ИЛ-4 сопровождается синтезом IgE и подавлением продукции ИФН- γ [22].

Продемонстрирована возможность регуляции синтеза IgE *in vitro* при помощи фармакологически модифицированных поверхностных структур МНК, выступающих в роли мембранассоциированных медиаторов [15, 27]. В частности отмечено, что непосредственное внесение рекомбинантного ИФН- α (реаферона) в культуру МНК здоровых доноров и больных полинозом вызывает торможение синтеза IgE, тогда как предварительная преинкубация МНК с реафероном способствует усиленной продукции IgE.

По данным Ф. И. Ершова (1996г), при некоторых аллергических заболеваниях, в частности при брон-

хиальной астме, аллергической крапивнице, циркуляция повышенного количества сывороточного ИФН четко коррелирует с тяжестью заболевания и считается неблагоприятным прогностическим признаком [6]. С другой стороны, выявлено, что при бронхиальной астме выявляемый в сыворотке ИФН в основном (на 80–90%) представлен γ -типом, что является результатом неспецифической реакции организма на попадание инфекционных и сенсибилизирующих агентов, выступающих одновременно как индукторы ИФН, и может рассматриваться как защитная реакция [5].

В ряде работ, посвященных изучению системы ИФН у больных с аллергической бронхиальной астмой, показано, что при данной патологии также имеет место дефицит продукции различных типов ИФН, который более выражен в период обострения заболевания и зависит от степени тяжести патологии [5, 6, 9, 14].

За последнее десятилетие появилось много работ по исследованию динамики цитокинового статуса у больных с аллергическими заболеваниями при применении различных способов терапии и в разные периоды заболевания [9, 14, 15].

Проведение клинических исследований по изучению эффективности ИФН в комплексной терапии больных атопическим дерматитом, аллергическим ринитом показало, что они способствуют быстрому купированию клинических симптомов, сокращению сроков лечения, объема медикаментозной терапии и нормализации иммунологических показателей [2, 5, 15]. Многообразие описанных эффектов ИФН указывает на широкие контрольно-регуляторные функции этой системы, направленные в целом на сохранение гомеостаза [5, 6].

Список литературы

1. Балаболкин И. И., Комарова Л. С. ИЛ-1 и 2 в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Аллергол. и клинич. иммунология. – 1994. – № 1. – С. 84–86.
2. Безруков К. Ю. Интерферон и его применение в педиатрии // Вопр. охр. материн. и детства. – 1987. – № 12. – С. 46–51.
3. Вельтищев Ю. Е., Святкина О. Б. Аллергия у детей // Вестн. перинатологии. – 1995. – № 1. – С. 6–10.
4. Василенко Р. Н., Кондаков К. Э. Изучение ииунорегуляторных свойств реаферона // Ж. микробиол., эпидем. и иммунобиологии. – 1989. – № 12. – С. 54–57.
5. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) – М., «ГЭОТАР-Медиа», 2005. – 322 с.
6. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М., Медицина, 1996. – 20–21 с.
7. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
8. Ершов Ф. И., Новохатский А. С. Интерферон и его индукторы. – М.: Медицина, 1980. – 27 с.
9. Клиническая иммунология и аллергология // Под ред. Л. Йегера. – М., 1990. – Т. 3. – С. 528.
10. Петров Р. В. Я или не я (иммунобиологические мобили). – М., Медицина, 1983. – 272 с.
11. Тазалухова Э. Б., Мезенцева М. В., Ершов Ф. И. Природа интерферонов // Антибиотики и химиотерапия. – 1991. – № 11. – С. 40–44.
12. Фрейдлин И. С. Диагностическая и прогностическая значимость иммуноцитоклиновых тестов // Клини. иммунология. – 1995. – № 1. – С.81.
13. Фрейдлин И. С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 44–45.
14. Чердеев А. Н. Интерлейкины: функциональная роль как медиаторов иммунной системы // Лабор. дело. – 1990. – № 10. – С. 9–11.
15. Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В. Иммунофизиология – Екатеринбург, УрО РАН, 2002. – С. 18–20.
16. Шабалина Н. В., Малиновская В. В. Интерфероновая система человека: биологическая роль и взаимосвязь с иммунной системой // Росс. вестн. перинат. и педиатрии. – 1995. – № 5. – С. 29–35.

17. Bell S. J., Metzger W. J., Gilmour M. I. A role of Th2 T-memory cells in early airway obstruction // *Cell Immunology*. – 1996. – V.170, N2. – P. 175–179.
18. Beran M., Keating M. J. Neuro-endocrine-immune system interaction // *Blood*. – 1998. – V.72, N2. – P. 728–738.
19. Cirelli R., Herne K. Interferons: An Overview of Their Pharmacology // *Clin. Immunoter.* – 1996. – N5. – Suppl.1. – P. 22–29.
20. Fisher D. G., Rubinshtein M. *Cell. Immunol.* – 1983. – V.81. – P. 432–434.
21. Hokland M. E. Biological role of Interferon system // *Acta pathol. Microbial. Immunol. Scand.* 1999. – Suppl. 186. – V.93. – P. 29–35.
22. Holt P. G. Иммунопрофилактика атопии: свет в конце туннеля? // *Росс. вестн. перинат. и педиатрии*. – 1995. – № 5. – С.70.
23. Kumai M., Marsh D. G. The effect of IFN- γ , IL-4 and Ig-receptor cross-linking of monocytes on allergen-specific T-cell response // *J. Immunology*. – 1999. – V.79, N1. – P. 177–181.
24. Naclerio Robert M. Allergic rhinitis // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V.325, N57. – P. 65–66.
25. Ochiai K., Iwamoto I., Tomioka H. – Effect of IL-4 and IFN- γ on IL-3 and IL-5-induced eosinophil differentiation from human cord blood mononuclear cell// *Clinical and experimental Immunology*. – V.99, N1. – 1998. – P. 124–126.
26. Pestka S., Baron S. *Meth. Enzymol.* – 1981. – V.78. – P.10–14.
27. Sallusto F., Pini C. et al. Parietaria judaica-specific T-cell clones from atopic patients: heterogeneity in restriction, V beta usage, and cytokine profile // *J. Allergy and Clin. Immunol.* – 1996. – V. 97, N2. – P. 657–664.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПРОТЕКЦИЯ ПРИ АРТРОЗАХ

В. Е. Новиков

Кафедра фармакологии с курсом фармации ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

В статье рассматриваются вопросы фармакодинамики и клинического применения препаратов метаболического типа действия, стимулирующих процессы регенерации и оказывающих протекторное действие в отношении хрящевой ткани при остеоартрозах. Приводится анализ материалов экспериментальных и клинических исследований основных представителей препаратов группы хондропротекторов.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболическая протекция, хондропротекторы, хондроитин сульфат

METABOLIC PROTECTION IN ARTHRITIS

V. E. Novikov

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskoy str., 28

The review considers pharmacodynamics and clinical applications of drugs with metabolic type of action which stimulate regeneration and provide protective action on articular cartilage in osteoarthritis. The review analyses the data of the experimental and clinical trials of the most common chondroprotective agents.

Keywords: osteoarthritis, metabolic protection, chondroprotective agents, chondroitin sulphate

Среди большого многообразия болезней современного человека к одним из самых распространенных относятся заболевания опорно-двигательного аппарата. Так, по данным литературы, различными формами остеоартроза страдают до 20% населения земного шара [18]. В России этим заболеванием страдает около 15 млн человек [4]. С возрастом частота заболеваний суставов увеличивается, у лиц старше 50 лет она составляет 27%, а у лиц старше 60 лет достигает 90% [9, 35]. Женщины болеют в два раза чаще мужчин (предположительно, это связано с дефицитом эстрогенов). Остеоартроз значительно ухудшает качество жизни больных, часто является непосредственной причиной потери трудоспособности и инвалидности [23, 24, 55].

Фармакотерапия артрозов до сих пор носит в основном симптоматический характер. Применяют анальгетики, нестероидные и стероидные противовоспалительные средства. В последние годы для лечения остеоартрозов стали активно использовать препараты метаболических стимуляторов, проявляющие тропность к хрящевой ткани. За подобное действие и способность предупреждать деструктивные изменения в хряще их назвали «хондропротекторами» [13, 19]. Так называемые хондропротекторы поступают на фармацевтический рынок, как в виде лекарственных препаратов, так и в виде биологически активных добавок к пище (БАД). В медицинской литературе, и особенно в средствах массовой информации, по отношению к этой группе препаратов нередко высказываются взаимно исключающие мнения – от приписывания им несвойственных фармакологических эффектов до полного отрицания лечебного действия [6, 19, 37, 52].

Так что же представляют собой метаболические протекторы хрящевой ткани, какова их фармакодинамика и клиническая эффективность?

Патогенетическое обоснование метаболической протекции

Основной мишенью действия хондропротекторов позиционируется хрящевая ткань. Чтобы понять фармакодинамику метаболических протекторов и их роль в фармакотерапии остеоартрозов, необходимо представлять морфо-функциональные особенности структуры хрящевой ткани, а также те патофизиологические и патохимические процессы, которые развиваются в ней при остеоартрозе.

Хрящевая ткань состоит из клеток хондроцитов, коллагеновых структур и основного вещества. Важнейшими компонентами основного вещества являются гиалуроновая кислота и сложные протеогликановые комплексы, состоящие из гликозаминогликанов (хондроитин сульфат, кератан сульфат и др.), соединенных с белками. Нити гиалуроновой кислоты пронизывают все пространство хрящевой ткани, та же гиалуроновая кислота обеспечивает «смазку» поверхности хряща.

При остеоартрозе происходит деградация хрящевой ткани, что проявляется прежде всего разрушением протеогликановых комплексов и последующим обезвоживанием хряща. Изменяется обмен веществ в хрящевой ткани, нарушается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в сторону преобладания последних. Снижается биосинтетическая активность хондроцитов, следствием чего является снижение синтеза основных макромолекул – протеогликанов и коллагена II типа и повышение синтеза несвойственного нормальной хрящевой ткани коллагена I, III, X типов (короткий коллаген). Матрикс хряща теряет хондроитин сульфат и гиалуроновую кислоту, которые синтезируются клетками хряща – хондроцитами. По современным представлениям в основе развития остеоартроза может лежать множество

эндогенных и экзогенных факторов. При этом деструкцию хряща и развитие остеоартроза связывают, в первую очередь, с профессиональной деятельностью человека, травмами суставов, нарушением обмена веществ и избыточной массой тела, а не с возрастным изнашиванием суставов [1, 12, 15].

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании остеоартроза весьма важную роль играет воспаление [7, 9]. В пораженном суставе усиливается продукция «провоспалительных» цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих структур сустава. Ключевое значение в каскаде провоспалительных медиаторов отводится интерлейкину 1β (ИЛ- 1β), который экспрессируется в пораженном остеоартрозом хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [47, 51]. Кроме того, ИЛ- 1β тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов – простагландинов и лейкотриенов. Повышенная продукция оксида азота запускает апоптоз хондроцитов. Поврежденные хондроциты вырабатывают различные от нормальной хрящевой ткани коллаген и протеогликаны (короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны). Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, хрящевая ткань теряет гликозаминогликаны.

Продукты деградации хряща обладают антигенными свойствами. Попадая в синовиальную жидкость, они провоцируют синовиальное воспаление, что приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах и снижению образования эндогенных гиалуроновой кислоты и синовиальной жидкости [43]. Основными клиническими проявлениями остеоартроза являются боли в суставах, последующая деформация суставов и ограничение их подвижности [4, 26].

Фармакодинамика хондропротекторов

Исходя из патогенетических предпосылок, для эффективной фармакотерапии остеоартроза необходимо подавить инициированные реакции воспаления и нормализовать метаболические процессы в хрящевой ткани. С этой точки зрения лекарственные препараты, используемые в терапии остеоартроза, принято подразделять на 2 основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. В качестве симптом-модифицирующих препаратов применяют преимущественно анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды. В качестве структурно-модифицирующих (медленно действующих) препаратов предлагаются хондропротекторы [8, 15, 37].

В настоящее время эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена во многих экспериментальных [31, 36] и клинических исследованиях [7, 11, 13, 23]. Они являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоар-

троза, рекомендованы с этой целью Европейской антиревматической лигой [27, 33, 42]. Некоторые авторы их относят к базисным средствам лечения остеоартроза [13]. Такой принципиально новый подход к фармакотерапии остеоартроза обусловлен положительным воздействием хондропротекторных препаратов на метаболические процессы хрящевой ткани, стимуляцией регенерации и репаративных возможностей хондроцитов [14, 34]. Их назначение обосновано при любой стадии остеоартроза на срок не менее 6 месяцев [45]. Применение хондропротекторов замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет достичь длительного эффекта. Показана фармако-экономическая целесообразность включения хондропротекторов в комплексное лечение больных остеоартрозом [22].

Применение хондропротекторов при остеоартрозе уменьшает отечность и количество выпота в суставах [38]. Их потенциальное хондропротективное действие проявляется увеличением анаболической активности хондроцитов и одновременным угнетением дегенеративных эффектов цитокинов на хрящ [39, 47, 55]. Путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще, нормализации или стабилизации в нем структурных изменений, они замедляют темпы прогрессирования остеоартроза и предупреждают его развитие в непораженном суставе. Хондропротекторы увеличивают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, а матрикса хряща – к негативному влиянию НПВП и глюкокортикоидов при их одновременном применении в составе комплексной фармакотерапии. Они поддерживают эластичность хрящевой ткани [9].

Основные преимущества применения хондропротекторов в клинической практике можно выразить следующими положениями:

- они уменьшают выраженность симптоматики артрозов (ослабление болей, улучшение функции суставов);
- сочетаются с анальгетиками и НПВП;
- позволяют снизить дозу НПВП;
- их эффект сохраняется после окончания лечения;
- у них отсутствуют серьезные побочные эффекты;
- они замедляют прогрессирование болезни.

Эффект от хондропротекторов обычно наступает спустя несколько недель после начала применения. Поэтому их назначают длительное время, обычно в виде повторных курсов на протяжении многих месяцев и даже лет. При этом следует отметить высокую безопасность применения препаратов хондропротекторов [4].

Из хондропротекторов наиболее изучены и показали клиническую эффективность в многоцентровых исследованиях хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат (гидрохлорид), которые являют-

ся структурными аналогами гликозаминогликанов хрящевой ткани. В качестве эффективных препаратов в европейских странах рекомендуются также диацереин, гиалуронат, пиаסקледин [27, 42].

Препараты хондропротекторов

Остановимся на характеристике основных препаратов хондропротекторов, применяемых сегодня в официальной ревматологической практике [19].

Хондроитин сульфат ($C_6H_{14}NO_7$) $SO_4 \times 2NaCl$. Хондроитин сульфат наряду с гиалуронозой кислотой и глюкозамин сульфатом относится к естественным компонентам межклеточного вещества гиалинового хряща. Молекула хондроитин сульфата сильно заряжена и обладает полианионными свойствами, благодаря чему участвует в транспорте воды, аминокислот и липидов. Фармакокинетические исследования показали, что биодоступность препарата при введении внутрь составляет около 13–15%, при наружном применении достигает 20–40% [26, 54]. Максимальная концентрация хондроитина сульфата в крови обнаруживается через 3–4 часа после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4–5 часов. Выводится в основном почками в течение суток. Проявляет высокую тропность к хрящевой ткани, лечебный эффект обычно развивается в течение 3–5 недель от начала приема. После отмены препарата лечебное действие продолжается еще в течение 2–3 месяцев. На фоне применения хондроитина сульфата возможно усиление действия непрямого антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Хондроитин сульфат является основным действующим компонентом многих препаратов хондропротекторов: хонсурид, хондролон, румалон, хондроксид, структум и др. Выпускаются они в различных лекарственных формах для введения внутрь, внутримышечно, наружно. Однако чаще препараты хондроитин сульфата применяют внутрь (системное действие) и наружно (местное действие).

При наружном применении препаратов решающим моментом является проникновение действующего вещества непосредственно в ткани сустава (хрящевой матрикс, синовиальную оболочку или суставную жидкость). Хондроитин сульфат является крупномолекулярным соединением, которые, как известно, трудно проникают через физиологические барьеры. Пенетрацию хондроитина сульфата в ткани сустава можно увеличить с помощью вспомогательных веществ, например, диметилсульфоксида. Показано, что последний выполняет роль проводника для хондроитина сульфата через клеточные мембраны [53]. Для лучшего проникновения мази или геля хондроксида в ткани сустава используют магнитофорез и ультрафонофорез [29].

Клиническую эффективность препаратов, содержащих хондроитин сульфат, связывают с возможностью этого вещества замещать гликозаминогликаны и тем самым восстанавливать протеогликановые комплексы основного вещества хрящевой ткани.

Такое действие экзогенного хондроитин сульфата представляется весьма сомнительным. Более правдоподобным механизмом действия хондроитин сульфата является активация функции хондроцитов и как следствие стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой (матрикса). Кроме того, препарат угнетает активность ферментов металлопротеиназ – стромелизина, коллагеназы, фосфалипазы A_2 , участвующих в деструкции хряща, и уменьшает синтез медиаторов воспаления. Так показано, что хондроитин сульфат на 28% ингибирует синтез металлопротеиназ (стромелизина) хондроцитами [46], а также снижает индуцированную липополисахаридами и ИЛ-1 β экспрессию металлопротеиназы [41]. Под его влиянием снижается уровень ИЛ и других медиаторов воспаления в сыворотке [39, 47]. Противовоспалительное действие препарата связывают с торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цитокинов. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВС на фоне лечения хондроитин сульфатом. Препарат активировал синтез высокомолекулярной гиалуронозой кислоты синовиоцитами [4], подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов [36]. Он оказывает существенное влияние на процессы метаболизма различных структур сустава, воздействуя практически на все основные патогенетические механизмы развития остеоартроза [4, 16]. Иными словами, механизм действия хондроитина сульфата сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов, что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротективном) эффекте препарата.

Терапевтическая активность хондроитина сульфата доказана в многочисленных клинических плацебо-контролируемых исследованиях [38, 44, 49, 50]. Он рекомендован Европейской антиревматической лигой (EULAR) как симптом-модифицирующий препарат замедленного действия для лечения остеоартроза [42, 56]. Показана эффективность применения препаратов хондроитина сульфата в лечении остеоартроза и остеохондроза. Его применение, в частности, уменьшает боль, как в покое, так и при движении, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности, улучшает функцию сустава [25, 49]. При этом препарат хорошо переносится больными, нежелательные явления отмечались лишь у 2% пациентов и проявлялись гастралгией, обострением хронического холецистита, аллергической реакцией и отеком голеней. По оценке EULAR хондроитин сульфат является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале [42]. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами при его длительном применении [40].

Глюкозамин сульфат (гидрохлорид). Глюкозамин представляет собой моносахарид, является предшественником многих гликозаминогликанов, таких как хондроитин сульфат, керотан сульфат, гиалуронан. Применяется в виде глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Фармакодинамика препаратов глюкозамина близка к препаратам хондроитина сульфата. Так в эксперименте установлено, что глюкозамина сульфат стимулирует хондроциты и повышает ими синтез протеогликанов (хондропротективное действие), подавляет продукцию ИЛ-1 β , фактора некроза опухолей (ФНО- α), других маркеров воспаления, а также снижает продукцию супероксидных анионов макрофагами и подавляет развитие коллагенового артрита (противовоспалительный эффект) [3, 5, 31, 48]. Применение глюкозамина гидрохлорида предпочтительнее, чем глюкозамина сульфата из-за большей биодоступности (81,3% и 47,8% соответственно) и большей химической чистоты (99,1% и 80% соответственно). К тому же глюкозамина сульфат является неустойчивым соединением во влажной среде.

В экспериментах выявлен синергизм в действии хондроитина и глюкозамина, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией. Так при монотерапии хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом продукция хондроцитами гликозаминогликанов увеличивалась на 32%, а при комбинированной терапии – на 96,6% [45]. Это явилось экспериментальным обоснованием для комбинированного использования хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида. Появились комбинированные препараты, содержащие оба этих вещества, например, препараты артра, терафлекс [2, 20, 35].

Гиалуронан. Среди хондропротекторов особое место занимают препараты гиалуроновой кислоты, так как их вводят непосредственно в пораженные суставы (внутрисуставное введение) [10, 27]. К препаратам гиалуроновой кислоты относятся гиалуронан, синокрон, синвиск, остенил, ферматрон. Гиалуроновая кислота в комбинации с коллагеном является основным компонентом протеогликана, который образует твердую среду гиалинового хряща. Присутствуя на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, гиалуроновая кислота придает им уникальные вязко-эластичные свойства. Она также используется хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща. При остеоартрозе концентрация гиалуроновой кислоты снижается, ее молекулы укорачиваются, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии с системными хондропротекторами показало клиническую эффективность при лечении больных гонартрозом [27]. Однако такой подход не имеет однозначного мнения и требует дополнительных исследований.

Алфлутоп. Препарат представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из 4-х видов морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы.

Механизм хондропротективного действия алфлутопа связывают с регуляцией метаболизма функционирующих хондроцитов. Он стимулирует синтез макромолекул матрикса хрящевой ткани (протеогликанов, коллагена II типа), стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, так как ингибирует гиалуронидазу. Препарат угнетает биосинтез медиаторов воспаления и оказывает противовоспалительное действие. Двухлетнее наблюдение за больными остеоартрозом, получавшими ежегодно по два курса лечения алфлутопом, показало значительную эффективность препарата в плане сохранения функциональных возможностей пациентов в сравнении с контрольной группой. У 60% пациентов, получавших алфлутоп, отмечено значительное улучшение, у 35% – удовлетворительное и только у 5% – незначительное улучшение. Отсутствие эффекта или ухудшение не наблюдалось ни у одного пациента [18]. Фармакопунктура алфлутопом оказывала положительное влияние при дорсалгии [30].

Клинические и инструментальные методы исследования свидетельствуют, что алфлутоп проявляет хондропротективное и противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию. Препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость у больных остеоартрозом (коккартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондрозом, с периартритами [17, 21, 28, 32].

Заключение

Таким образом, метаболические протекторы хрящевой ткани (хондропротекторы) относятся к медленнодействующим структурно-модифицирующим препаратам, включение которых в комплексную фармакотерапию остеоартроза следует считать обоснованным. Исходя из фармакодинамики (стимуляция функции хондроцитов, процессов регенерации хрящевой ткани, торможение синтеза медиаторов воспаления), их следует назначать на сравнительно ранних стадиях болезни. В начальной стадии артроза они наиболее эффективны. Однако не нужно преувеличивать терапевтическую эффективность хондропротекторов. С их помощью невозможно полностью восстановить и тем более вырастить новую хрящевую ткань. При глубоких дегенеративных изменениях хряща они малоэффективны.

Метаболические протекторы действуют очень медленно. Для достижения лечебного эффекта требуется не менее 4–6 месяцев лечения, а лучше 2–3 курса в течение года. При выборе препарата и пути введения следует учитывать индивидуальные особенности больного, локализацию и осо-

бенности течения заболевания (острота процесса, выраженность симптомов, наличие воспаления и др.), а также свойства лекарственного вещества и доказательную базу его клинической эффективности. Многочисленные клинические данные об

эффективности хондропротекторов относятся преимущественно к препаратам хондроитин сульфата и глюкозамина. При их совместном применении наблюдается синергичное действие и повышается эффективность лечения.

Список литературы

1. Алексеева Л. И., Цветкова Е. С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 2, приложение. – С. 31–37.
2. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Белеволенская Л. И. и др. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра у больных гонартрозом // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 4. – С. 77–79.
3. Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Мендель О. И. Результаты применения препарата Артра при гонартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 2. – С. 45–47.
4. Алексеева Л. И., Шарапова Е. П. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 21. – С. 1448–1453.
5. Анненфельд М. Новые данные о глюкозамине сульфате // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 76–80.
6. Артамонов Р. Г. Медицина доказательств – две стороны медали // Медицинская кафедра. – 2005. – Т.16, № 5. – С. 136–139.
7. Артеменко Н. А., Чвамания М. А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза // РМЖ. – 2005. – Т.13, № 7. – С. 403–407.
8. Бадюкин В. В. Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 21. – С. 1461–1466.
9. Бадюкин В. В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium medicum. – 2009. – Т.11, № 9. – С. 91–95.
10. Бадюкин В. В., Годзенко А. А., Корсакова Ю. Л. Локальная терапия остеоартроза // Лечащий врач. – 2007. – № 10. – С. 2–4.
11. Барсукова Н. А. Эффективность лечения больных остеоартрозом с реактивным периапатритом низкоинтенсивным лазерным излучением в сочетании с хондропротекторами. Автореф. дисс. ... к.м.н. – Воронеж, 2008. – 22 с.
12. Берглезов М. А., Андреева Т. М. Остеоартроз (этиология, патогенез) // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2006. – № 4. – С.79–86.
13. Борткевич О. П. Остеоартроз: контроль над заболеванием достижим // Здоров'я України. – 2008. – № 22. – С.46–48.
14. Везикова Н. Н. Оценка эффективности болезнью-модифицирующих препаратов и локальных методов терапии при остеоартрозе коленных суставов. Автореф. дисс... докт.мед.наук. – Ярославль, 2005. – 30 с.
15. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // РМЖ. – 2008. – Т.16, № 7. – С. 476–480.
16. Горячев Д. В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза // РМЖ. – 2008. – Т.16, № 10. – С. 478–480.
17. Дроздов В. Н., Коломиец Е. В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. – 2005. – № 20. – С. 125–128.
18. Зборовский А. Б., Мозговая Е. Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения // Фарматека. – 2006. – № 19. – С. 1–5.
19. Коршунов Н. И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом // Фарматека. – 2008. – № 12. – С. 1–5.
20. Лиля А. М., Мазуров В. И., Шидловская О. В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника // РМЖ. – 2005. – Т.13, № 24. – С. 1618–1622.
21. Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Денисов Л. Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 64–66.
22. Майко О. Ю., Багирова Г. Г. Использование метода «затраты – утилитарность» при фармакоэкономическом анализе эффективности лекарственной терапии остеоартроза в условиях поликлиники // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 5. – С. 45–54.
23. Майко О. Ю., Багирова Г. Г. Влияние курсового лечения с применением хондропротекторов и НПВП на качество жизни больных остеоартрозом // Клиническая медицина. – 2009. – № 4. – С. 47–48.
24. Мендель О. И., Наумов А. В., Алексеева Л. И. и др. Остеоартроз как фактор кардиоваскулярных катастроф // РМЖ. – 2010. – Т.18, № 16. – С. 400–406.
25. Насонова В. А., Алексеева Л. И., Архангельская Г. С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структум в России // Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. – М., 2006. – С. 5–7.
26. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. – М.: Литера, 2003. – 324 с.
27. Пешехонова Л. К., Пешехонов Д. В., Кузовкина Т. Н. Клиническая эффективность хондропротекторов в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 21. – С. 1486–1490.
28. Салихов И. Г., Волкова Э. Р., Якулова С. П. Периапаткулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium medicum. – 2006. – № 2. – С. 59–61.

29. Терешина Л. Г. Новые методы лекарственного фонофореза в лечении больных остеоартрозом, работающих в условиях физических нагрузок // Медицина труда и промышленная экология. – 2007. – № 3. – С. 39–42.
30. Тихая О. А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины. Автореф. дисс. ... к.м.н. – М., 2007. – 20 с.
31. Федотова М. В. Регуляторные эффекты полиферментного, хондропротективного и антигипоксического препаратов при адьювантном артрите в эксперименте // Вестник Саратовского госагроуниверситета им. Н. И. Вавилова. – 2008. – № 8. – С. 32–35.
32. Ходырев В. Н., Голикова Л. Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 2. – С. 33–36.
33. Чичасова Н. В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, № 8. – С. 634–638.
34. Чичасова Н. В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 3. – С. 3–7.
35. Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Беневоленская Л. И. и др. Новое направление в лечении остеоартроза – комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом // РМЖ. – 2004. – Т.12, № 23. – С. 1337–1341.
36. Caraglia M., Beninati S., Alessandro A. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects chondroitin sulfate in mice // Exp. Mol. Med. – 2005. – V.37. – P. 476–481.
37. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview // Adv. Pharmacol. – 2006. – V.53. – P. 507–522.
38. Clegg D. O., Dolenia J. Reda, Cristal L. Harris et al. Glucosamine, Chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee osteoarthritis // The New England Journal of Medicine. – 2006. – V.354. – P. 795–808.
39. Chan P.S., Caron J. P., Orth M. W. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta glucosamine and chondroitin sulfate // J. Rheumatol. – 2006. – V.33. – P. 1329–1340.
40. Hathcock J. N., Shao A. Risk assessment for Glucosamine and Chondroitin sulfate // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2007. – V.47. – P. 78–83.
41. Holzmann J., Brandl N., Zemann A. et al. Assorted effects of TGFbeta and chondroitin sulfate on p38 and ERK 1/2 activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – V.14. – P. 519–525.
42. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for international Clinical Studies including Therapeutic Trials // Ann Rheumatic Diseases. – 2003. – V.62. – P. 1145–1155.
43. Laurence D., Massicotte F., Pelletier J., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // Modern Rheumatology. – 2003. – V.13. – P. 7–14.
44. Leeb B. F., Schweizer M., Montag K., Smolen J. A meta-analysis of chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. – 2006. – V.27. – P. 205–211.
45. Lippiello L., Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – V.59 (suppl. 1). – P. 266.
46. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes // Drugs Exp. Clin. Res. – 2005. – V.31. – P. 71–76.
47. Monfort J., Pelletier J-P., Garcia-Giralto N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – V.67. – P. 735–740.
48. Register J., Rovati L., Deroisy R. et al. Glucosamine sulfate slows down osteoarthritis progression in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized double-blind placebo-controlled, prospective 3-year trials // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – V.61 (suppl. 1). – THU 0196.
49. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch. Intern. Med. – 2003. – V.163. – P. 1514–1522.
50. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., Balestra G. A two-years study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hand: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction // Drug Exp. Clin. Res., 2004. – V.30, № 1. – P. 11–16.
51. Teitelbaum S. L. Bone resorption by osteoclasts // Science. – 2000. – V.289. – P. 147–148.
52. Uebelhart D., Knols R., de Bruin E. D., Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent // Adv. Pharmacol. – 2006. – V.53. – P. 475–488.
53. Valenta C., Barbara G., Auner B. G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – V.58, Issue 2. – P. 279–289.
54. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Chondrosulf) and its constituents in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. – 2002. – V.10, № 10. – P. 768–777.
55. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // Curr. Med. Chem. – 2005. – V.4, № 3. – P. 221–234.
56. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – V.16, № 2. – P. 137–162.

УДК 616.12-008.331.1

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ «БЕЛОГО ХАЛАТА» У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, ЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Факих Ибрахим Мунир, В. В. Бекезин*Кафедра госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Смоленской государственной медицинской академии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

В статье представлен краткий обзор литературных данных, посвященный изучению аспектов распространенности и клинико-прогностического значения артериальной гипертензии «белого халата» у взрослых и детей. В большинстве исследований показан высокий кардиоваскулярный риск (гипертрофия миокарда левого желудочка, инфаркт миокарда, инсульт и др.) у детей и взрослых с артериальной гипертензией «белого халата», что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия «белого халата», дети, взрослые

ARTERIAL HYPERTENSION «WHITE COAT» IN CHILDREN AND ADULTS, ITS INCIDENCE AND CLINICAL PROGNOSTIC VALUE

Faqih Ibrahim Mounir, V. V. Bekezin*Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya St., 28, Smolensk, Russia*

This article provides an overview of the literature devoted to the study of aspects of the prevalence and clinical and prognostic significance of «white coat» hypertension in adults and children. Most studies have shown a high cardiovascular risk (left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, stroke and others) in children and adults with «white coat» hypertension, which requires further study of this problem.

Keywords: «white coat» hypertension, children, adults

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных проблем здравоохранения большинства стран мира, в том числе и Российской Федерации. Это связано с тем, что АГ является одним из самых главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и обусловленной ими смертности. В России встречаемость артериальной гипертензии среди мужчин составляет 39,2%, а среди женщин – 41,1% [3, 6, 10, 13]. Гипертензия во взрослом возрасте уходит корнями в детство. Действительно, продемонстрировано, что детская гипертензия прослеживается до взрослого возраста. Другими словами, у детей, страдающих артериальной гипертензией, высокий уровень АД с большой вероятностью сохранится и во взрослом возрасте [5, 8].

Истинную распространенность артериальной гипертензии среди детей и подростков оценить очень сложно, так как до сих пор не разработаны единые подходы к ее раннему выявлению. У половины детей заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет выявление, а значит и его своевременное лечение. Наиболее часто приводимые российскими исследователями данные о встречаемости АГ в детской популяции колеблются в пределах 8–20% [4, 8, 12]. По результатам исследований, проведенных в последние десятилетия, у части подростков с первичной АГ к завершению пубертатного периода не происходит нормализации артериального давления (АД) и, более того, АГ стабилизируется и прогрессирует [12].

По данным большинства исследователей в области кардиологии, результаты суточного мониторирования АД (СМАД) более тесно, по сравнению с традиционным разовым измерением АД, коррелируют со степенью поражения органов-мишеней и прогнозом заболевания [9, 13].

В последние десятилетия, в связи с внедрением в практику СМАД, появились сведения об изменениях АД у пациентов вне стен лечебного учреждения. Оказалось, что у большинства обследуемых АД при измерении врачом существенно выше, чем в привычной «немедицинской» обстановке. Этот феномен стали называть «эффектом белого халата» (ЭБХ). У части пациентов ЭБХ столь выражен, что при врачебном осмотре может сложиться впечатление о наличии АГ, однако при СМАД давление находится в рамках нормальных значений. Такую гипертензию стали называть «гипертензией белого халата» (ГБХ) [2]. В литературе также используется при описании гипертензии «белого халата» более описательный и менее механистический термин «изолированная офисная (больничная) гипертензия», поскольку различия между офисным и амбулаторным АД демонстрируют только ограниченную корреляцию с чрезмерным повышением артериального давления в ответ на присутствие врача или медицинской сестры, т.е. истинный эффект «белого халата» [2].

Установлено, что для метода самоконтроля АД характерна менее выраженная подверженность ре-

акциям тревоги, что, бесспорно, является достоинством метода, в связи с чем в диагностике гипертензивных реакций, в частности при подозрении на «гипертонию белого халата» и реакцию на «белый халат», а также при дифференциальной диагностике нормотензии, пограничной АГ и АГ лабильного течения, он может использоваться наравне с методом СМАД [7].

На сегодняшний день патогенетические основы, клиническое значение и прогностическая роль ЭБХ и ГБХ окончательно не выяснены. Требуют уточнения методы выявления и диагностические критерии перечисленных состояний, тем более, что распространенность ГБХ, по различным сведениям составляет от 10 до 20% взрослого населения [2]. G. Mancía с соавт. (2007) установили, что лица с АГ «белого халата» имеют в 2,5 раза выше риск развития устойчивой АГ на протяжении 10 лет, чем нормотензивные пациенты. Эти данные были получены при наблюдении за 1412 пациентами – участниками исследования PAMELA [14]. Распространенность гипертензии «белого халата» среди детей и подростков, по данным различных исследований, варьирует от 1 до 44% [4, 5]. Обнаружено, что у детей и подростков гипертензия «белого халата» сопряжена с более высокой, чем у лиц с нормальным уровнем АД, массой левого желудочка. У детей, имеющих артериальное давление выше среднего уровня, с возрастом сохраняется тенденция к его повышению. В дальнейшем оно остается повышенным у 33–42%, а у 17–26% детей артериальная гипертензия прогрессирует, т.е. у каждого третьего ребенка, имеющего подъемы артериального давления, в последующем возможно формирование гипертонической болезни [13, 12].

Результаты метаанализа ряда других проведенных исследований выявили, что риск сердечно-сосудистых заболеваний был в среднем на 12% выше при гипертензии «белого халата», по сравнению с истинно нормальным АД. При этом 95% доверительный интервал варьировал от 50% повышения до 16% понижения риска при гипертензии «белого халата» [13]. Таким образом, чтобы доказать повышение риска у пациентов с гипертензией «белого халата», по сравнению с истинным нормальным АД, необходимы дальнейшие исследования.

Для реального изменения существующего положения наибольшее значение имеет проведение первичной профилактики, в основу которой по-

ложена концепция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, подтвержденная многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями. В педиатрии эта концепция еще не получила широкого распространения, так как до последнего времени доминировала точка зрения о том, что факторы риска в основном влияют на заболеваемость и смертность от сердечной патологии в пожилом возрасте. Детей, подростков и лиц молодого возраста традиционно относили к группе низкого риска. Однако появившиеся в последние годы результаты целого ряда исследований, представленных выше, заставляют взглянуть на эту проблему по-новому и обратить внимание на необходимость учета факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте [11, 12]. Так, было показано, что в возрасте 18–55 лет самая низкая смертность от сердечно-сосудистых причин наблюдается у пациентов с нормальным артериальным давлением и при отсутствии гиперхолестеринемии и некоторых других факторов риска [13]. На основании обследования подростков в возрасте 16–18 лет было выявлено, что распространенность известных факторов риска у них очень высока, и существует настоятельная необходимость проводить немедикаментозную и медикаментозную коррекцию артериальной гипертензии у них именно в этом возрасте [5]. По мере развития заболевания увеличивается вероятность вовлечения в патологический процесс органов-мишеней, поражение которых предрасполагает к развитию серьезных, жизнеугрожающих осложнений: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и др. [1, 8, 11, 12].

Таким образом, не подлежит сомнению факт более высокой эффективности профилактики и лечения АГ на ранних этапах ее становления, т.е. в детстве, а не на стадии стабилизации и органических повреждений. Поэтому проблемы ранней диагностики, прогнозирования течения, профилактики и лечения АГ занимают приоритетное положение в детской кардиологии. Все вышесказанное объясняет необходимость проведения дальнейших исследований в данной области, направленных на более детальное изучение клинко-патогенетических аспектов «эффекта белого халата» и влияния на него антиоксидантного, эндотелиопротекторного и антигипертензивного лечения [7, 11].

Список литературы

1. Виллевалде С. В. Оптимизация оценки сердечно-сосудистого риска при неосложненной артериальной гипертензии в зависимости от наличия сахарного диабета: Дис. ... д-ра мед. наук. – ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов». – 2009. – 250 с.
2. Деревянко С. В. Клинико-патогенетические аспекты «эффекта белого халата» при измерении артериального давления: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 134 с.
3. Дроздецкий С. И. Классификация, принципы лечения и профилактики артериальной гипертензии: Монография. – Н. Новгород, 2002. – 136 с.
4. Иванова-Разумова Т. В. Клинико-функциональная характеристика различных форм артериальной гипертензии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Астана, 2010. – 21 с.
5. Кисляк О. А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте: Монография. – М.: Миклош, 2007. – 288 с.

6. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии // Артериальная гипертензия. 2010. – № 1. – С. 4–42.
7. Ощепкова Е. В., Цагареишвили Е. В., Рогоза А. Н. Метод самоконтроля артериального давления (возможности и ограничения) // Consilium medicum. – 2006. – № 11. – С.52–55.
8. Плотникова И. В. Закономерности и факторы риска формирования эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте: Дис. ... д-ра мед. наук / Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН. – 2009. – 428 с.
9. Пшеницин А. И., Мазур Н. А. Суточное мониторирование артериального давления: Руководство. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 216 с.
10. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 4, Приложение. – 32 с.
11. Розанов В. Б. Прогностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 2007. – 42 с.
12. Садыкова Д. И. Клинико-функциональные и нейро-метаболические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2009. – 344 с.
13. Шулутко Б. И. Артериальная гипертензия. – СПб.: РЕНКОР, 2001. – 382 с.
14. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2007. – V.25. – P. 1105–1187.
15. Soergel M. S., Kirschtein M., Busch C. et al. Oscillometric twenty four hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: multicenter trial including 1141 subjects // J. Pediatrics. – 1997. – V.130. – P. 178–84.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- В. Н. ВОЛКОВ, В. А. ОВЧИННИКОВ**
ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ 2
- Л. В. БАБЕНКОВА, А. Н. ОСМОЛОВСКИЙ**
ОСОБЕННОСТИ ВРЕМЕННОЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ
РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА 7
- М. Ю. СУРМАЧ, О. Г. БОГДАН, А. В. СЕНИЦКАЯ**
УРОВЕНЬ ТРЕВОЖНОСТИ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕГО 12
- Д. В. СОСИН, А. В. ЕВСЕЕВ, Э. А. ПАРФЕНОВ,
В. А. ПРАВДИВЦЕВ, М. А. ЕВСЕЕВА**
АНТИГИПОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ 19
- Н. О. КРЮКОВА, В. Е. НОВИКОВ**
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕКСИДОЛА И ДИОСМИНА
ПРИ СТРЕССЕ У ЖИВОТНЫХ 27
- В. А. ОВЧИННИКОВ, В. Н. ВОЛКОВ**
ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО С АТЕЛЕКТАЗОМ. 31
- И. Л. АЛИМОВА, Т. М. РОМАНКОВА,
Н. Б. ПАШИНСКАЯ, Е. Г. НЕСТЕРОВ**
ПРОБЛЕМА ЙОДНОГО ДЕФИЦИТА НА ТЕРРИТОРИИ
СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ 36
- Е. В. СЛАБКЯЯ, Р. Я. МЕШКОВА, С. А. АКСЕНОВА**
АЭРОПАЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
И РЕЗУЛЬТАТЫ ПЫЛЬЦЕВОГО МОНИТОРИНГА
В Г. СМОЛЕНСКЕ В 2009–2010 ГГ. 40
- Л. В. ВАСИЛЬЕВА, Д. И. ЛАХИН**
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА
В ОТНОШЕНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ,
УРОВНЕЙ ГЛИКЕМИИ И УРИКЕМИИ
У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. 43
- В. С. ЗАБРОСАЕВ, В. Н. СОКОЛОВ,
В. Л. МИНЧЕНКОВ, В. В. ПИСАНКА**
СПОНТАННЫЙ РАЗРЫВ ПИЩЕВОДА 47
- О. А. АНЦУПОВА, И. С. ГОНЧАРОВА,
Е. М. ГОНЧАРОВА, П. Ю. РУСАКОВА,
Л. В. СНЕГИРЕВА, Н. А. ГОЛЕВА, Т. Е. ЩЕРБАКОВА**
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС СТУДЕНТОВ ВЫСШИХ
И УЧАЩИХСЯ СРЕДНИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ
ГОРОДА СМОЛЕНСКА. 51

Л. М. ЦЕПОВ, Т. Е. ЩЕРБАКОВА, А. И. НИКОЛАЕВ САМООЦЕНКА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РАБОТОСПОСОБНОСТЬ И НАГРУЗКУ ВРАЧЕЙ-СТОМАТОЛОГОВ-ТЕРАПЕВТОВ (В ПОЛИКЛИНИКЕ, ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ)	54
Т. Н. ЯНКОВАЯ СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ	58
ОБЗОРЫ	
Е. С. АБРАМОВА, Г. А. НИКИТИН, Г. Н. ФЁДОРОВ ПРИЧИНЫ НЕУДАЧ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ	60
Н. Н. ДЕХНИЧ ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СПАЗМОЛИТИКОВ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ	64
Д. А. ЯКУБОВ, М. М. ПЕТРОВА, В. С. ПЕТРОВ, В. Н. МИНЧЕНКОВА, С. В. НИКОЛАЕВ МЕТОДЫ АКТИВНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ	68
П. И. ПОДЧЕКО ОБ ЭТИОЛОГИИ И УСЛОВИЯХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ	72
Ю. А. ВАВИЛЕНКОВА СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ИНТЕРФЕРОНА	74
В. Е. НОВИКОВ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПРОТЕКЦИЯ ПРИ АРТРОЗАХ	83
ФАКИХ ИБРАХИМ МУНИР, В. В. БЕКЕЗИН АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ «БЕЛОГО ХАЛАТА» У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ, ЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ	89

Правила для авторов

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» (Вестник СГМА) принимаются научные, обзорные статьи, краткие сообщения медицинской и медико-биологической направленности, статьи по проблематике клинической психологии, организации здравоохранения, учебного процесса в медицинском вузе, истории медицины.

Рабочие рубрики журнала – оригинальные статьи, обзоры, организация здравоохранения, краткие сообщения, в помощь молодым специалистам, учебный процесс, вопросы истории, юбилейные даты.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4–5 иллюстраций, список литературы – 10–15 источников.

Краткое сообщение – до 3 страниц, 1–2 иллюстрации, список литературы – 3–5 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

1. Индекс статьи – УДК.

2. Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

3. Инициалы и фамилии авторов.

4. Информация о том, на какой кафедре, в каком учреждении была выполнена работа. Здесь же указывается почтовый адрес места работы авторов публикации.

5. Резюме (до 500 знаков), ключевые слова – от 3 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

6. Перевод на английский язык заглавия статьи, фамилий авторов, почтового адреса, резюме, ключевых слов.

7. Текст статьи, включающий: введение, методику, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы.

Введение должно содержать четко сформулированную цель исследования.

Методика должна включать:

а) описание использованной аппаратуры, технологических приемов, гарантирующих воспроизводимость результатов; б) сведения о статистической обработке; в) указание на то, что все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с международными этическими нормами научных исследований.

Основной раздел статьи – описание результатов исследования. Не допускается одни и те же результаты описывать в тексте и далее представлять в виде рисунков и таблиц.

В обсуждении результатов рекомендуется сделать акцент на сопоставлении полученных данных с изложенной во введении гипотезой, а также с данными, полученными другими авторами, проводившими исследование по близкой тематике.

Заключительный раздел – выводы.

8. Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к теме статьи. Фамилии и инициалы авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения для обозначения тома – Т, номера – №, страниц – С.

В англоязычном варианте: том – Vol., номер – N., страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка.

Структура обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – Times New Roman (Microsoft office Word 2003), № 12 через 1,5 интервала без переносов, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, абзац устанавливается системно. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы вставляются в текст «рисунками». Все графы в таблицах (создаются средствами редактора Word) должны иметь заголовки. Сокращения слов в таблицах – не допускаются. Единицы измерения даются в системе СИ. При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр Комитета стандартов, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 612.095

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

И. Г. Смирнов, В. А. Николаева

Кафедра нормальной физиологии Курского государственного медицинского университета,
Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

(Реферат)

В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4–6 часов...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

I. G. Smirnov, V. A. Nikolaeva

Kursk State Medical University, 203286, Leo Tolstoy St., 6/8, Kursk, Russia

It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4–6 hours...

Keywords: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

(Введение)

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы ...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21–23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы

Список литературы

Пример оформления списка литературы

Статья в журнале:

Яснецов В. В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюл. эксперим. биол. – 1994. – № 3. – С. 290–291.

Статья в сборнике:

Лебедев А. А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56–78.

Монография:

Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Медицина, 2004. – 224 с.

Автореферат диссертации:

Платонов И. А. Фармакологическое обоснование применения ряда нейролептиков и регуляторных пептидов при отеке-набухании головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1995. – 15 с.

Материалы конференции:

Никитина Г. М., Иванов В. Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после интенсивных физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Мат. Всерос. науч. – практич. конф. – Тула, 2000. – С. 87–89.

Патент:

Шашмурина В. Р. Способ оценки функционирования жевательной системы // RU 2402275. – 2010.

Интернет-публикация:

Сидоров П. И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: международ. науч. интернет-журн. 21.03.11. URL: <http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице датируется и подписывается всеми авторами (фамилии, имена, отчества, должности по месту работы, звания, ученые степени, телефоны, e-mail). Подписи означают согласие авторов на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, согласие на передачу всех прав на издание статьи редакции журнала.

1-й экземпляр статьи должен иметь визу заведующего кафедрой или научного руководителя. Авторы, не являющиеся сотрудниками СГМА, должны представить разрешение на публикацию статьи от организации, в которой была выполнена работа, и внешнюю рецензию от специалиста в области исследования. Сотрудники СГМА представляют разрешение на публикацию от научного коллектива, в котором была выполнена работа.

Статьи подвергаются внутреннему рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования научной работы. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи и число рисунков. Публикации осуществляются бесплатно.

Статьи в редакцию журнала (2 экземпляра, копия на электронном носителе) принимаются по адресу: 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28, ректорат, научная часть (с пометкой – В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии»).

Контактный телефон редакции: (4812) 55–47–22 (кафедра нормальной физиологии). Электронный адрес редакции vestniksgma@yandex.ru