



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№2/2010

Главный редактор
Н. Ф. СОРОКА

Редакционная коллегия:

БАРКОВСКИЙ Е. В.
БРОНОВЕЦ И. Н.
ВАСИЛЕВСКИЙ И. В.
ВОЛОТОВСКИЙ И. Д.
ГЕРАСИМОВИЧ Г. И.
ГРИГОРЬЕВА Г. Ф.
ЖАРКО В. И.
ЗАЛУЦКИЙ И. В.
КЕВРА М. К.
КАРПОВ И. А.
КАЧАН В. И.
КУБАРКО А. И.
ЛОБКО П. И.
МАНАК Н. А.
РИМЖА М. И.
СМЫЧЕК В. Б.
ТЕРНОВ В. И.
ТИТОВ Л. П.
УЛАЩИК В. С. (зам. гл. редактора)
УСС А. Л.
ФЕДОТОВА Л. А. (отв. секретарь)
ХОЛОДОВА Е. А.
ЧЕРСТВЫЙ Е. Д.
ШОТТ А. В.

Редакционный совет:

БЕЛЬСКАЯ Е. В. (Минск)
ВАСИЛЬКОВ Н. А. (Гомель)
ВОЛЖАНКИНА Г. В. (Минск)
ГАРЕЛИК П. В. (Гродно)
ДЕМИДЧИК Ю. Е. (Минск)
ЕПИФАНОВ И. В. (Гродно)
ЛИПНИЦКИЙ И. Э. (Минск)

ЛОСИЦКИЙ И. Г. (Брест)
ЛЫЗИКОВ А. Н. (Гомель)
ПИНЕВИЧ Д. Л. (Минск)
СИКОРСКИЙ А. В. (Минск)
ХОДЖАЕВ В. А. (Витебск)
ЧАСНОЙТЬ Р. А. (Минск)
ШРУБОВ В. И. (Могилев)



Клиническая медицина

- Шотт А. В., Казушич В. Л., Василевич А. П., Протасевич А. И., Фарнин Р. В.** Особенности микроциркуляции у больных острым аппендицитом 4
- Абаев Ю. К.** Хирургическая инфекция костей и суставов у детей: новые аспекты старой проблемы 7
- Пырочкин А. В.** Функциональное состояние сосудов у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и различным фолатным статусом 12
- Манак Н. А., Барбук О. А.** Взаимосвязь показателей дислипидемии и воспалительных маркеров атеросклероза у женщин со стабильной стенокардией 14
- Кирсанова Н. П., Алейникова О. В., Шнейдер М. М., Масчан А. А.** Результаты лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом по протоколу ОМЛ-ММ-2000 в двух клиниках 18

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Вэлком Мэнизибэя Осайн, Разводовский Ю. Е., Переверзев В. А.** Употребление алкоголя студентами Минска . 24
- Юшко Е. И., Строцкий А. В., Пиневиц Д. Л., Званец Р. Г., Ермоленко А. М.** Реструктуризация амбулаторной урологической службы в условиях города 28

Лекции и обзоры

- Улащик В. С.** Современные методы и аппараты аэрозольной терапии 32
- Раевнева Т. Г.** Легочные сосудистые осложнения цирроза печени 37
- Дешко М. С., Снежицкий В. А.** Некоторые биомаркеры дисфункции эндотелия и воспаления при фибрилляции предсердий 42
- Карпов И. А.** Менингококковая инфекция 47

Обмен опытом

- Борисевич С. Н., Вергун О. М.** Острые отравления клофелином и возможности их лабораторной диагностики 51
- Белецкий А. В., Герасименко М. А., Скакун П. Г., Третьяк С. И.** Тотальное эндопротезирование коленного сустава у молодых пациентов 54
- Авер Ж. К., Лискович В. А., Мандрик К. А.** Перекисное окисление белков плазмы крови при позднем гестозе беременных как симптом эндогенной интоксикации 56
- Алькевич Е. Л., Воробьев А. Н., Воробьева И. В., Шляхтин С. В., Михайлова Е. И., Трухачева Т. В.** Изучение биоэквивалентности капсул трописетрона 59

В помощь практическому врачу

- Григорьев Д. Г., Лайко П. А., Никулин Д. Д., Кветинская Е. Ю., Черствый Е. Д., Талабаев М. В.** Срочная патоморфологическая диагностика опухолей центральной нервной системы методом раздавленных препаратов 62
- Питцо Д. В., Наумов А. В., Дорошенко Е. М., Пырочкин В. М., Шейбак В. М.** Ранняя диагностика нарушений метаболизма серосодержащих аминокислот у больных подагрой .. 64

Случаи из практики

- Усович А. К., Тесфайе В. А., Коротин А. А.** Редкий вариант расположения левой желудочной артерии 68

Clinical Medicine

- Shott A. V., Kazushchik V. L., Vasilevich A. P., Protasevich A. I., Farnin R. V.** Microcirculation characteristics in patients with acute appendicitis
- Abayev Yu. K.** Bone and joint surgical infection in children: new aspects of old problem
- Pyrochkin A. V.** IHD patients' vessels functional state after myocardial infarction in case of different folate status
- Manak N. A., Barbuk O. A.** Relation between dyslipidemia values and atherosclerosis inflammatory markers in women with stable stenocardia
- Kirsanova N. P., Aleinikova O. V., Shneider M. M., Maschan A. A.** Results of treating patients with acute myeloid leukemia after AML-MM-2000 Protocol in two hospitals

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Welcome Menizibeya Osain, Razvodovsky Yu. E., Pereverzev V. A.** Alcohol consumption among Minsk students
- Yushko E. I., Strotsky A. V., Pinevich D. L., Zvanets R. G., Yermolenko A. M.** Restructuring of ambulatory urological service in city conditions

Lectures and Reviews

- Ulashchik V. S.** Up-to-date methods and devices for aerosol therapy
- Raevneva T. G.** Pulmonary vascular complications of liver cirrhosis
- Deshko M. S., Snezhitsky V. A.** Some endothelial dysfunction and inflammation biomarkers in case of arterial fibrillation
- Karpov I. A.** Meningococcal infection

Sharing Experience

- Borisevich S. N., Vergun O. M.** Clophelinum acute intoxications and possibilities for their laboratory diagnosis
- Beletsky A. V., Gerasimenko M. A., Skakun P. G., Tretyak S. I.** Total arthroplasty of knee joint in young patients
- Aver Zh. K., Liskovich V. A., Mandrik K. A.** Peroxidation of blood plasma proteins under late toxemia of pregnancy as endogenous intoxication symptom
- Alkevich Ye. L., Vorobiyov A. N., Vorobiyova I. V., Shlyakhtin S. V., Mikhailova Ye. I., Trukhacheva T. V.** Tropisetron capsules bioequivalence study

Help to Practitioner

- Grigoriev D. G., Laiko P. A., Nikulin D. D., Kvetinskaya Ye. Yu., Tcherstvy Ye. D., Talabaev M. V.** Urgent pathomorphological diagnosis of central nervous system tumors applying method of crushed preparations
- Pitsko D. V., Naumov A. V., Doroshenko Ye. M., Pyrochkin V. M., Sheibak V. M.** Early diagnosis of sulfur containing amino acids metabolism in gouty patients

Case Records

- Usovich A. K., Tesfaye V. A., Korotin A. A.** Rare variant of left gastric artery location

Срочные публикации

Снежицкий В. А., Вдовиченко В. П., Казакевич Д. В., Дешко М. С., Петренко Т. М., Витковская М. П., Коршак Т. А., Гончарук В. В. Анализ выбора антигипертензивных препаратов врачами амбулаторной практики	70
Пашковская И. Д., Нечипуренко Н. И., Василевская Л. А. Эффекты инфракрасного лазерного излучения при экспериментальной церебральной ишемии	74
Ханенко О. Н. Причины ожоговой травмы у детей	78

Urgent Publications

Snezhitsky V. A., Vdovichenko V. P., Kazakevich D. V., Deshko M. S., Petrenko T. M., Vitkovskaya M. P., Korshak T. A., Goncharuk V. V. Analysis of antihypertensive drugs prescription by ambulatory doctors	70
Pashkovskaya I. D., Nechipurenko N. I., Vasilevskaya L. A. Effect of infrared laser irradiation under experimental cerebral ischemia	74
Khanenko O. N. Causes of burn trauma in children	78

ИТОГИ ПОДПИСКИ НА ЖУРНАЛ "ЗДРАВООХРАНЕНИЕ" НА 1-й КВАРТАЛ 2010 года

Область	Индивидуальная	Ведомственная	Всего	Место по числу подписчиков
Брестская	116	127	243	3
Витебская	82	98	180	5
Гомельская	45	132	177	6
Гродненская	159	61	220	4
Минская	55	97	152	7
Могилевская	504	71	575	1
г. Минск	272	124	396	2

Общий тираж журнала в январе 2010 г. составил 2050 экз. (в январе 2009 г. — 2187 экз.).

Лучшей областью по подписке традиционно является Могилевская, где 504 врача выписали журнал "Здравоохранение" (всего подписано 575 экз.). Для сравнения в Гомельской области индивидуальную подписку оформили всего 45 человек (в 11,2 раза меньше!). В том же Гомеле, областном центре, подписчиков журнала среди врачей и преподавателей медицинского университета всего 34 человека. Если сравнивать Минскую область с Могилевской, то в последней читателей журнала в 3,8 раза больше.

Наибольшее число подписчиков среди врачей в Ивановском (25 экз.) районе Брестской области; Слонимском (38 экз.), Щучинском (15), Волковысском (14) районах Гродненской области; Крупском (13) районе Минской области, Бельничском (19), Бобруйском (155), Быховском (13), Кричевском (13) районах Могилевской области.

Ни один врач не выписал "Здравоохранение" в Жабинковском, Каменецком, Ляховичском, Малоритском, Пинском и Пружанском районах Брестской области; Верхнедвинском, Глубокском, Городокском, Докшицком, Дубровенском, Лепельском, Лиозненском, Миорском, Новополоцком, Полоцком, Поставском, Россонском, Сенненском, Толочинском, Ушачском, Шарковщинском и Шумилинском районах (17 !) Витебской области; Буда-Кошелёвском, Ветковском, Ельском, Жлобинском, Кормянском, Лельчицком, Лоевском, Мозырьском, Наровлянском, Октябрьском, Рогачевском, Светлогорском, Хойникском и Чечерском районах Гомельской области; Ивьевском и Мостовском районах Гродненской области; Березинском, Воложинском, Клецком, Копыльском, Логойском, Несвижском, Столбцовском и Узденском районах Минской области; Горковском, Кличевском, Климовичском, Костюковичском, Хотимском и Шкловском районах Могилевской области.

© "Здравоохранение", 2010
Свидетельство о государственной регистрации № 562 от 20.07.2009 г.

Подписные индексы:
для организаций – 749122,
для индивидуальных подписчиков – 74912

Дизайн обложки: Сергей Саркисов
Компьютерная верстка: Наталья Гелжец

Подписано в печать с оригинал-макета 25.01.2010.
Формат 60x84 1/8. Офсетная печать.
Физ. печ. л. 10,0+0,5 печ. л. вкл. Усл. печ. л. 9,3.
Уч.-изд. л. 12,8. Тираж 1984 экз. Зак. 199

Адрес редакции: 220007, Минск, Фабрициуса, 28
Телефоны: 226-21-66, 226-21-48
E-mail: zdrav@tut.by
zdravmag@mailgov.by

Республиканское унитарное предприятие
"Издательство "Белорусский Дом печати"
ЛП №02330/0494179 от 03.04.2009.
Пр. Независимости, 79, 220013, Минск.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений. При использовании материалов журнала ссылка на "Здравоохранение" обязательна.



А. В. ШОТТ, В. Л. КАЗУЩИК, А. П. ВАСИЛЕВИЧ,
А. И. ПРОТАСЕВИЧ, Р. В. ФАРНИН

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ АППЕНДИЦИТОМ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучить состояние микроциркуляции (периферическое кровообращение) у больных с различными формами острого аппендицита с использованием метода, разработанного на 1-й кафедре хирургических болезней БГМУ.

Материал и методы. Проведена эдемометрия у 10 здоровых человек (3 мужчины, 7 женщин) в возрасте 23 лет, у которых не было нарушений кровообращения или функций органов выделительной системы. Также эдемометрия выполнена у 32 больных острым аппендицитом (21 мужчина, 11 женщин) в возрасте от 16 до 70 лет.

Результаты. Отмечены существенные изменения в системе микроциркуляции, которые остаются и после выписки пациента из стационара.

Заключение. Установленные изменения микроциркуляции при различных формах острого аппендицита и описанные синдромы в динамике могут быть полезными при диагностике и лечении больных.

Ключевые слова: эдемометрия, синдром эдемометрии, микроциркуляция, острый аппендицит.

Система кровообращения изучена достаточно хорошо, существует много методов оценки ее состояния в норме и при различных заболеваниях. Однако состояние кровотока в тканях в норме и при различных патологических состояниях пока еще не изучено, что связано с отсутствием способа определения микроциркуляторного давления (МЦД) в условиях клиники. Авторы статьи поставили перед собой задачу изучить состояние микроциркуляции (периферическое кровообращение) у больных с различными формами острого аппендицита с использованием метода, разработанного на 1-й кафедре хирургических болезней БГМУ [1].

Материал и методы

Разработанный метод определения МЦД позволил оценить состояние микроциркуляции в тканях при остром аппендиците в первые и последующие сутки после проведения эдемометрии у 10 здоровых человек (3 мужчины и 7 женщин) в возрасте 23 лет, у которых не было нарушений кровообращения или функций органов выделительной системы. Исследование проводили при нормальной температуре тела обследуемого, отсутствии изменений со стороны органов и систем и при нормальном уровне артериального давления [2]. Эдемометрия также выполнена у 32 больных острым аппендицитом (21 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 16 до 70 лет, средний возраст составил 36,7 года. Исследования проводили с октября 2008 г. по апрель 2009 г. на базах 3-й ГКБ и 10-й ГКБ Минска. Эдемометрию осуществляли по описанной ранее методике [1]. Эдемометр накладывали на ткани кисти первого межпальцевого промежутка. Создавали исходное давлe-

ние на ткани в пределах 100 мм рт. ст. и затем продолжали наблюдение за показателями манометра с отметкой в карте каждые 5 мин (величина 100 мм рт. ст. выбрана в качестве единого стандарта для обследуемых и как среднее давление в артериальной системе). После снижения давления и установления в течение 3—5 мин прямой линии на эдемометрограмме на плечо исследуемой руки накладывали артериальный жгут манжеткой аппарата для измерения артериального давления. Давление в манжетке превышало уровень систолического артериального давления у наблюдаемого на 10—15 мм рт. ст. Наложённый жгут прекращал приток крови к кисти, где был расположен эдемометр. Жгут выдерживали в течение 2 мин, после его наложения регистрировали снижение давления в манометре каждые 5 мин до установления нового уровня прямой линии на эдемометрограмме. После окончания исследования и заполнения карты эдемометрии рассчитывали стандартные показатели: максимальное снижение давления (МСД), продолжительность снижения давления (ПСД), скорость снижения давления (ССД), оценивали кривую снижения давления, МЦД, предел колебаний МЦД, продолжительность снижения МЦД (ПСМЦД), оценивали кривую МЦД и тот уровень, на котором давление больше не снижалось. Это давление соответствовало тканевому давлению (ТД). Полученные данные обработаны статистически, выведены средние показатели и их отклонения.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена эдемометрограмма здоровых людей. МСД (интервал А—Б) составило $17 \pm 2,49$ мм рт. ст., ПСД (интервал О—Б) — $34,5 \pm 3,69$ мин. ССД, определяемая как отношение МСД к ПСД, равнялась $0,49 \pm 0,07$ мм рт. ст./мин. Кривая снижения давления (интервал А—Б) была наклонной во всех случаях. МЦД (интервал Б—В) было равно $28 \pm 3,56$ мм рт. ст. Предел колебаний МЦД (интервал В—Г) после наложения жгу-

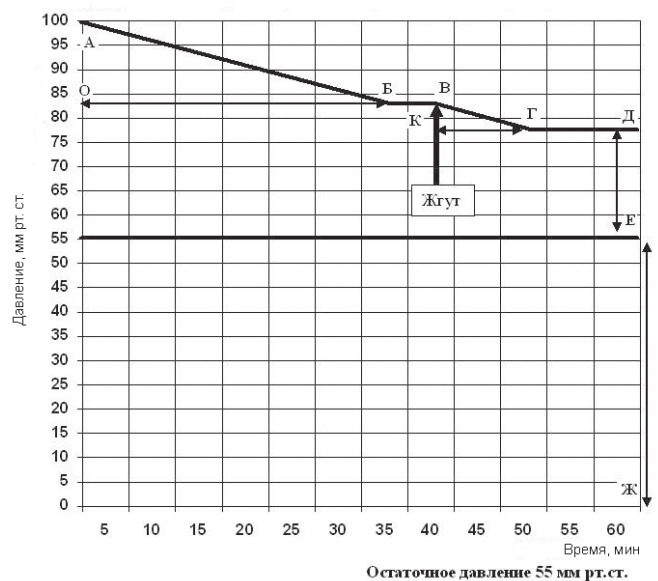


Рис. 1. Эдемометрограмма здоровых людей (средние данные)

та составил $3,9 \pm 1,45$ мм рт. ст., при этом ПСМЦД (интервал К—Г) составила $8 \pm 3,5$ мин. Кривая МЦД была наклонной (интервал В—Г). ТД (интервалы Г—Д и Д—Е) равнялось $24,1 \pm 3,96$ мм рт. ст. Интервал Е—Ж обозначает остаточное давление в эдемометре после окончания измерения [2].

На рис. 2 представлена эдемометрограмма при остром катаральном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии. В этой группе обследованных достоверно увеличились следующие показатели: МСД, ССД, предел колебаний МЦД, ПСМЦД. Кривая снижения давления, а также кривая МЦД были наклонными во всех случаях. Таким образом, для острого катарального аппендицита в 1-е сутки после аппендэктомии характерен большой предел колебаний МЦД на фоне повышенной степени гидратации тканей.

При остром флегмонозном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии (рис. 3) достоверно уменьшились МСД и ПСД, достоверно увеличились МЦД, предел колебаний МЦД, ПСМЦД — $22,7 \pm 2,21$ мин и ТД. Кривая снижения давления была наклонной во всех случаях. Кривая МЦД была наклонной в 80% случаев, ладьевидной — в 10%, двугорбой — в 10%. Следовательно, для острого флегмонозного аппендицита в 1-е сутки после аппендэктомии характерен синдром высокого МЦД, синдром большого предела колебаний МЦД

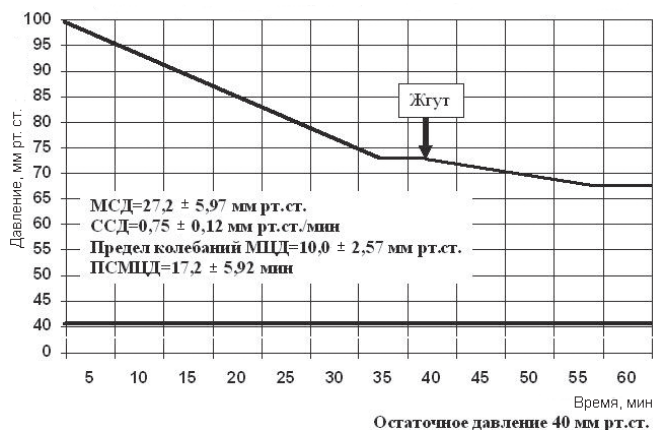


Рис. 2. Эдемометрическая кривая при остром катаральном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии (средние данные)

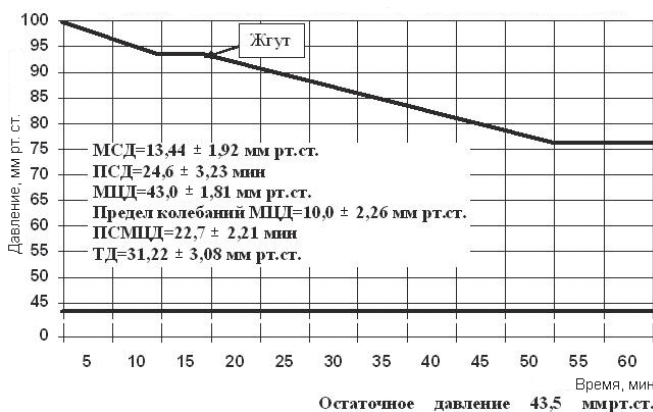


Рис. 3. Эдемометрическая кривая при остром флегмонозном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии (средние данные)

и синдром высокого тканевого давления на фоне низкой степени гидратации тканей.

При остром гангренозном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии (рис. 4) достоверно увеличились следующие показатели: ССД, МЦД, предел колебаний МЦД, ПСМЦД и ТД. При этом достоверно уменьшилась ПСД. Кривая снижения давления была наклонной в 75% случаев, ладьевидной — в 25% случаев. Кривая МЦД была наклонной в 87,5% случаев, ладьевидной — в 12,5% случаев. Таким образом, при остром гангренозном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии отмечают синдром высокого МЦД, синдром большого предела колебаний МЦД, синдром высокого тканевого давления.

На 3-и сутки после аппендэктомии при остром катаральном аппендиците достоверно остался повышенным предел колебаний МЦД: $9,17 \pm 2,64$ мм рт. ст., все остальные показатели нормализовались, то есть для острого катарального аппендицита характерен лишь синдром большого предела колебаний МЦД. При остром флегмонозном аппендиците из нарушенных показателей нормализовалось МСД, однако достоверно повысилась ССД до $0,57 \pm 0,09$ мм рт. ст./мин. Это говорит о том, что для острого флегмонозного аппендицита все синдромы микроциркуляции остались прежними: синдром высокого МЦД, большого предела колебаний МЦД и высокого тканевого давления на фоне нарушения показателей степени гидратации тканей. При остром гангренозном аппендиците все нарушенные показатели не претерпели изменений. В этой ситуации отмечен синдром высокого МЦД, большого предела колебаний МЦД, высокого тканевого давления.

На 5-е сутки после аппендэктомии при остром катаральном аппендиците достоверно остался повышенным предел колебаний МЦД, он составил $9,0 \pm 3,18$ мм рт. ст., также имел место синдром большого предела колебаний МЦД. При остром флегмонозном аппендиците нормализовались ССД и ТД, а также достоверно снизилось МЦД до $38,75 \pm 4,9$ мм рт. ст., но в норму при этом не возвратилось. Таким образом, для флегмонозного аппендицита был характерен синдром высокого МЦД, большого предела колебаний МЦД при низкой степени гидратации тканей. При остром гангренозном аппендиците нормализовались МСД и ТД, остальные

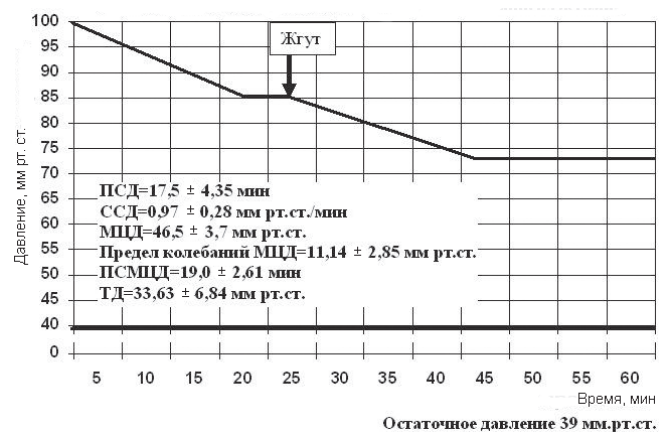


Рис. 4. Эдемометрическая кривая при остром гангренозном аппендиците в 1-е сутки после аппендэктомии (средние данные)

нарушения остались прежними. Данный факт указывает на то, что для острого гангренозного аппендицита характерен синдром высокого МЦД и большого предела колебаний МЦД.

При остром аппендиците существенно нарушается степень гидратации и МЦД, последнее значительно увеличивается. В зависимости от формы аппендицита в послеоперационный период нарушенные показатели в течение 5 сут сохранялись с тенденцией к нормализации при катаральной форме аппендицита.

На 5-е сутки после аппендэктомии при остром катаральном аппендиците нормализовались МСД, ПСД, ССД, МЦД, ПСМЦД и ТД. Из всех показателей остался достоверно повышенным предел колебаний МЦД, он составил $9,0 \pm 3,18$ мм рт. ст. и параболический тип кривой МЦД (в 33,33% случаев). Нарушенные показатели указывают на наличие синдрома большого предела колебаний МЦД, что говорит о нарушении процессов фильтрации (4), реабсорбции (5) и лимфооттока (6) (рис. 5).

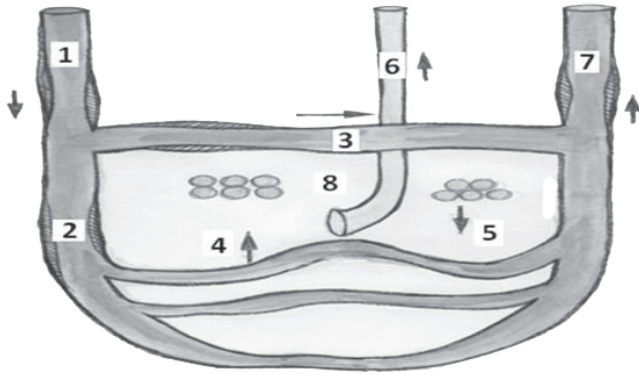


Рис. 5. Схема микроциркуляторных систем тканей в норме

На 5-е сутки после аппендэктомии при остром флегмонозном аппендиците нормализовались ССД и ТД. Достоверно снизилось МЦД, но в норму при этом не возвратилось. Нормализация ССД указывала на тенденцию к восстановлению нормальной степени гидратации тканей. В эти сроки разрешился синдром высокого тканевого давления, который имел место на 1-е и 3-и сутки после аппендэктомии. Достоверное снижение МЦД до $38,75 \pm 4,9$ мм рт. ст. указывало на тенденцию к восстановлению нормальных показателей микроциркуляции. Таким образом, несмотря на нормализацию некоторых показателей (степень гидратации тканей и МЦД) при остром флегмонозном аппендиците на 5-е сутки после операции имеет место синдром высокого МЦД и большого предела колебаний МЦД на фоне низкой степени гидратации тканей. При этом в системе микроциркуляции нарушаются процессы капиллярной фильтрации (4), реабсорбции (5) и лимфооттока (6) (см. рис.5), снижается степень гидратации тканей (8). МСД достоверно уменьшилось до $11,63 \pm 2,77$ мм рт. ст., ПСД — до $27,22 \pm 2,73$ мин, наклонный тип кривой наблюдался в 90% случаев, двугорбый — в 10%.

На 5-е сутки после аппендэктомии при остром гангренозном аппендиците нормализовались МСД и ТД,

наблюдалась тенденция к уменьшению МЦД. Нормализация степени гидратации тканей и тканевого давления исключает синдром высокого тканевого давления, который имел место на 1-е и 3-и сутки после аппендэктомии. Снижение МЦД до $43,33 \pm 4,92$ мм рт. ст. указывает на тенденцию к восстановлению нормальных показателей микроциркуляции. Таким образом, для острого гангренозного аппендицита на 5-е сутки после аппендэктомии характерен синдром высокого МЦД и большого предела колебаний МЦД, которые при остром гангренозном аппендиците сопровождаются такими же нарушениями со стороны микроциркуляции, как и при остром флегмонозном аппендиците.

Выводы

1. При остром аппендиците существенно нарушается степень гидратации тканей и микроциркуляторное давление. Эти нарушения зависят от формы аппендицита: они мало выражены при катаральной и значительно при флегмонозной и гангренозной форме аппендицита.

2. В послеоперационный период нарушения степени гидратации тканей и МЦД постепенно нормализуются к 5-му дню, но остаются еще измененными при флегмонозном и гангренозном аппендиците.

3. Выявленные нарушения гидратации и микроциркуляции тканей могут служить диагностическим критерием для оценки морфологической формы аппендицита, определения состояния пациента в послеоперационный период и обоснования реабилитационных мероприятий.

4. Полученные данные позволяют считать, что микроциркуляторные нарушения имеют значение в патогенезе острого аппендицита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шотт А. В., Василевич А. П., Протасевич А. И., Казушчик В. Л. // *Здравоохранение*.— 2008.— № 10.— С. 20—23.
2. Шотт А. В., Кубарко А. И., Василевич А. П. и др // *Здравоохранение*.— 2009.— № 5.— С. 8—11.
3. Гаин Ю. М. *Неотложная хирургия органов брюшной полости*.— Минск, 2004.

Поступила 22.06.09.

MICROCIRCULATION CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ACUTE APPENDICITIS

A. V. Shott, V. L. Kazushchik, A. P. Vasilevich, A. I. Protasevich, R. V. Farnin

Objective. To study microcirculation (peripheral blood circulation) state in patients with acute appendicitis various forms applying the methods elaborated at the 1st chair of surgical diseases of Belarus State Medical University.

Material and methods. Edemometry was performed in ten healthy persons (three men and seven women) aged 23 having disorders neither in blood circulation nor in excretory organs functions. In addition edemometry was fulfilled in thirty two patients (21 men and 11 women) aged 16 to 70 with acute appendicitis.

Results. Significant changes were determined in the microcirculation system preserved after the patients had been discharged.

Conclusion. The microcirculation changes under acute appendicitis various forms presented and the syndromes described in the dynamics might be useful for diagnosis and patients management.

Key words: edemometry, edemometry syndrome, microcirculation, acute appendicitis.

Ю. К. АБАЕВ

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ У ДЕТЕЙ: НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Выявление современных особенностей хирургической инфекции костей и суставов у детей.

Материал и методы. Проведено сравнительное изучение частоты, структуры и особенностей клинического течения хирургической инфекции костей и суставов у 2456 детей, находившихся на лечении в 1970—1985 гг. и 1986—2006 гг. Использовали клинические, инструментальные, лучевые (рентгенологический, УЗИ, КТ, МРТ, радиоизотопный), лабораторные, микробиологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Результаты. Особенности хирургической инфекции костей и суставов у детей в настоящее время являются: патоморфоз гематогенного остеомиелита; появление ранее не встречавшихся новых форм хирургической инфекции костей и суставов — фетального остеомиелита и артритов, хронического рецидивирующего многоочагового остеомиелита, синдрома SAPHO и возрастание частоты прежде редко наблюдавшихся БЦЖ-остеомиелита, экзогенного остеомиелита, сакроилеита и межпозвоночного дискита; расширение спектра возбудителей хирургической инфекции костей и суставов с увеличением значения инволюционных форм бактерий, повышение их резистентности к антибиотикам и антисептикам; возрастание факторов, способствующих развитию иммунодефицитных состояний в детском возрасте.

Заключение. Факторами, влияющими на клиническое течение хирургической инфекции костей и суставов у детей, изменение ее частоты и структуры в современный период, являются расширение спектра возбудителей заболеваний, рост этиологической значимости адаптивных форм микробов, а также увеличение численности детей с иммунодефицитными состояниями.

Ключевые слова: хирургическая инфекция, кости, суставы, современные особенности, дети.

Прошедшее столетие ознаменовалось значительными успехами в лечении хирургической инфекции костей и суставов (ХИКС) у детей (остеомиелит, артриты) [1—5]. Особенно улучшились результаты лечения гематогенного остеомиелита (ГО) [6—8]. Так, переход острых форм заболевания в хронические к началу 80-х годов снизился с 30,6 до 4,2%, а летальность — с 10,6 до 1,4% [9]. Однако с середины 80-х годов появились сообщения о трудностях в диагностике и лечении ХИКС у детей. Чаще стали встречаться атипичные, редко либо вообще не наблюдавшиеся формы ХИКС, возрос уровень резистентных форм возбудителей заболеваний и как следствие снизилась эффективность антибиотикотерапии [10—15].

Данная тенденция наблюдается на фоне ухудшения здоровья детского населения в странах СНГ в последнее десятилетие XX века. С конца 80-х годов начали появляться сообщения о замедлении ранее ускоренного физического развития детей и даже их децелерации. Особенно заметными подобными изменениями стали в 90-х годах. Характерным для нашего времени становится дисгармоничное физическое развитие, снижение функциональных резервов организма ребенка.

При этом наиболее существенными негативными тенденциями в состоянии здоровья детей являются прогрессирующий рост хронических форм соматической патологии, повышение частоты экологически детерминированных синдромов и заболеваний, хронических болезней полигенной природы, возрождение старых инфекций (туберкулез) и распространение новых (ВИЧ-инфекция и др.) [16—18].

Таким образом, и сейчас, в начале XXI века, несмотря на достигнутые успехи, ХИКС в детском возрасте не утратила своей значимости. Отсутствие осведомленности практических врачей о современных особенностях данной патологии обуславливает трудности диагностики и как следствие — неудовлетворительные результаты лечения [19—24].

Цель данного исследования — выявить современные особенности в клиническом течении, структуре и частоте ХИКС в детском возрасте.

Материал и методы

В Белорусском центре детской хирургии (Минск) с 1970 по 2006 г. на лечении находилось 48 838 детей (0—15 лет) с хирургической инфекцией (ХИ), среди них 2456 (5,0%) человек с ХИКС. Для оценки динамики частоты, структуры и особенностей клинического течения ХИКС выделены два периода исследования: первый с 1970 по 1985 г. и второй с 1986 по 2006 г. В работе использовали клинические, инструментальные, лучевые (рентгенологический, УЗИ, КТ, МРТ, радиоизотопный), лабораторные, бактериологические, иммунологические и статистические методы исследования, описанные в предыдущих сообщениях [25—31]. Расчет частоты ХИКС производили в интенсивных показателях на 1000 детей соответствующего возраста.

Результаты и обсуждение

Изучение частоты, структуры и клинического течения ХИКС у детей позволило выявить ряд особенностей данной патологии, отмеченных во 2-м периоде исследования [19—21]. Так, установлено снижение частоты гематогенного остеомиелита (ГО) у детей старше 3 лет по сравнению с 1-м периодом на 36,2% ($P < 0,001$). При этом на 88,6% чаще стало встречаться поражение коротких, плоских и губчатых костей ($P < 0,001$), увеличилось число нетипичных ранее локализаций очага воспаления в трубчатых костях (диафиз, эпифиз).

Клиническая картина стала менее четкой, утрачена зависимость тяжести ГО от давности заболевания, нередко атипичное и маломанифестное течение. Среди ранних симптомов ГО возможно наличие невыраженной локальной болезненности и умеренное нарушение функции конечности. Возросла на 980% ($P < 0,001$) численность детей с подострым и первично-хроническим остеомиелитом (ПХО). При этом количество классических форм ПХО (абсцесс Броди, остеомиелит Гарре) уменьшилось на 80,5% ($P < 0,01$).

В настоящее время диагностика ГО, особенно подострых и первично-хронических форм заболевания, представляет определенные трудности в связи с мало выраженным (смазанным) клиническим течением и сходством рентгенологических показателей с диспластическими, дистрофическими, эндокринными, специфически-

ми воспалительными и опухолевыми процессами. Затрудняет диагностику и невозможность выделения возбудителей заболевания из очага воспаления у 50% пациентов с подострым и ПХО. Использование КТ, МРТ, радиоизотопной сцинтиграфии не всегда помогает поставить правильный диагноз, решающее значение в таких случаях имеет биопсия очага воспаления [25].

Особенно значимые изменения при ХИКС обнаружены у детей раннего возраста и новорожденных. Установлен рост частоты данной патологии на 78,6% ($P < 0,001$), а среди новорожденных — на 211,6% ($P < 0,001$), причем доля ХИКС в структуре всех форм ХИ новорожденных возросла с 4,8 до 18,9%. Отмечен рост частоты данной патологии на фоне соматических заболеваний (дисбактериоз, родовая черепно-мозговая травма, энцефалопатия и др.).

К современным особенностям ХИКС у детей раннего возраста и новорожденных относятся: более раннее начало заболевания (1—2-я неделя жизни, в 1-й период — 3—4-я неделя); снижение остроты патологического процесса; продуктивный характер воспаления в очаге поражения; рост частоты первичных артритов; снижение вероятности летального исхода в острый период; рост осложнений в отдаленный период [22].

Выявлен рост частоты ХИКС у недоношенных детей с 5,4 до 18,7%, что в значительной степени обусловлено ростом численности данной категории младенцев. Особенности ХИКС у недоношенных детей по сравнению с доношенными являются: превалирование грамотрицательных бактерий (ГОб) среди возбудителей заболевания; малосимптомное течение; низкая вероятность абсцедирования в очаге поражения; малая информативность традиционных диагностических лабораторных тестов (формула крови, СОЭ, СРБ и др.); меньший спектр поражаемых костей и суставов; невыраженность рентгенологических изменений (периостит, склероз); большая вероятность распространения воспалительного процесса на смежную кость. Наряду с этими факторами, затрудняющими диагностику ХИКС у недоношенных детей, отмечают сниженный мышечный тонус и склонность к отекам [23].

Во 2-м периоде исследования установлено появление ранее не встречавшихся и увеличение частоты прежде редко наблюдавшихся ХИКС [24, 26—28, 30, 31]. Впервые у новорожденных выявлен фетальный остеомиелит и артриты (13 младенцев), развившиеся во внутриутробном периоде. Для данной патологии характерны: гематогенный и восходящий пути инфицирования плода; маломанифестное течение; продуктивный характер воспаления в очаге; панцитопения; отсутствие информативности традиционных диагностических лабораторных тестов. Данные особенности фетальных форм ХИКС обусловлены спецификой воспалительного ответа плода, сниженной иммунной защитой и биологическими свойствами возбудителей заболевания.

Хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит (ХРМО) впервые диагностирован у 7 детей. Приоритет описания данного заболевания принадлежит А. Giedion и соавт. [32]. Этиология и патогенез не известны. ХРМО начинается с появления боли и припухлости в зоне поражения. Очаги воспаления локализуются

преимущественно в метафизах длинных костей, ключице, реже в позвоночнике, костях таза. Количество очагов в среднем достигает 3—5. Образование секвестров и свищей не типично. У 20% детей наблюдается ладонно-подошвенный пустулез. За исключением повышения СОЭ и СРБ отклонений других лабораторных показателей обычно не отмечается. Иногда регистрируются патологические фракции α_2 - и γ -глобулинов, ревматоидный фактор, повышенное содержание щелочной фосфатазы, HLA-B27-антиген.

Рентгенологически обнаруживают литические очаги, чаще в метафизах длинных костей около зон роста. Радиоизотопная сцинтиграфия помогает выявить «немые» очаги в костях. Морфологически заболевание начинается как острый воспалительный процесс с превалированием в зонах воспаления полиморфно-ядерных лейкоцитов. Микробиологические исследования почти всегда дают отрицательные результаты. Возбудители остаются невыделенными, возможно, вследствие антибиотикотерапии или перехода микроорганизмов в L-форму. Диагноз ХРМО может быть поставлен при наличии нескольких очагов воспаления. В то же время данный диагноз нельзя исключать при монофокальном поражении, если имеется ладонно-подошвенный пустулез либо заболевания аутоиммунной природы. Дифференциальный диагноз проводят с саркомой Юинга, злокачественной лимфомой, лейкоемией, метастатической нейрофибромой и гистиоцитозом. В связи с этим необходима биопсия очага поражения.

Эффективность антибиотикотерапии точно не установлена. При отсутствии клинического улучшения в течение 2 нед маловероятен эффект от дальнейшего применения антибиотиков. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) приводит к клиническому улучшению. Прогноз при ХРМО удовлетворительный. У одной трети пациентов наступает излечение, у двух третей — улучшение [24].

Синдром SAPHO впервые выявлен у 4 подростков. Заболевание характеризуется кожными проявлениями и изменениями в костях и суставах (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*). Аббревиатуру SAPHO первыми использовали А. М. Charmot и соавт. в 1987 г. [33]. Этиология и патогенез синдрома не установлены. Предполагается аутоиммунная природа заболевания. Клиническая картина включает симптомы интоксикации: слабость, недомогание, лихорадка, однако часто состояние пациентов не изменяется. Характерно поражение ключицы, I—II ребра, а также смежных суставов (грудино-ключичный, грудино-реберные). Первым признаком заболевания обычно является утолщение ключицы (гиперостоз), при этом боль может появиться спустя 1—1,5 мес. Возможно сочетание синдрома SAPHO с неинфекционными артритами, спондилоартропатией, неспецифическим язвенным колитом, болезнью Крона, энтезопатиями. Течение заболевания волнообразное, характерны ремиссии и обострения. Лабораторные показатели неспецифичны: повышение СОЭ, уровня СРБ, дисгаммаглобулинемия. Иногда выявляют HLA-B27-антиген. Рентгенологически в очагах поражения наблюдается неоднородность костной структуры, неровность контуров кости, склероз.

Диагноз устанавливают в соответствии со следующими критериями: костно-суставные изменения, выраженные аспе или гнойный гидраденит; костно-суставные изменения, подошвенно-ладонный пустулез; очаговый гиперостоз с наличием пустулезного дерматоза. Дифференциальный диагноз проводят с ПХО, опухолями костей, метастазами нейробластомы, лейкозами, лимфоцитарным гистиоцитозом и костным туберкулезом.

В лечении синдрома SAPHO целесообразно использовать следующие принципы: выявление и санация очагов хронической рецидивирующей инфекции кишечника, мочевыводящих путей, ЛОР-органов, кожных покровов; использование НПВП при наличии признаков воспалительного процесса; декомпрессивная пункция очага в кости при выраженном болевом синдроме.

Установлен рост частоты БЦЖ-остеомиелита (остит) на 436,0% ($P < 0,001$). Данное заболевание является осложнением вакцинопрофилактики туберкулеза, вызванным: нарушением методики вакцинации; повышением реактогенности вакцины БЦЖ; вакцинацией новорожденных из групп перинатального риска со сниженной иммунологической резистентностью. Клинические проявления начинаются через 3 мес—4 года (в среднем 1 год) после вакцинации БЦЖ и характеризуются медленным постепенным течением. Состояние детей не страдает, интоксикация отсутствует. Возможен субфебрилитет. Локально отмечают припухлость мягких тканей и небольшое ограничение функции в близлежащем суставе. Болевая реакция выражена слабо.

При диагностике БЦЖ-остеомиелита учитывают следующие критерии: период после вакцинации БЦЖ менее 4 лет при подтвержденном факте вакцинации; отсутствие контакта с больным туберкулезом; типичные рентгенологические признаки поражения кости; наличие либо штамма БЦЖ или кислотоустойчивых бактерий из очага либо гистологическое подтверждение туберкулезного поражения кости.

Учитывая сложность верификации БЦЖ-остеомиелита, методом выбора является ПЦР-диагностика. Дифференциальную диагностику проводят с туберкулезным, гематогенным, сифилитическим и грибковым остеомиелитом, опухолевым поражением кости, эозинофильной гранулемой, гистиоцитозом и костной кистой. При наличии у детей дошкольного возраста остеомиелита, имеющего первично-хроническое течение, следует предполагать туберкулезную природу заболевания, в частности БЦЖ-остеомиелит [27].

Обнаружен рост частоты экзогенного остеомиелита (остит) на 57,5% ($P < 0,05$), развивающегося вследствие попадания микробов в кость после медицинских манипуляций (ятрогенный остеомиелит) и укусов животных (собаки, кошки). Рост встречаемости ятрогенного остеомиелита обусловлен ростом частоты инвазивных диагностических и лечебных манипуляций, особенно у новорожденных и детей раннего возраста. Наиболее частыми локализациями остеомиелита являются теменные кости, ключица, лонная и пяточная кость, ногтевая фаланга I пальца стопы и поясничные позвонки. Возбудителями заболевания в большинстве случаев являются госпитальные ГОБ [26].

Наиболее частые локализации остеомиелита после укусов животных — кости предплечья, кисти, голени, стопы, свода черепа. Возбудителем заболевания в большинстве случаев является анаэробная микрофлора. Особенностью клинического течения экзогенного остеомиелита является затяжное (месяцы) маломанифестное течение. Консервативное лечение малоэффективно, как правило, показана хирургическая терапия (некрэктомия).

Отмечено увеличение частоты сакроилеита на 580,3% ($P < 0,05$). Первичное поражение КПС наблюдается у 2/3 пациентов, вторичное, вследствие остеомиелита подвздошной кости или крестца — у 1/3. Возбудителями сакроилеита являются *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.* и др. Заболевание начинается остро с появления боли и хромоты. Ввиду сложной анатомической структуры зоны КПС дети редко указывают на боль в данной области, что затрудняет диагностику. Вследствие иррадиации отмечаются болевые ощущения в ягодице, тазобедренном суставе, бедре и голени. На стороне поражения выявляют положительные симптомы «прилипшей пятки», Ласега. При сдавлении и растяжении крыльев подвздошных костей наблюдается усиление боли в КПС. Осмотр *per rectum* позволяет выявить болезненность пораженного сустава. У детей раннего возраста характерным является *psaos*-симптом, а у новорожденных — отечность и цианоз нижней конечности на стороне поражения вследствие затруднения оттока крови по *v. iliaca externa*.

Рентгенологически изменения в КПС удается выявить не ранее 3 нед от начала заболевания. Более информативны КТ, МРТ, радиоизотопная скintiграфия. Дифференциальную диагностику проводят с кокситом, остеомиелитом и дискитом поясничного отдела позвоночника, остеомиелитом шейки бедренной кости и подвздошным лимфаденитом. При первичном сакроилеите необходимо иметь в виду системную патологию. В лечении обязательна антибиотикотерапия, при абсцедировании — хирургическое лечение [30].

Установлен рост частоты межпозвоночного дисцита на 347,8% ($P < 0,05$). Редукция питающих сосудов межпозвоночного диска начинается с момента рождения ребенка и завершается к началу третьей декады жизни. Это объясняет значительно большую частоту инфекционных дисцитов у детей по сравнению со взрослыми. Чаще поражаются мобильные отделы позвоночника — шейный и поясничный. Заболевание развивается постепенно. Отмечается невыраженный воспалительный синдром, неясные боли в шее, спине, пояснице, нижних конечностях, хромота, нежелание стоять и ходить. Дети младшего возраста жалуются на боль в животе (!).

Боли в спине часто не привлекают внимания врача, несмотря на закрепощенность туловища, сколиоз и анталгическую позу вследствие спазма паравертебральных мышц. Неосведомленность специалистов о диските и отсутствие характерных клинических проявлений приводят к многочисленным диагностическим ошибкам. Дискит следует предполагать, если у ребенка имеется: ухудшение состояния; повышение температуры тела; неясные боли в шее, спине, животе или

нижних конечностях, причина которых не может быть установлена.

КТ обладает более высокой разрешающей способностью по сравнению с рентгенографией и позволяет обнаружить уменьшение высоты дискового пространства, а также субхондральный склероз тел смежных позвонков на 2—3-й неделе от начала заболевания. МРТ в течение недели выявляет признаки воспалительного процесса в межпозвоночном пространстве. Более информативна радиоизотопная скинтиграфия, позволяющая обнаружить очаг воспаления на 3—7-е сутки от начала заболевания. В культурах из дискового пространства выделяют *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Kingella* и *Salmonella spp.* В 70% посевы стерильны.

Лечение включает антибиотикотерапию, постельный режим, разгрузку позвоночника, иммобилизацию (головодержатель, корсет). Вопрос о хирургическом лечении может возникнуть при наличии превертебральных абсцессов, особенно в шейном отделе позвоночника, чреватых сдавлением органов шеи и развитием асфиксии, при лизисе диска с формированием патологической нестабильности позвоночника, а также при компрессии спинного мозга. У большинства детей отдаленные результаты лечения благоприятны. Иногда перенесенный дискит является причиной вертебралгии [28].

Во 2-м периоде исследования у детей с ХИКС установлен рост частоты выделения ассоциаций микроорганизмов из очагов поражения (стафилококки, ГОБ, стрептококки, грибы), возрастание значения адаптивных (инволюционные) форм бактерий (L-формы, сферопласты, протопласты), способных длительно персистировать в организме, а также повышение уровня устойчивых вариантов микробов к антибиотикам и антисептикам. Участились случаи дисбиоза у новорожденных и детей раннего возраста. При этом наблюдается снижение популяционного уровня облигатных представителей нормальной микрофлоры (бифидобациллы, лактобациллы, бактероиды и др.), рост частоты и концентрации представителей факультативной ее части (ГОБ), в частности измененной кишечной палочки, клебсиелл, псевдомонад, а также гемолитических стафилококков и появление необычных для данного биотопа видов бактерий, обладающих различными факторами патогенности [19, 29].

Установлено снижение миграционной способности нейтрофилов у детей с ХИКС, обусловленное смешанной микрофлорой, а также понижение пролиферативного ответа лимфоцитов и уменьшение активации Th1- и Th2-хелперов при подостром и первично-хроническом течении ХИКС. Получены данные, указывающие на роль апоптоза и анергии лимфоцитов при ХИКС у детей, а именно: течение данной патологии сопряжено с усилением активационного апоптоза лимфоцитов периферической крови, что подтверждено повышенной экспрессией на них Fas-рецептора, особенно выраженной у детей с тяжелыми формами заболевания. Апоптоз и анергия иммунокомпетентных клеток при бактериальной инфекции, обусловленные действием суперантигенов бактерий, играют двойственную роль: с одной стороны, ограничивают системный воспалительный

ответ, а с другой — способствуют формированию иммунодепрессии.

ХИКС, вызванные грамположительными микроорганизмами, протекают преимущественно с активацией Т- и В-клеточных звеньев иммунитета и повышением активности белков системы комплемента, что способствует отграничению воспалительного процесса. Тогда как при ХИКС, обусловленных ГОБ, наблюдается депрессия Т-клеточного звена, снижение активности белков комплемента в результате их потребления, что сопровождается повышением протеолиза, альтерации, ведет к нарушению механизма отграничения очага воспаления и может способствовать затяжному течению заболевания [19, 21].

Таким образом, клинико-эпидемиологический анализ ХИКС в детском возрасте в период 1970—2006 гг. свидетельствует о том, что в последние годы наряду с положительной тенденцией, в целом улучшившей прогноз при данной патологии, одновременно возросли трудности в ее распознавании. Кроме того, возникли новые симптомы, отличительной чертой которых становится не тяжесть состояния пациента и угроза летального исхода, а частота осложнений и рецидивов болезни. Характерными становятся атипичность, латентность течения заболевания и толерантность к рутинным методам терапии. Чаще стали диагностировать ранее не встречавшиеся либо редко наблюдавшиеся формы ХИКС. Необходимо отметить, что выявленные изменения в клиническом течении ХИКС у детей соответствуют эволюции ряда других заболеваний (туберкулез, острая ревматическая лихорадка, венерические заболевания, болезни легких, мочевой системы и др.) в сторону преобладания хронических и маломанифестных нозологических форм.

Факторами, влияющими на клиническое течение ХИКС у детей, изменение ее частоты и структуры в современный период, являются расширение спектра возбудителей заболеваний, рост этиологической значимости адаптивных форм микробов, а также увеличение численности детей с иммунодефицитными состояниями. Немаловажную роль играет ухудшение здоровья будущих матерей, а также рост частоты недоношенных младенцев. Данные обстоятельства являются причиной новой клинической ситуации, определяющей трудности как в диагностике, так и в лечении ХИКС у детей.

Выявленные закономерности ставят новые задачи перед детскими хирургами, педиатрами, микробиологами, иммунологами и обуславливают необходимость расширения комплексных исследований ХИКС в детском возрасте. Углубление знаний о причинах развития особенностей данной патологии позволит разработать научно обоснованные программы диагностики и лечения и будет способствовать улучшению здоровья детского населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акжигитов Г. Н., Юдин Я. Б. Гематогенный остеомиелит.— М., 1998.
2. Аюпов Р. Х. // Дет. хирургия.— 2000.— № 6.— С. 15—18.
3. Беляев М. К., Прокопенко Ю. Д., Федоров К. К. // Дет. хирургия.— 2007.— № 4.— С. 27—29.

4. Красовская Т. В., Белобородова Н. В. Хирургическая инфекция у новорожденных.— М., 1993.
5. Wong M., Isaacs D., Howman R., Uren R. // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 1995.— Vol. 14, № 12.— P. 1047—1053.
6. Кепеть В. А. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении острого гематогенного остеомиелита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед наук.— Минск, 2002.
7. Ковальчук В. И. Патогенетическое обоснование комплексного лечения острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Минск, 2000.
8. Морозова О. Л., Чеснокова Н. П., Морозов Д. А., Филиппов Ю. В. // *Дет. хирургия.*— 2006.— № 4.— С. 42—45.
9. Катько В. А. Гематогенный остеомиелит у детей.— Минск, 2007.
10. Проколова Л. В., Алексюк К. П., Николаева Н. Г. // *Хирургия.*— 1984.— № 1.— С. 81—84.
11. Шахбазян И. Е., Жолобова Е. С., Чистякова Е. Г. и др. // *Рос. педиатрич. журн.*— 2006.— № 3.— С. 29—33.
12. Щитинин В. Е., Коровин С. А., Дворовенко Е. В. и др. // *Дет. хирургия.*— 2000.— № 5.— С. 8—11.
13. Ezra E., Wientroub Sh. // *J. Bone Joint Surg.*— 1997.— Vol. 79-B, № 6.— P. 983—986.
14. Rasool M. N. // *J. Bone Joint Surg.*— 2001.— Vol. 83-B, № 1.— P. 93—98.
15. Thomas M., Williams P., Lyons K. et al. // *J. Bone Joint Surg.*— 2002.— Vol. 84-B (Suppl. I).— P. 2.
16. Баранов А. А. // *Проблемы туберкулеза.*— 2001.— № 1.— С. 3—9.
17. Вельтищев Ю. Е. // *Педиатрия.*— 1995.— № 4.— С. 26—33.
18. Riley L. W. *Molecular Epidemiology of Infectious Diseases. Principles and Practices.*— Washington, 2004.
19. Абаев Ю. К., Адарченко А. А., Зафранская М. М. // *Дет. хирургия.*— 2004.— № 6.— С. 3—6.
20. Абаев Ю. К. // *Здравоохранение.*— 2006.— № 3.— С. 13—17.
21. Абаев Ю. К., Адарченко А. А. // *Вестн. хирургии.*— 2007.— Т. 166, № 3.— С. 46—50.
22. Абаев Ю. К. // *Рос. педиатрич. журн.*— 2003.— № 6.— С. 45—47.
23. Абаев Ю. К. // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.*— 2005.— № 2.— С. 18—21.
24. Абаев Ю. К. // *Дет. хирургия.*— 2005.— № 4.— С. 51—54.
25. Абаев Ю. К., Швед И. А., Клецкий С. К. // *Вестн. хирургии.*— 2005.— Т. 164, № 4.— С. 54—57.
26. Абаев Ю. К. // *Дет. хирургия.*— 2006.— № 1.— С. 25—27.
27. Абаев Ю. К. // *Дет. хирургия.*— 2007.— № 1.— С. 40—43.
28. Абаев Ю. К. // *Вестн. хирургии.*— 2007.— Т. 166, № 1.— С. 38—43.
29. Абаев Ю. К., Адарченко А. А., Гудкова Е. И. Слабко И. Н. // *Дет. хирургия.*— 2007.— № 4.— С. 29—33.
30. Абаев Ю. К. // *Вестн. хирургии.*— 2008.— Т. 167, № 2.— С. 48—52.
31. Абаев Ю. К. // *Вестн. хирургии.*— 2008.— Т. 167, № 4.— С. 56—60.
32. Giedion A., Holthusen W., Masel L. F., Vischer D. // *Ann. Radiol.*— 1972.— Vol. 15.— P. 329—342.
33. Charnot A. M., Benhamou C. L., Kahn M. F. et al. // *Rev. Rheum. Mal. Osteoartic.*— 1987.— Vol. 54.— P. 187—196.

Поступила 16.06.09.

BONE AND JOINT SURGICAL INFECTION IN CHILDREN: NEW ASPECTS OF OLD PROBLEM

Yu.K. Abayev

Objective. To discover the modern features of bone and joint surgical infections (BJSI) in children.

Material and methods. A comparative investigation of frequency, structure and specific clinical features was carried out at 2456 children with BJSI in 1970—1985 and in 1986—2006. Clinical, instrumental, radiational (Rg, sonographic, CT, MRT, radioisotopic), laboratory, microbiological, immunological and statistical methods were used.

Results. Currently BJSI specific features at children are the following: hematogenous osteomyelitis pathomorphosis; appearance of new forms of BJSI - fetal osteomyelitis and arthritis, chronic recurrence multifocal osteomyelitis, syndrome SAPHO and increase of BCG-osteomyelitis, exogenous osteomyelitis, sacroileitis and intervertebral discitis rare before; BJSI agents spectrum expansion, enhanced role of bacterial adapted forms, resistance to antibiotics and antiseptics and enhance met of factors contributing to the immunodeficit in children.

Conclusion. The BISI agents spectrum expansion, the bacterial adapted forms etiological significance increase, as well as growth of the number of immunodeficient children were determined to be the factors influencing the BISI clinical course in children, its frequency and structure changing in the current period.

Key words: surgical infection, bones, joints, modern special features, children.

Медицинская литература России

- Аккер л. В., Неймарк А. И. **Синдром хронических тазовых болей в урогинекологии.**— М., 2009.
- Амасьянц Р. А., Амасьянц Э. А. **Клиника интеллектуальных нарушений: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Амбулаторная ангиология: Руководство для врачей /** Под ред. А. И. Кириенко, В. М. Кошкина, В. Ю. Богачева.— М., 2009.
- Антибактериальные препараты в клинической практике /** Под ред. С. Н. Козлова, Р. С. Козлова.— М., 2009.
- Афанасьев В. В. **Неотложная токсикология: Руководство для врачей.**— М., 2009.
- Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. **Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов.**— М., 2009.
- Берман Р. Э., Клигман Р. М., Дженсон Х. Б. **Педиатрия по Нельсону.**— М., 2009.
- Бессонов А. Е., Калмыкова Е. А., Семений А. Т. **Информационная радиоволновая терапия: Атлас пользователя.**— М., 2009.
- Боева В. И., Мнацаканян Е. А. **Детские болезни: Схемы определения.**— М., 2009.
- Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями: Практик. руководство /** Под ред. М. П. Костинова, В. В. Зверева.— М., 2009.
- Вергейчик Т. Х. **Токсикологическая химия: Учебник для вузов.**— М., 2009.
- Верткин А. Л., Пушкарь Д. Ю. **Возрастной андрогенный дефицит и эректильная дисфункция.**— М., 2009.
- Внутренние болезни /** Под ред. Н. А. Мухина.— Т. 2.— М., 2009.

А. В. ПЫРОЧКИН

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ИБС С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И РАЗЛИЧНЫМ ФОЛАТНЫМ СТАТУСОМ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Оценка вазомоторной функции эндотелия и артериальной жесткости у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда и различным фолатным статусом.

Материал и методы. Под наблюдением находился 161 человек, в том числе 116 больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и 45 практически здоровых лиц. Функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука высокого разрешения по пробе с реактивной гиперемией. Уровень гомоцистеина в плазме крови определяли с помощью высококоэффициентной жидкостной хроматографии, содержание фолатов — с использованием наборов для радиоиммунного исследования.

Результаты. Концентрация фолатов в плазме крови положительно, а гомоцистеина отрицательно коррелировала со степенью эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии и показателем чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. При низком фолатном статусе (низкое содержание фолатов и/или высокий уровень гомоцистеина в плазме крови) упругоэластические свойства общей сонной артерии нарушены в большей степени, чем при высоком. Снижены коэффициенты эластичности и растяжимости. Повышены толщина комплекса «интима—медиа» и коэффициент упругости.

Заключение. Назначая патогенетическую терапию, необходимо учитывать выявленные связи функционального состояния эндотелия и эластических свойств общей сонной артерии с содержанием фолата и гомоцистеина в плазме крови.

Ключевые слова: фолат, гомоцистеин, инфаркт миокарда, дисфункция эндотелия, артериальная жесткость.

В настоящее время проведена серия когортных эпидемиологических исследований с целью выявления повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при неадекватном фолатном статусе. По данным одних исследовательских групп, низкие концентрации фолатов (ФТ) в плазме крови связаны с повышением за последние 15 лет смертности от ИБС и ростом риска развития ИМ [1, 2]. Другие исследователи не выявили подобных закономерностей или фактором риска считали только наличие гипергомоцистеинемии (ГГЦ), которая чаще всего и развивается при дефиците ФТ [3—5]. Небольшое содержание ФТ в пище и/или их низкая концентрация в сыворотке крови ассоциировались с повышенным риском развития ИБС, который оказался значительно ниже у женщин с высоким потреблением ФТ с пищей [6, 7]. Ранее в серии экспериментов на животных было продемонстрировано, что ГГЦ способствовала снижению эластических свойств сосудистой стенки, прогрессированию атеросклероза и возрастанию предрасположенности к атеротромбозу независимо от того, чем она была вызвана [8, 9]. Повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) приводит к нарушению функции эндотелия. У больных ИБС выявлена прямая корреляция между концентрацией ГЦ и эндотелина-1, одного из маркеров повреждения эндотелия [10]. Нарушение утилизации ГЦ особенно четко проявляется после нагрузки L-метионином, после ко-

торой у пожилых здоровых добровольцев на фоне ГГЦ остро ухудшается функция эндотелия, а также резко повышается артериальная жесткость [11, 12]. Отмечено увеличение толщины комплекса «интима—медиа» (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) у мужчин с уровнем ГЦ, превышающим 11,5 мкмоль/л [6]. В доступной литературе не обнаружено исследований, посвященных комплексному изучению упругоэластических свойств ОСА у больных с перенесенным ИМ и различным фолатным статусом. Важное значение имеет определение не только толщины КИМ, но и коэффициента растяжимости (КР), который представляет собой соотношение изменения площади ОСА при изменении АД к исходной площади сосуда, а также коэффициента эластичности (КЭ), который показывает, на сколько изменяется площадь ОСА при повышении АД на 1 мм рт. ст. КР и КЭ характеризуют пульсационный и циркуляторный стресс артериальной стенки и отражают изменение буферной функции ОСА. Расчет коэффициента упругости (КУ), характеризующего эластичность артерии на единицу ее толщины, позволяет выявить основное звено, определяющее снижение растяжимости ОСА. Этот параметр может зависеть не только от толщины КИМ, но и от повышения жесткости ОСА или комбинации этих факторов. По данным различных авторов, минимальная концентрация ФТ в плазме крови в общей популяции, необходимая для достижения нормального для здоровых лиц уровня ГЦ (менее 14 мкмоль/л), составляет от 8 до 10—15 нмоль/л [13]. В Беларуси и странах СНГ подобные исследования не проводились, поэтому авторы вынуждены руководствоваться имеющимися зарубежными данными. Поскольку фактическое потребление ФТ у большей части населения СНГ значительно ниже нормы (200 мг/сут) [14], представляется необходимым провести исследование, включающее оценку фолатного статуса у больных ИБС и здоровых лиц, а также оценить функциональное состояние эндотелия в зависимости от содержания ФТ и ГЦ в плазме крови.

Материал и методы

Под наблюдением находился 161 человек, в том числе 116 больных ИБС в возрасте $50 \pm 6,84$ года, перенесших ИМ (105 мужчин и 11 женщин), и 45 практически здоровых лиц. 85 (73%) больных были обследованы через месяц от начала ИМ. У остальных обследованных (31 (27%) человек) диагностирован постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) с давностью ИМ от полугода до 3 лет. У 84 (72%) пациентов отмечена сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) I—II степени. В контрольную группу вошло 45 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил 49 лет. Среди них было 37 (82%) мужчин и 8 (18%) женщин. При изучении функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией (РГ) с применением ультразвука высокого разрешения по методике Celermajer в модификации О. В. Ивановой [15]. Нормальной реакцией плечевой артерии (ПА) считали ее расширение на фоне РГ на 10% и более. Меньшую степень вазодилатации, или «парадоксальную» вазоконстрикцию (ПВ), рассматривали как патологическую, указывавшую на наличие дисфункции эндотелия (ДЭ). Кроме того, была до-

полнительно рассчитана константа чувствительности эндотелия ПА к напряжению сдвига (КЧЭНС). Толщину КИМ определяли в дистальной части ОСА. Дополнительно рассчитывали КР, КЭ и КУ [16]. Уровень общего ГЦ в плазме определяли SBD-F-реагентом (ammonium-7-fluorobenzo-2-oxi-1,3-diazole-4-sulfonate) и сепарацией при использовании высокоэффективной жидкостной хроматографии с небольшими модификациями [17]. Для анализа количества ФТ в плазме крови использовали наборы для радиоиммунного исследования «SimulTRAC-SNB» (MP Biomedicals, Orangeburg, США). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 6.0, StatSoft Corp., США. Значения изучаемых показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы и интерквартильного размаха ($Me[25\text{-й}; 75\text{-й процентиля}]$) для наиболее асимметричных вариационных рядов. Применяли непараметрические методы статистики. Для сравнения групп по качественному бинарному признаку использовали точный критерий Фишера. Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Процентильный анализ показателей фолатного статуса показал, что медиана концентраций ФТ и ГЦ в плазме крови соответствовала референтным величинам, полученным на основании данных литературных источников. Это указывает на то, что практически у 50% обследованных здоровых лиц фолатный статус можно оценивать как неоптимальный. При процентильном анализе показателей обеспеченности организма ФТ у больных ИБС с перенесенным ИМ установлено, что медианы уровней ФТ и ГЦ характеризовались небольшим отличием от практически здоровых лиц и могут быть оценены как развитие умеренной ГГЦ у 74% больных.

Состояние функции эндотелия ПА у больных ИБС после ИМ характеризовалось нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в 90% случаев, в 73% из них выявлена недостаточная ЭЗВД ПА (в 2,8 раза ниже, чем в группе контроля; $P < 0,001$), в 17% — ПВ. Медиана КЧЭНС у обследованных больных была в 5,25 раза меньше, чем у здоровых лиц ($P < 0,001$). У пациентов также были изменены показатели жесткости ОСА (КЭ снижен в 2 раза, $P < 0,001$; КР — в 2,2 раза, $P < 0,001$; КУ увеличен в 1,6 раза, $P < 0,001$). Толщина КИМ в 1,4 раза была больше у больных, чем у здоровых лиц ($P < 0,001$), утолщение КИМ свыше 0,9 мм выявлено у 66 (57%) лиц с ИБС ($P < 0,001$). Отсутствие статистически значимых различий по всем изученным функциональным и биохимическим параметрам дало возможность объединить больных ИБС в группы в возрасте от 40 лет до 51 года и от 51 года до 60 лет, перенесших ИМ месяц назад, и с ПИКС и давностью ИМ от полугодя до 3 лет, а также без и с сопутствующей АГ при одинаковой частоте включения. Умеренная ГГЦ наблюдалась у 73% больных. Уровень ФТ в плазме крови у пациентов с ИБС был в 1,3 раза ниже, чем у здоровых ($P < 0,001$). Поскольку обследованные больные ИБС отличались от здоровых лиц по уровням ГЦ и ФТ

в плазме крови, а также с учетом высокой вариабельности использованных функциональных тестов и показателей статуса ФК, проведен дополнительный квантильный анализ зависимости показателей функционального состояния эндотелия ПА и эластических свойств ОСА от уровня фолатемии. С этой целью больные разделены на 3 подгруппы в соответствии с тертилью содержания ФТ в плазме крови ($n=39$, $n=39$, $n=38$ соответственно). Подгруппы 1 и 3 различались только по уровню ФТ (5,69 и 17,7 нмоль/л соответственно, $P < 0,001$), ГЦ (14,2 и 10,45, $P < 0,001$) и частоте развития ГГЦ (36 и 17 случаев соответственно, $P < 0,001$).

Выявлена положительная корреляционная связь при сопоставлении уровня ФТ и ЭЗВД ПА ($r=0,26$; $P=0,005$), КЧЭНС ($r=0,23$; $P=0,014$). Наличие ДЭ ассоциировалось с низкими уровнями ФТ ($r=-0,19$, $P=0,045$). Толщина КИМ ОСА отрицательно коррелировала с уровнями ФТ в плазме ($r=-0,28$, $P=0,001$). Утолщение КИМ ОСА свыше 0,9 мм отмечено у 74% человек в группе с низким (менее 7 нмоль/л) уровнем ФТ и только у 42% — с высоким ($\chi^2=7,9$, $P=0,018$). Толщина КИМ в группе с уровнем ФТ свыше 13 нмоль/л была в 1,3 раза меньше, чем в группе с низким уровнем ФТ. КР в 1,5 раза, КЭ в 1,3 раза превышали аналогичные показатели в группе с высоким уровнем ФТ, а КУ оказался ниже ($P=0,047$) в группе с высоким уровнем ФТ в плазме крови. В следующей серии исследований больных ИБС разделили на 3 подгруппы в соответствии с тертилью содержания ГЦ в плазме крови ($n=39$, $n=39$, $n=38$ соответственно).

Выявлена корреляция уровня ГЦ и основных показателей функционального состояния эндотелия: степени ЭЗВД ($r=-0,30$, $P=0,001$) и КЧЭНС ($r=-0,27$, $P=0,003$). Отмечено наличие корреляции между уровнями ГЦ и наличием у больных ДЭ ($r=0,23$, $P=0,014$), а также частотой ПВ ($r=0,23$, $P=0,01$). Установлено, что степень ЭЗВД в 1,9 раза ($P=0,003$), КЧЭНС в 2 раза ($P < 0,001$) больше в группе с низким уровнем ГЦ ($< 9,8$ мкмоль/л). При повышении его уровня до 13,1 мкмоль/л и более ДЭ развивалась у всех больных, у них чаще отмечалась ПВ ($P=0,028$). Среднее значение толщины КИМ ОСА в 3-й подгруппе больных имело тенденцию к повышению по сравнению с 1-й и 2-й. Наблюдалась тенденция к уменьшению КР и КЭ, также к увеличению КУ во 2-й и 3-й подгруппах с концентрацией ГЦ в плазме крови более 9,8 мкмоль/л (первая тертиль). При парном сравнении во 2-й подгруппе пациентов по сравнению с 1-й КР был в 1,3 выше ($P=0,041$). При сравнении показателей эластичности ОСА у больных ИБС с наиболее отличающимися уровнями гомоцистеинемии в соответствии с квартилью распределения ГЦ в плазме крови было выявлено достоверное утолщение КИМ ОСА с 0,94 (0,20) мм ($Me=0,95$ мм) у лиц ($n=29$) с уровнем ГЦ менее 9,3 мкмоль/л до 1,10 (0,30) мм ($Me=1,10$ мм) у пациентов ($n=29$) с уровнем ГЦ свыше 14,1 мкмоль/л ($P=0,034$). У этих же обследованных отличались КУ: 6,104 (2,938), $Me=5,620$ и 7,720 (2,712), $Me=7,482 \cdot 10^5$ Н/м² соответственно ($P=0,039$). Коэффициенты корреляций изученных функциональных и биохимических показателей у больных ИБС с перенесенным ИМ преимущественно относились к слабым при сопоставлении показателей между собой.

Таким образом, итоговая оценка результатов исследования не подтвердила роль ГЦ как патогенетического фактора нарушения функции эндотелия и упругоэластических свойств ОСА, скорее всего, в связи с тем, что не отмечено выраженной ГЦ. Более значимым оказалось снижение уровня ФТ у обследованных больных. Это дает основание предполагать, что изменения фоллатного обмена с учетом многообразия функций коферментной формы ФТ могут реализоваться в иных биохимических реакциях помимо метаболизма метионина и ГЦ. С некоторой долей условности можно высказать предположение, что степень выраженности ДЭ и нарушения эластичности сосудов в большей мере связаны с нарушением фоллатного статуса в целом, нежели с возникновением ГЦ. Назначая патогенетическую терапию, необходимо учитывать выявленные связи функционального состояния эндотелия и эластических свойств ОСА с содержанием ФТ и ГЦ в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Morrison H. I. // JAMA.— 1996.— Vol. 275.— P. 1893—1896.
2. Chasan-Taber L. // J. Am. Coll. Nutr.— 1996.— Vol. 15.— P. 136—142.
3. Folsom A. R. // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 204—210.
4. Hung J. // BMJ.— 2003.— Vol. 326.— P. 131—137.
5. Boushey C. // JAMA.— 1995.— Vol. 274.— P. 1049—1057.
6. Войтила́йнен С. // Питание и обмен веществ: Сб. науч. статей. — Гродно, 2002.— С. 13—28.
7. Rimm E. // JAMA.— 1998.— Vol. 279.— P. 359—364.
8. Zulli A. // Clin. Sci.— 1998.— Vol. 95, № 5.— P. 589—593.
9. Dayal S., Lentz S. R. // Antioxid. Redox. Signal.— 2007.— Vol. 18.— P. 189—195.

Н. А. МАНАК, О. А. БАРБУК

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИСЛИПИДЕМИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

РНПЦ «Кардиология»

Цель исследования. Изучить связь изменений липидного обмена с воспалительными маркерами атеросклероза у женщин со стабильной стенокардией в менопаузе.

Материал и методы. Обследовано 99 женщин со стенокардией напряжения II функционального класса в период менопаузы (средний возраст 53,7±2,73 года) с использованием инструментальных методов исследования (ЭКГ, ЭКТГ-60, холтеровское мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, коронароангиография для верификации диагноза ИБС) и лабораторной диагностики (фазы климакса верифицированы определением женских половых гормонов в сыворотке крови, определяли содержание фибриногена в плазме крови и уровень hsCRP, липидный спектр крови и продукты перекисного окисления липопротеинов низкой плотности).

Результаты. В результате исследования во всех группах наблюдения выявлены достоверные изменения показателей липидного обмена. Однако у женщин в период ранней постменопаузы (2-я группа) был выше уровень общего холестерина и триглицеридов по сравнению с группой поздней постменопаузы

(3-я группа). Выявлена положительная корреляция между уровнем триглицеридов, а также холестерина липопротеинов низкой плотности с их подверженностью к окислению (2-я группа, $P < 0,05$) и достоверная положительная корреляция между концентрацией hsCRP и резистентностью атерогенных липопротеинов к окислению ($r = 0,77$, $P < 0,01$) во 2-й группе, в 3-й группе эти коррелятивные отношения были менее выражены ($r = 0,39$).

Во всех исследуемых группах отмечалось повышение концентрации воспалительных маркеров атеросклероза (hsCRP и фибриноген), которые коррелировали с содержанием тиобарбитуровой кислоты в составе атерогенных липопротеинов, что свидетельствует о тесной взаимосвязи дислипидемии с воспалительными маркерами атеросклероза у женщин со стабильной стенокардией в разных фазах климакса.

Заключение. Выявленные особенности отражают стадии прогрессирования процессов атеросклероза у женщин в менопаузе, что предполагает проведение ранней профилактики в перименопаузе, а также дифференцированный подход к лечению в зависимости от фаз климакса.

Ключевые слова: ИБС, стабильная стенокардия, менопауза, дислипидемия.

Традиционно ИБС рассматривают как болезнь мужчин среднего и пожилого возраста, что часто приводит к недооценке риска развития ИБС у женщин как самими пациентками, так и врачами [1]. По данным Американской ассоциации сердца (АНА, 2002), в США 32 млн женщин страдают ИБС по сравнению с 30 млн мужчин, а 63% женщин, умерших от ИБС, не имели ранее симптомов коронарной болезни [1, 2]. У каждой 50-летней

10. Костюченко Г. И., Баркаган З. С. // Клинич. геронтология.— 2003.— № 5.— С. 9—12.

11. Bellamy M. F. // Circulation.— 1998.— Vol. 98, № 18.— P. 1848—1852.

12. Nestel P. J., Chronopoulos A., Cehun M. // Atherosclerosis.— 2003.— Vol. 171, № 1.— P. 83—86.

13. Alfian G. // Eur. J. Clin. Nutr.— 2003.— Vol. 57.— P. 81—88.

14. Спиричев В. Б. // Здоровоохранение.— 2006.— № 10.— С. 46—52.

15. Иванова О. В., Рогоза А. Н., Балахонова Т. В. // Кардиология.— 1998.— Т. 38, № 3.— С. 37—42.

16. Pignoli P., Tremoli E., Poli A. et al. // Circulation.— 1986.— Vol. 74.— P. 1399—1406.

17. Ubbink J. B., Vermaak W. J., Bissbort S. // J. Chromatogr.— 1991.— Vol. 565.— P. 441—446.

Поступила 18.09.09.

IHD PATIENTS' VESSELS FUNCTIONAL STATE AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN CASE OF DIFFERENT FOLATE STATUS

A. V. Pyrochkin

Objective. To evaluate the common carotid artery elastic properties in patients after myocardial infarction with different folate-homocysteine status applying high resolution ultrasound.

Material and methods. One hundred and sixteen with history of myocardial infarction patients and forty five healthy volunteers.

Results. In patients with a low folate-homocysteine status (low plasma folate, high homocysteine) the common carotid artery elastic properties were decreased more than in case of a high status. The elasticity and extensibility coefficients were reduced. The complex of intima-media thickness and elasticity factor were elevated.

Conclusion. When prescribing a pathogenic therapy it is necessary to take into account the folate status and the vessels functional state.

Key words: folate, homocysteine, myocardial infarction, endothelial dysfunction, arterial stiffness.

женщины риск развития ИБС составляет 46% и риск смерти от нее — 36% [3]. В течение последних 20 лет уровень сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин снижается, а у женщин устойчиво повышается, что не может объясняться просто старением организма [4]. Результаты огромного числа эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что начало климакса у женщин вызывает резкое увеличение риска развития ССЗ; считается, что это обусловлено глубокими изменениями гормонального профиля в организме женщины и психофизиологической реакцией на эти изменения [4]. В экспериментальных исследованиях убедительно продемонстрирован кардиопротективный эффект эстрогенов, реализуемый через специфические эстрогенные рецепторы (ER), в частности ER- α и ER- β , содержащиеся в большом количестве в кардиомиоцитах (КЦМ), фибробластах и коронарных сосудах.

Гипоэстрогемия играет роль «пускового механизма» в развитии комплекса нарушений, входящих в понятие «менопаузальный метаболический синдром», который включает повышение уровня общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), α -липопротеина (α -ЛП, триглицеридов (ТГ)), уменьшение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), нарушение углеводного обмена, эндотелиальной функции, повышение уровня фибриногена и агрегации тромбоцитов [5]. С увеличением доли атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) резко снижается антиоксидантный потенциал плазмы и активируется перекисное окисление липидов. Окисленные липопротеины не только являются основным источником ХС в атеросклеротических бляшках, но и стимулируют образование специфических аутоантител (АТ) к ним. Усиленное формирование антител к модифицированным ЛПНП и стимуляцию аутоиммунных реакций рассматривают как факторы, важные для локального воспаления и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что, по современным представлениям, играет ведущую роль в прогрессировании клинических осложнений атеросклероза.

Понимание роли воспаления в атерогенезе привело к появлению новых предикторов коронарной болезни сердца, таких как hsCRP — индикатор системного воспаления. В последнее время установлено, что hsCRP является предиктором не только сердечно-сосудистых событий, но и скорости прогрессирования атеросклероза [6]. Фибриноген, тоже являющийся белком острой фазы воспаления, может стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток, агрегацию тромбоцитов, повышать вязкость крови и проявлять митогенные свойства [7, 8]. Более того, в интиме сосудов фибриноген, связываясь с липопротеинами, усиливает накопление внеклеточных липидов в фиброзных бляшках. Таким образом, гиперфибриногемия также может являться признаком воспаления, связанного с атеросклерозом и одним из предикторов развития ИБС.

Вышеуказанные изменения липидного спектра и активация воспалительного процесса развиваются в среднем за 2—3 года до наступления менопаузы и, возможно, сохраняют свою роль в прогрессировании ИБС в разные фазы менопаузы. Имеющиеся публикации по данному вопросу не являются однозначными [9].

Цель данного исследования заключалась в изучении особенностей нарушений липидного обмена, воспалительных маркеров атеросклероза и их взаимосвязи у женщин со стабильной стенокардией в разные фазы климакса.

Материал и методы

Обследовано 99 женщин со стенокардией напряжения II функционального класса (ФК II) в период менопаузы (средний возраст $53,7 \pm 2,73$ года). В зависимости от фаз климакса сформированы 3 группы: 1-я группа — 39 женщин в перименопаузе, 2-я группа — 30 в ранней постменопаузе и 3-я группа — 30 женщин в поздней постменопаузе. В исследование не включали больных с признаками сердечной недостаточности свыше II (ФК I по NYHA), с АГ III степени, ожирением III степени, сахарным диабетом, нарушением функции печени и почек, нарушениями ритма высокой градаций и в период острых воспалительных заболеваний. Контроль составили 23 женщины с сохраненной функцией яичников сопоставимого возраста. Фазы климакса определяли ретроспективно: через 12 мес отсутствия менструации [2]. Гормональный статус больных верифицирован определением женских половых гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормон) иммуноферментным методом. Диагноз «стабильная стенокардия» по канадской классификации устанавливали на основании клинических данных, результатов ЭКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, ЭКГГ-60, данных велоэргометрии и коронароангиографии (КАГ). КАГ выполнена у 20% женщин, остальные исследования проводили всем пациенткам, включенным в данную программу. Содержание фибриногена в плазме крови определяли на автоматизированном фотометрическом коагулометре ВСТ по Клаусу. Уровень hsCRP оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы DSL (США). Липидный спектр крови определяли с применением стандартных реактивов фирмы «CORMAY». Уровень ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W. Friedwald. Исходно, после 1 и 4 ч инкубации в среде Дульбекко при 37°C в присутствии ионов меди (II) спектрофотометрически оценивали прирост содержания продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) в составе атерогенных липопротеинов по отношению к исходному уровню. Концентрацию белка в составе атерогенных липопротеинов измеряли микробиуретовым методом, используя человеческий сывороточный альбумин в качестве стандарта. Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета программ STATISTICA 6.0 с вычислением критерия Стьюдента, а также прикладных программ ACCESS, EXCEL с применением методов корреляционного дискриминантного анализа.

Результаты и обсуждение

Характеристика сформированных групп пациентов по клинико-демографическим показателям представлена в табл. 1.

Из приведенных данных видно, что по основным клиническим показателям группы были полностью сопоставимы.

Показатели липидного обмена, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что у всех обследованных присутствовали достоверные изменения в липидограмме. Так, у женщин в период ранней постменопаузы (2-я группа) был выше уровень ОХС и ТГ в сравнении с пациентками в поздней постменопаузе (3-я группа), а содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП превышало норму у всех больных.

Начиная с фазы ранней постменопаузы активируются процессы окисления ХС ЛПНП и увеличивается процентное содержание наиболее мелких плотных частиц ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью. У большинства наблюдаемых женщин была снижена резистентность ЛПНП к пероксидации. До инкубации она наблюдалась в первых двух группах, а через 1 ч инкубации — у лиц в перименопаузе. При анализе взаимосвязей между биохимическими показателями в разных фазах климакса в исследуемых группах выявлены следующие закономерности: в группе ранней постменопаузы наблюдалась отрицательная корреляция между устойчивостью атерогенных липопротеинов к окислению после 1 ч инкубации и уровнем ХС ЛПНП ($r=-0,75$, $P\leq 0,001$), а в группе поздней постменопаузы отмечались положительные коррелятивные отношения между этими же показателями и отрицательная корреляция с уровнем фибриногена ($r=-0,48$). Сниженная резистентность ЛПНП к окислению является неблагоприятным фактором, способствующим активации прооксидантных и аутоиммунных процессов, приводящих к обострению атеросклероза. Окисленные ЛПНП также стимулируют активацию воспалительных реакций в сосудистой стенке. Это подтверждается наличием достоверной положительной корреляции между концент-

рацией hsCRP и резистентностью атерогенных липопротеинов к окислению (исходно $r=0,77$, $P<0,01$, через 1 ч инкубации $r=0,86$, $P<0,001$, через 4 ч инкубации $r=0,69$, $P<0,01$).

Концентрация hsCRP превышала уровень 3 мг/л у 21,2% больных в фазе перименопаузы, а в фазах ранней и поздней постменопаузы у 39,1 и 37,9% пациенток соответственно. Во 2-й группе, как уже отмечалось выше, выявлена положительная корреляция между уровнем hsCRP и резистентностью атерогенных липопротеинов к окислению (исходно $r=0,77$, $P<0,01$, через 1 ч инкубации $r=0,86$, через 4 ч инкубации $r=0,69$, $P<0,001$), а в 3-й группе коррелятивные отношения между уровнем hsCRP и резистентностью атерогенных липопротеинов к окислению были менее выражены (после 4 ч инкубации $r=0,39$).

Гиперфибриногенемия в группе женщин в перименопаузе и в фазе поздней постменопаузы встречалась в 62,2% и 65,2% случаев соответственно, что было чаще, чем в фазе ранней постменопаузы (48,3%, $P<0,001$). Во 2-й группе выявлена отрицательная корреляция между уровнем фибриногена и устойчивостью атерогенных липопротеинов к окислению после 1 ч инкубации ($r=-0,76$, $P\leq 0,001$). Также у пациенток в период ранней постменопаузы (2-я группа) выявлена положительная корреляция между уровнем ФГ и концентрацией ТГ ($r=0,45$, $P<0,05$), а в 3-й группе отмечены отрицательные коррелятивные отношения между устойчивостью атерогенных липопротеинов к окислению после 1 ч инкубации и уровнем ТГ ($r=-0,61$, $P<0,05$). Таким образом, в проведенном исследовании впервые описана связь нарушений липидного обмена с активацией прооксидантных процессов и воспалительными маркерами атеросклероза у женщин с ИБС в климаксе.

Из вышеизложенного следует, что у женщин со стабильной стенокардией в период менопаузы наблюда-

Таблица 1

Клиническая характеристика сформированных групп

Показатель	1-я группа абс. (%)	2-я группа абс. (%)	3-я группа абс. (%)	Контрольная группа абс. (%)
Возраст, лет	49,6±0,63	54,8±0,58	56,7±0,64	47,9±1,24
Инфаркт миокарда в анамнезе	5 (12,8)	5 (16,7)	3 (10)	3 (13)
Артериальная гипертензия	28 (71,8)	23 (76,7)	25 (83,3)	4 (17,4)
Ожирение	18 (46,2)	15 (50)	14 (46,6)	6 (26,1)
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (5,1)	2 (6,7)	3 (10)	0

Таблица 2

Биохимические показатели обследованных пациенток

Показатель	Контрольная группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
CRP, мг/л	1,20±0,71	1,86±0,83	3,10±0,99*	3,35±0,86*
ФГ, г/л	1,65±0,07	2,62±0,24*	2,25±0,22*	3,05±0,46*
ОХС, ммоль/л	4,16±0,17	5,20±0,15	5,94±0,28	4,86±0,31
ТГ, ммоль/л	0,68±0,08	1,30±0,11*	2,35±0,39*	1,54±0,40*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,64±0,13	1,28±0,07	1,59±0,16	1,75±0,26
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,10±0,16	3,64±0,56	3,33±0,15	2,77±0,22
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,31±0,04	0,53±0,05	0,81±0,08*	0,82±0,24*
КА	1,59±1,23	3,31±0,21*	3,27±0,32*	2,36±0,28
ТБКРС исх., нмоль/мг	0,16±0,040	0,24±0,031*	0,22±0,048*	0,18±0,043
ТБКРС после 1 ч окисления, нмоль/мг	0,27±0,060	0,36±0,063*	0,31±0,081	0,26±0,040
ТБКРС после 4 ч окисления, нмоль/мг	1,0±0,011	0,94±0,068	0,81±0,104	0,92±0,120

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, $P<0,05$.

ется выраженная дислипидемия и атерогенная модификация липопротеинов. Развитие дислипидемии в период климакса связано с постоянно меняющимся в течение ряда лет эндокринным статусом, в результате чего в организме женщины формируется новый гормональный гомеостаз [10]. Выявленная положительная корреляция между уровнем ТГ, а также ХС ЛПНП с их подверженностью к окислению, свидетельствует об интенсификации процессов перекисидации ЛПНП, в результате чего они приобретают антигенные свойства и проникают в сосудистую стенку, становясь субстратом для развития в ней воспалительной реакции. Повышенные концентрации воспалительных маркеров атеросклероза (hsCRP и фибриноген) в исследуемых группах были тесно связаны с содержанием ТБКРС в составе атерогенных липопротеинов. Наиболее выраженное прогрессирование процессов атеросклероза наблюдалось у женщин в период ранней постменопаузы, однако активация процессов перекисидного окисления ЛПНП и ЛПОНП начинается уже в перименопаузе. Таким образом, менопаузу можно считать уникальным «женским» фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, что объясняет более позднее на 10—15 лет начало развития ИБС у женщин по сравнению с мужчинами.

Выявленные особенности отражают стадии прогрессирования процессов атеросклероза у женщин в менопаузе, что предполагает проведение ранней профилактики в перименопаузе, а также дифференцированный подход к лечению в зависимости от фаз климакса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Косицына И. В., Джагани Н. А. // Кардиология.— 2005.— № 1— С. 98—104.
2. Дюкова Г. М. // Лечащий врач.— 2003.— № 1.— С. 48—50.
3. Helmersson J., Mattson P., Basu S. // Clin Sci.— 2002.— Vol. 102.— P. 39—43
4. Кааджа Р., Розано Д. М. С., Рекелхофф Д. Ф. // Артериальная гипертензия: проблемы и решения. Междунар. мед. бюл.— 2003.— № 18.— С. 18—20.
5. Сметник В. П. // Рус. мед. журн.— 2001.— Т. 9, № 9 (128).— С. 354—358.

6. Van ger Meer I. M., Moniek P. M. // C-reactive Protein Predicts Progression of atherosclerosis Measured at Various Sites in the Arterial Tree. —2002. — P. 35

7. Smith E. B., Crosbie L. //Atherosclerosis.— 1999.— Vol. 89.— P. 127—136.

8. Smith E. B., Thonpson W. D. // Thromb. Res.— 1994.— Vol. 73.— P. 1—19.

9. Chen L. D., Kushawaha R. S., McGill H. Jr. et al. // Atherosclerosis.— 1998.— Vol. 86, № 1.— P. 89—98.

10. Балан В. С. // Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН / Под ред. В. И. Кулакова, Е. М. Вихмеевой.— М., 1996.— С. 5—17.

Поступила 08.09.09.

RELATION BETWEEN DYSLIPIDEMIA VALUES AND ATHEROSCLEROSIS INFLAMMATORY MARKERS IN WOMEN WITH STABLE STENOCARDIA

N. A. Manak, O. A. Barbuk

Objective. To study the relations between the lipid metabolism changes and the atherosclerosis inflammatory markers in women with stable stenocardia in menopause.

Material and methods. Ninety nine women suffering from angina on exertion FC II during menopause (mean age 53.7±2.73 years) were examined applying instrumental methods (ECG, ECTG-60, ECG Holter's monitoring, veloergometry, coronarangiography for IHD diagnosis verification) and laboratory assays (the climax phase was verified by detecting blood serum female sex hormones, by determining blood plasma fibrinogen and hsCRP levels as well as blood lipids spectrum and the products of low density lipoproteins peroxidation).

Results. The study revealed reliable differences in the lipid metabolism parameters in each group. During the early postmenopausal period (the 2nd group) the total cholesterol and triglyceride levels were higher than in the late postmenopausal group (the 3rd group). A positive correlation between the triglycerides and the cholesterol of low density lipoproteins susceptible to oxidation (the 2nd group; $p<0.05$) levels and reliable positive correlation between the hsCRP concentration and the atherogenic lipoproteins resistance to oxidation ($r=0.77$; $p<0.01$) were revealed in the 2nd group whereas in the 3rd group those correlations were less marked ($r=0.39$). In each group the atherosclerosis inflammatory markers (hsCRP and fibrinogen) concentrations were increased correlating with the tiobarbituric acid concentration in the atherogenic lipoproteins evidencing about a close relation between dyslipidemia and the atherosclerosis inflammatory markers in women with stable stenocardia during climax various phases.

Conclusion. The characteristics determined reflect the stages of atherosclerosis process progressing in menopausal women suggesting necessity of atherosclerosis early prevention during perimenopause and of differential approach to the disease management depending on the climax phase.

Key words: IHD, stable stenocardia, menopause, dyslipidemia.

Н. П. КИРСАНОВА, О. В. АЛЕЙНИКОВА,
М. М. ШНЕЙДЕР, А. А. МАСЧАН

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ МИЕЛОИДНЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПО ПРОТОКОЛУ ОМЛ-ММ-2000 В ДВУХ КЛИНИКАХ

РНПЦ детской онкологии и гематологии, Минск,
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

Цель исследования. Сравнительный анализ результатов лечения детей с острым миелоидным лейкозом в Беларуси и России по протоколу ОМЛ-ММ-2000.

Материал и методы. В исследование включен 141 пациент с первично диагностированным острым миелоидным лейкозом в период с 1999 по 2005 г. Терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2000 больные получили на базе РНПЦ детской онкологии и гематологии (n=73) и Российской детской клинической больницы (n=68).

Результаты. Показано, что, несмотря на некоторые различия в результатах терапии, протокол ОМЛ-ММ-2000 является эффективной программой лечения и воспроизводим как в Беларуси, так и в России.

Заключение. Проведение терапии по исследуемому протоколу требует строгого соблюдения временного интервала между блоками полихимиотерапии и всех сопроводительных мер, что благоприятно отразится на результатах лечения.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, лечение, выживаемость.

Лечение острых миелоидных лейкозов (ОМЛ) у детей является одной из важнейших проблем современной детской гематологии. Применение интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) позволяет достичь полной ремиссии в 85—90% случаев. Однако вероятность продолжительной бессобытийной выживаемости, по данным разных исследователей, составляет лишь 40—55% [1—9]. Основной причиной неудач является высокая частота рецидивов, которые возникают у 30—40% детей с ОМЛ [8—10]. Дальнейшая интенсификация терапии ведет к росту уровня смертности и отдаленных побочных эффектов ПХТ [11, 12], что обуславливает актуальность поиска нового подхода к терапии ОМЛ у детей.

В настоящее время повышение эффективности терапии ОМЛ у детей возможно благодаря проведению дифференцированного лечения в зависимости от группы риска: менее интенсивная терапия (только ПХТ) для пациентов с благоприятным прогнозом, позволяющая снизить токсичность и смертность, связанную с лечением; интенсификация терапии (проведение аллогенных или аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для больных с худшим прогнозом, обуславливающая меньшее количество рецидивов заболевания. Основываясь на вышеизложенных терапевтических подходах, а также на современных достижениях в области биологии лейкоэмических клеток, кооперативная группа Россия—Беларусь разработала протокол ОМЛ-ММ-2000, цель которого — улучшение выживаемости детей с ОМЛ [13].

Для выявления особенностей протокола ОМЛ-ММ-2000, позволяющих достичь оптимальных результатов, проведен сравнительный анализ результатов лечения детей с ОМЛ из Беларуси и России.

Материал и методы

В исследование включен 141 пациент (75 мальчиков, 66 девочек) с первично диагностированным ОМЛ в период с мая 1999 г. по май 2005 г. Терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2000 пациенты (n=73) получили на базе Республиканского научно-практического центра детской онкологии и гематологии (РНПЦДОГ) и Российской детской клинической больницы (РДКБ, Москва) (n=68). Медиана возраста пациентов составила 10,8 года (от 2 нед до 18 лет 9 мес).

Диагноз ОМЛ устанавливали с использованием критериев франко-американо-британской группы (FAB-группа) при наличии более 20% бластных клеток в костном мозге или менее 20%, но в присутствии специфических для ОМЛ аберраций — t(8;21), inv(16).

Протоколом ОМЛ-ММ-2000 предусмотрена стратификация пациентов на две прогностические группы риска: благоприятную (n=36), включавшую детей с t(8;21) и inv(16), и неблагоприятную (n=105), куда вошли все остальные пациенты.

Программная терапия включала два этапа: индукцию ремиссии и постремиссионную ПХТ. В качестве индукционной терапии все пациенты (за исключением больных с inv(16) получили интенсивный двойной курс ПХТ — ADE-HAM [14]. Постремиссионная терапия для пациентов из благоприятной прогностической группы состояла из 3 блоков ПХТ, неблагоприятной — из 2 курсов ПХТ с последующим проведением ТГСК: аллогенной (при наличии совместимого родственного донора) или аутологичной (при отсутствии идентичного сиблинга).

Эффективность терапии оценивали по показателям достижения полной клинико-гематологической ремиссии, количеству рецидивов, ранних смертей (до достижения ремиссии), смертей в ремиссии, по числу пациентов, не ответивших на терапию, и больных с полной продолжительной ремиссией (ППР). Анализ статистической значимости различий между исследуемыми группами проводили с помощью показателя χ^2 . Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $P \leq 0,05$. Долгосрочные результаты терапии оценивали по вероятности выживаемости, вычисляемой при помощи метода Каплана—Майера: общей (overall survival — OS), бессобытийной (event-free survival — EFS) и безрецидивной (relapse-free survival — RFS). Сравнительный анализ кривых выживаемости проводили с использованием непараметрического Log-rank теста.

Результаты и обсуждение

Доля детей, достигших клинико-лабораторной ремиссии, составила 89,4% (126 из 141 пациента), не ответили на терапию 4,2% (6/141). На этапе индукционной терапии умерло 9 (6,4%) человек.

Из 126 больных, достигших ремиссии, умерло 13 (10,3%): 6 после ТГСК, 7 после ПХТ. Рецидивы зарегистри-

стрированы у 56 (44,4%) из 126 детей, медиана времени их возникновения составила 10,03 мес (1,4—42,8 мес) от даты достижения ремиссии.

Из 126 пациентов, вышедших в ремиссию, в настоящее время в первой ППР находятся 54 (42,9%) ребенка при медиане наблюдения 54,9 мес (от 20,8 до 89,7 мес).

В табл. 1 представлены сравнительные результаты лечения детей с ОМЛ в российской и белорусской клиниках.

Как видно из данных табл. 1, статистически значимых различий в результатах терапии детей, получивших лечение в Минске и Москве, не выявлено ($P > 0,05$ для всех сравниваемых параметров).

Вероятность 6-летней OS всей когорты пациентов составила $0,45 \pm 0,04$ при медиане наблюдения 49,7 мес (от 18 дней до 89,7 мес). Показатели 6-летней OS в группах больных, получивших лечение в московской ($0,54 \pm 0,06$) и минской ($0,37 \pm 0,06$) клиниках, статистически значимо не различались ($P > 0,05$). Вероятность 6-летней EFS всех пациентов составила $0,39 \pm 0,04$ при медиане наблюдения 55,7 мес (от 0 до 89,7 мес), статистически значимых различий в EFS между клиниками (Москва — $0,38 \pm 0,06$, Минск — $0,40 \pm 0,06$) также не выявлено ($P > 0,05$). RFS для всех больных составила $0,49 \pm 0,04$ при медиане наблюдения 47,3 мес (от 9 дней до 88,5 мес), статистически значимых различий между клиниками также не получено (Москва — $0,47 \pm 0,06$, Минск — $0,51 \pm 0,06$, $P > 0,05$).

Статистически значимых различий в результатах терапии пациентов благоприятной прогностической группы в двух клиниках не выявлено ($P > 0,05$) (табл. 2).

Тем не менее из представленных в табл. 2 данных видно, что у российских детей число рецидивов заболевания и летальных исходов в ремиссии было большим, что отразилось на показателях EFS (Минск — $0,66 \pm 0,10$, Москва — $0,37 \pm 0,13$, $P = 0,08$) и RFS (Минск — $0,73 \pm 0,10$, Москва — $0,46 \pm 0,15$, $P = 0,129$) (табл. 2). Вероятность 6-летней OS была одинаково высокой в обеих клиниках: Минск — $0,80 \pm 0,08$, Москва — $0,71 \pm 0,12$.

Согласно стратификации, предусмотренной протоколом ОМЛ-ММ-2000, группа благоприятного прогноза включала пациентов с $t(8;21)$ ($n=27$) и $inv(16)$ ($n=9$). Результаты терапии больных с $inv(16)$ в обеих клиниках были идентичны. В табл. 3 представлены результаты терапии лечения с $t(8;21)$ в двух клиниках.

Анализ результатов терапии детей с $t(8;21)$ в обеих клиниках выявил большее количество событий (рецидивы, летальные исходы в ремиссии) у пациентов российской клиники, а также несколько улучшенные долгосрочные показатели EFS ($P = 0,06$) и RFS ($P = 0,09$) у белорусских больных.

Детальный анализ хода терапии по исследуемому протоколу пациентов с $t(8;21)$ в белорусской и российской группах позволил установить статистически значимое различие в длительности лечения. А именно интервал между началом индукционной терапии и последнего курса ПХТ (3-я консолидация) у больных, получивших лечение в Москве, оказался статистически значимо длиннее ($P < 0,01$) по сравнению с аналогичным показателем у детей, получивших терапию в Минске (табл. 4).

Таким образом, у белорусских пациентов с $t(8;21)$ показатели долгосрочной выживаемости оказались

Таблица 1

Результаты лечения пациентов по протоколу ОМЛ-ММ-2000

Показатель	Минск		Москва		P
	абс.	%	абс.	%	
Включено больных	73	100	68	100	
Полная ремиссия	65	89,0	61	89,7	0,898
Ранняя смерть	7	9,6	2	2,9	0,107
Отсутствие ответа на терапию	1	1,4	5	7,4	0,079
Статус полных ремиссий					
Включено больных	65	100	61	100	
Смерть в ремиссии	7	10,8	6	9,8	0,863
Рецидив	28	43,1	28	45,9	0,749
Потеря из-под наблюдения	1	1,5	2	3,3	0,522
Полная продолжительная ремиссия	29	44,6	25	41,0	0,681
Всего выживших ...	33/73	45,2	37/68	54,4	0,275

Таблица 2

Результаты лечения пациентов с ОМЛ в группе с благоприятным прогнозом

Показатель	Минск		Москва		P
	абс.	%	абс.	%	
Включено больных	21	100	15	100	
Полная ремиссия	21	100	14	93,3	0,230
Ранняя смерть	0	0	1	6,7	0,230
Статус полных ремиссий					
Включено больных	21	100	14	100	
Смерть в ремиссии	2	9,5	2	14,3	0,664
Рецидив	5	23,8	6	42,8	0,234
Полная продолжительная ремиссия	14	66,7	6	42,8	0,163
6-летняя EFS	$0,66 \pm 0,10$		$0,37 \pm 0,13$		0,08
6-летняя RFS	$0,73 \pm 0,10$		$0,46 \pm 0,15$		0,129
6-летняя OS	$0,80 \pm 0,08$		$0,71 \pm 0,12$		0,852

Результаты лечения детей с t(8;21)

Показатель	Минск		Москва		P
	абс.	%	абс.	%	
Включено больных	16	100	11	100	
Полная ремиссия	16	100	10	90,9	0,219
Ранняя смерть	0	0	1	9,1	0,219
Статус полных ремиссий					
Включено больных	16	100	10	100	
Смерть в ремиссии	2	12,5	2	20	0,606
Рецидив	4	25	5	50	0,192
Полная продолжительная ремиссия	10	62,5	3	30	0,106

Таблица 4

Длительность лечения пациентов с t(8;21)

Показатель	Москва	Минск
Медиана (разброс), дни	159 (141—183)	130 (108—152)
Среднее значение, дни	160,67±13,78	129,07±12,31

несколько лучше по сравнению с российскими: 6-летняя EFS — 0,62±0,12 и 0,24±0,13 соответственно, P=0,06; RFS — 0,71±0,12 и 0,33±0,18 соответственно, P=0,09. Вероятно, это можно объяснить более сжатой во времени всей интенсивной ПХТ, предусмотренной протоколом, у лиц, получивших лечение в Минске. Количество курсов ПХТ у больных обеих клиник одинаково (n=4), а терапия у пациентов Москвы статистически значимо была более продолжительной (P<0,01), то есть интервалы между курсами ПХТ больше, чем у белорусских пациентов.

Традиционно пациенты с ОМЛ с t(8;21) и inv(16)/t(16;16) относятся к группе с благоприятным прогнозом [15—17]. Считается, что для излечения этих больных достаточно проведения только ПХТ, базирующейся на использовании высокодозированного цитарабина (ARA-C). Показатели выхода в ремиссию и долговременной выживаемости у данных пациентов при проведении такой терапии достоверно выше по сравнению с больными без этих поломок [16—19]. В исследованиях *in vitro* показано, что связывание ARA-C с ядерной ДНК и вызванный этим апоптоз бластных клеток с inv(16) существенно выше, чем в бластных клетках с другими хромосомными аберрациями или нормальным кариотипом [20], что объясняет чувствительность лейкемических клеток к высоким дозам ARA-C и благоприятный ответ на лечение у таких пациентов. Однако результаты лечения пациентов с t(8;21), по данным некоторых исследований, не столь высоки, хорошие результаты у них можно объяснить удовлетворительным исходом после лечения рецидивов [21—24].

По данным литературы, применение различных стратегий интенсификации терапии позволило улучшить результаты лечения ОМЛ у детей большинству кооперативных исследовательских групп. Так, английские исследователи группы Medical Research Counsel (MRC) использовали пролонгированное ежедневное назначение стандартных доз цитостатиков во время индукции ремиссии (10 и 8 дней вместо общепринятых 7), увеличение доз химиопрепаратов (в особенности антрациклинов) и количества курсов постремиссионной ПХТ. Эти меры способствовали достижению наилучших результатов: 5-летняя EFS составила 58% [4, 5, 25]. Ин-

тенсификация терапии в исследованиях американской группы Pediatric Oncology Group (POG) заключалась в увеличении кумулятивной дозы ARA-C. В исследовании POG-8498 использовали высокие дозы ARA-C во время индукции, в последующем исследовании 9421, наряду с высокодозированным ARA-C в индукционной и постремиссионной терапии исследователи применяли ингибитор гликопротеина P-170, который способствует выведению цитостатических препаратов из бластных клеток [22, 25]. В американской группе Children's Cancer Group (CCG) использовали другой способ интенсификации терапии — сокращение времени между курсами химиотерапии. В исследовании CCG-2891 второй курс индукционной терапии назначали через 6 дней от окончания предыдущего (интенсивный тайминг) вместо общепринятого продолжения ПХТ после восстановления гемопозеза (стандартный тайминг). Долгосрочная выживаемость пациентов, получивших интенсивный тайминг индукционной терапии, была значительно выше по сравнению с остальными больными: OS — 51% и 39% соответственно, EFS — 42% и 27% соответственно [6, 25]. Таким образом, все применяемые способы интенсификации терапии улучшают результаты терапии ОМЛ у детей [25, 26]. В представленном исследовании высокие показатели долговременной выживаемости у белорусских пациентов с t(8;21) были достигнуты благодаря проведению достаточно интенсивной (сжатой по времени) ПХТ, основанной на применении высокодозированного ARA-C.

При сравнении результатов терапии детей из группы с неблагоприятным прогнозом, получивших лечение в Минске и Москве, выявлен достоверно более высокий уровень ранней смертности у белорусских пациентов (P<0,05) (табл. 5).

В то же время среди пациентов российской клиники было больше детей, не ответивших на терапию, — 9,4% (5/53), в белорусской когорте аналогичный показатель составил 1,9% (1/52), P=0,097. Эти различия были обусловлены изменением понятия «отсутствие ответа на терапию» у больных, получивших лечение в Москве. Согласно изначально принятой версии протокола рефрактерность к проведению терапии оценивали после двух курсов ПХТ: двойной индукции ADE-HAM и специального 6-дневного блока ПХТ, предназначенного для лиц, не ответивших на индукционную терапию (так называемый курс для рефрактерных лейкозов). Рефрактерным считался пациент, у которого не была достигнута ремиссия после этих двух курсов ПХТ. Начиная с середины 2003 г. московские коллеги стали оценивать

Таблица 5

Результаты лечения пациентов с ОМЛ в группе с неблагоприятным прогнозом

Показатель	Минск		Москва		P
	абс.	%	абс.	%	
Включено больных	52	100	53	100	
Полная ремиссия	44	84,6	47	88,7	0,540
Ранняя смерть	7	13,5	1	1,9	0,025
Отсутствие ответа на терапию	1	1,9	5	9,4	0,097
Статус полных ремиссий					
Включено больных	44	100	47	100	
Смерть в ремиссии	5	11,4	4	8,5	0,649
Рецидив	23	52,3	22	46,8	0,602
Потеря из-под наблюдения	1	2,3	2	4,3	0,596
Полная продолжительная ремиссия	15	34,1	19	40,4	0,532

рефрактерность после одного индукционного курса ADE-HAM: отсутствие ремиссии после данного блока ПХТ позволяло регистрировать случаи рефрактерности к терапии. В дальнейшем такие пациенты получали лечение по интернациональному протоколу Relapsed AML 2001/01, предназначенному для терапии рецидивных и рефрактерных форм ОМЛ [23]. Таким образом, изменение определения «рефрактерность к терапии» в российской исследовательской группе в ходе применения протокола ОМЛ-ММ-2000 обусловило различие в количестве больных, не ответивших на терапию, между клиниками. Кроме того, изменение понятия «рефрактерность к терапии» некоторым образом объясняет и полученные достоверные различия в уровне ранней смертности между клиниками. Так, в белорусской группе из 7 пациентов, умерших до момента констатации ремиссии, двое получили специальный 6-дневный блок ПХТ (так называемый курс для рефрактерных лейкозов), после чего умерли в аплазии от инфекционных осложнений. Эти два ребенка по измененным критериям московской клиники могли быть отнесены к группе больных, не ответивших на терапию.

Каких-либо достоверных отличий по статусу полных ремиссий между двумя клиниками выявлено не было.

При сравнительном анализе долгосрочной выживаемости обнаружена тенденция ($P=0,07$) к улучшению OS у пациентов, получивших лечение в российской клинике, $0,49 \pm 0,07$ (в белорусской — $0,21 \pm 0,07$).

Показатели 6-летней EFS и RFS пациентов, получивших лечение в московской ($0,37 \pm 0,06$ и $0,47 \pm 0,07$ соответственно) и минской ($0,28 \pm 0,06$ и $0,38 \pm 0,08$ соответственно) клиниках статистически значимо не различались ($P > 0,05$).

Лечение ОМЛ требует проведения интенсивной ПХТ, что обуславливает выраженную гематологическую токсичность и высокий уровень инфекционных осложнений, часто приводящих к летальным исходам [11, 12]. В литературе есть публикации, демонстрирующие существенные различия результатов терапии ОМЛ у детей в разных странах, использующих одинаковые программы лечения [27, 28]. Так, результаты лечения детей с ОМЛ в Малайзии, получавших лечение по протоколу группы Berlin—Frankfurt—Munster (BFM)-83, значительно уступают собственным немецким результатам: уровень выхода в ремиссию — 64% и 80% соответственно; EFS — 30,7% и 49% соответственно [27]. Такие различия объясняются прежде всего ограниченными возможностями сопроводительной терапии, а

также отсутствием квалификации и достаточного опыта у медицинского персонала. В представленном исследовании, возможно, были различия в обеспеченности необходимыми медикаментами (антибактериальными, противогрибковыми препаратами). Как было показано ранее, удалось снизить количество летальных исходов как на этапе индукционной терапии, так и в ремиссии, при проведении основной версии протокола благодаря адекватной сопроводительной терапии, предупреждению, раннему распознаванию осложнений ПХТ, а также приобретенному опыту медицинского персонала [29].

Согласно данным литературы, наилучшим методом сохранения ремиссии является проведение аллогенной родственной совместимой ТГСК благодаря наличию эффекта «трансплантат против лейкемии» и низкому уровню РТПХ [6, 30]. Однако только у 15—25% пациентов имеется HLA-идентичный родственный донор. В представленной когорте пациентов аллогенная родственная ТГСК в первой линии терапии была проведена на 10 (9,5%) из 105 больных из группы с неблагоприятным прогнозом.

В соответствии с протоколом ОМЛ-ММ-2000 всем лицам из группы с неблагоприятным прогнозом при отсутствии родственного совместимого донора было показано проведение аутологичной ТГСК в первой ремиссии.

Из 95 пациентов, не имевших идентичного сиблинга, аутологичная ТГСК проведена 51 (53,7%), у оставшихся 44 детей аутологичная ТГСК не выполнена по следующим причинам: погибли до момента трансплантации 10 (10,5%) человек, отказались от проведения аутологичной ТГСК родители 8 (8,4%) детей, не достигли ремиссии 6 (6,3%) пациентов, ранний рецидив зарегистрирован до момента трансплантации у 7 (7,4%) больных, по медицинским показаниям ТГСК не выполнили у 7 (7,4%) пациентов, по техническим причинам ТГСК не проведена у 5 (5,3%) детей, аллогенная неродственная ТГСК в первой ремиссии выполнена у 1 (1,1%) больного.

При проведении аутологичной ТГСК умерли 4 (7,8%) из 51 больного, основными причинами смерти были: недостаточность трансплантата (2), посттрансфузионная РТПХ (1), аспергиллез (1). Рецидивы зарегистрированы у 24 (47,1%) пациентов. Медиана времени возникновения рецидива составила 6,9 мес (от 2,7 до 39,1 мес) от даты проведения ТГСК. Большинство — 17 (70,8%) из 24 — рецидивов в этой группе зарегистри-

ровано в течение первого года после ТГСК. В настоящее время в первой ППР после аутологичной ТГСК находятся 23 из 51 ребенка при медиане наблюдения от даты проведения ТГСК 45,8 мес (от 19,9 до 81,9 мес).

7-летние OS, EFS и RFS пациентов, получивших аутологичную ТГСК, составили $0,42 \pm 0,07$; $0,43 \pm 0,07$ и $0,47 \pm 0,07$ соответственно. Сравнительные результаты проведения аутологичной ТГСК в двух клиниках представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, у больных, получивших лечение в Минске, рецидивы после аутологичной ТГСК развивались статистически значимо чаще, чем у пациентов, лечившихся в Москве. Авторы попытались найти объяснение этому факту. Установлено, что аутологичную ТГСК в белорусской клинике проводили по срокам статистически значимо раньше. Так, медиана времени выполнения ТГСК в минской клинике составила 2,77 (1,57—6,5) мес от достижения ремиссии, а в московской — 4,27 (3,17—6,17) мес ($P < 0,001$). Поэтому у определенной части больных, получивших лечение в Москве, рецидив ОМЛ успел развиваться до начала проведения аутологичной ТГСК ($n=6$), тогда как среди пациентов, лечившихся в Минске, в этот период зарегистрирован только 1 рецидив.

Статистически значимых различий в показателях OS и EFS пациентов, получивших аутологичную ТГСК в минской ($0,26 \pm 0,18$ и $0,32 \pm 0,09$ соответственно) и московской ($0,57 \pm 0,10$ и $0,57 \pm 0,10$ соответственно) клиниках, не выявлено ($P > 0,05$). Тогда как RFS российских детей, получивших аутологичную ТГСК, оказалась статистически значимо выше аналогичного показателя у пациентов, лечившихся в Минске ($0,68 \pm 0,10$ и $0,33 \pm 0,09$ соответственно, $P = 0,05$).

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии больных из группы с неблагоприятным прогнозом, которым было показано выполнение аутологичной ТГСК, с использованием принципа «намерение

лечить». При этом выявлено лишь статистически значимое различие в уровне ранней смертности (табл. 7).

Как видно из табл. 7, у пациентов, которым показано проведение аутологичной ТГСК, количество рецидивов было практически одинаковым в обеих клиниках. Двухлетняя RFS больных, которым показана аутологичная ТГСК, составила $0,37 \pm 0,19$ (Минск) и $0,19 \pm 0,10$ (Москва), однако статистически значимых различий не получено ($P > 0,05$). У детей, лечившихся в Москве и не получивших аутологичную ТГСК, количество рецидивов было большим — 16 (61,5%), у 26 пациентов — по сравнению с аналогичной группой детей, получивших лечение в Минске, — 5 (27,8%) у 18 больных — различия статистически значимы ($P = 0,027$).

Статистически значимые различия в показателе RFS пациентов, которым выполнена аутологичная ТГСК, в обеих клиниках нивелировались при проведении сравнительного анализа по принципу «намерение лечить». Шестилетняя RFS пациентов, которым показано проведение аутологичной ТГСК, составила для Минска $0,31 \pm 0,08$ и для Москвы $0,39 \pm 0,08$.

На сегодняшний день однозначного мнения об эффективности аутологичной трансплантации у детей с ОМЛ нет [5, 6]. Так, американские исследователи группы CCG (CCG 2891) и POG (POG 8821) показали практически одинаковую эффективность применения ПХТ и аутологичной ТГСК [6]. В английском исследовании MRC 10 показано, что дополнительное проведение аутологичной трансплантации после 4 курсов ПХТ не дает преимуществ в выживаемости, но снижает вероятность возникновения рецидива (37% против 58% в группе пациентов, получивших только 4 курса химиотерапии, $P = 0,0007$) и улучшает DFS (68% против 44% в группе больных, получивших только ПХТ, $P = 0,02$) [4, 5]. В то же время отдельные исследователи показали высокую эффективность аутологичной ТГСК, сравнимую с аллогенной ТГСК: 8-летняя посттрансплантационная EFS

Таблица 6

Результаты лечения пациентов с ОМЛ, получивших аутологичную ТГСК

Показатель	Аутологичная ТГСК				P
	Минск		Москва		
	абс.	%	абс.	%	
Количество пациентов	30	100	21	100	
Смерть, связанная с процедурой	1	3,3	3	14,3	0,152
Рецидив	18	60	6	28,6	0,027
Полная продолжительная ремиссия	11	36,7	12	57,1	0,148

Таблица 7

Результаты лечения пациентов с ОМЛ, которым было показано выполнение аутологичной ТГСК

Показатель	Москва		Минск		P
	абс.	%	абс.	%	
Включено больных	47	100	48	100	
Полная ремиссия	41	87,2	40	83,3	0,592
Ранняя смерть	1	2,1	7	14,6	0,029
Отсутствие ответа на терапию	5	10,6	1	2,1	0,087
Статус полных ремиссий					
Включено больных	41	100	40	100	
Смерть в ремиссии	3	7,3	4	10	0,667
Рецидив	22	53,7	23	57,5	0,728
Потеря из-под наблюдения	2	4,9	1	2,5	0,571
Полная продолжительная ремиссия	14	34,1	12	30	0,689

составила 74,3% при аутологичной ТГСК и 74,5% при аллогенной ТГСК [31]. Отсутствие иммунологического эффекта «трансплантат против лейкемии» в случае проведения аутологичной ТГСК и высокая вероятность контаминации трансплантата лейкоэмическими клетками [26] ограничивают использование этого метода при лечении пациентов с ОМЛ в первой ремиссии. Окончательное решение вопроса о целесообразности применения аутологичной ТГСК в качестве консолидации первой ремиссии в программе лечения ОМЛ у детей требует изучения в больших рандомизированных исследованиях с использованием современных технологий очистки трансплантата от лейкоэмических клеток *ex vivo* с обязательным контролем минимальной резидуальной болезни (MRD) у пациента перед аферезом и в трансплантате.

Успех аутологичной ТГСК во многом определяется эффективностью предшествующей ПХТ, рассматриваемой многими исследователями как очистка *in vivo*. Постремиссионная ПХТ, проводимая перед коллекцией гемопоэтических стволовых клеток, позволяет снизить количество остаточных лейкоэмических клеток, тем самым уменьшить вероятность возникновения рецидива [32, 33]. Так, по данным N. C. Gorin, у пациентов, получивших не менее 2 курсов химиотерапии перед аферезом, частота рецидивов была значительно ниже, чем у больных, получивших только один курс химиотерапии (20% против 62%, $P=0,008$), а DFS выше (69% против 35%, $P=0,02$) [33]. В данном исследовании аутологичную ТГСК проводили после двух курсов консолидирующей терапии во всех случаях, но несмотря на это у части пациентов отмечен рецидив заболевания либо до ее проведения, либо после. Это свидетельствует о том, что в разнородной группе больных с неблагоприятным прогнозом некоторым недостаточно предусмотренной протоколом высокодозной ПХТ. Выявление таких пациентов, имеющих крайне неблагоприятный прогноз, и обязательное проведение им аллогенной ТГСК в первой ремиссии позволит улучшить выживаемость.

Таким образом, терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2000 требует строгого соблюдения временного интервала между блоками ПХТ и всех сопроводительных мер, что благоприятно отразится на результатах лечения.

Несмотря на некоторые различия в результатах терапии ОМЛ в минской и московской клиниках, в целом протокол ОМЛ-ММ-2000 является эффективной программой лечения и воспроизводим в обеих странах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туганова О. А. // Гематология и трансфузиология.— 2001.— Т. 46, № 4.— С. 14—19.
2. Creutzig U. et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2001.— Vol. 19, № 10.— P. 2705—2713.
3. O'Brien T. A. et al. // *Blood.*— 2002.— Vol. 100, № 8.— P. 2708—2716.
4. Gibson B. E. S. et al. // *Leukemia.*— 2005.— Vol. 19.— P. 2130—2138.
5. Stevens R. F. et al. // *Br. J. Haematol.*— 1998.— Vol. 101.— P. 130—140.

6. Woods W. G. et al. // *Blood.*— 2001.— Vol. 97, № 1.— P. 56—62.
7. Ribeiro R. C. et al. // *Leukemia.*— 2005.— Vol. 19.— P. 2125—2129.
8. Creutzig U. et al. // *Ibid.*— P. 2030—2042.
9. Pession A. et al. // *Ibid.*— P. 2043—2053.
10. Kaspers G. J. L., Creutzig U. // *Ibid.*— P. 2025—2029.
11. Creutzig U. et al. // *J. Clin. Oncol.*— 2004.— Vol. 22.— P. 4384—4393.
12. Rubnitz J. E. et al. // *Cancer.*— 2004.— Vol. 101, № 7.— P. 1677—1684.
13. Литвинко Н. П. // *Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии.*— 2006.— Т. 5, № 3.— С. 23—31.
14. Кирсанова Н. П., Алеиникова О. В. // *Актуальные вопросы детской онкологии и гематологии: Сб. материалов XI Международ. науч.-практ. конф. — Минск, 2008.*— С. 185—189.
15. Meshinchi S., Arcenci R. J. // *Oncologist.*— 2007.— № 12.— P. 341—355.
16. Delaunay J. et al. // *Blood.*— 2003.— Vol. 102, № 2.— P. 462—469.
17. Byrd J. C. et al. // *J. Clin. Oncol.*— 1999.— Vol. 17.— P. 3767—3775.
18. Raimondi S. C. et al. // *Blood.*— 1999.— Vol. 94, № 11.— P. 3707—3716.
19. Bloomfield C. D. et al. // *Cancer Res.*— 1998.— Vol. 58.— P. 4173—4179.
20. Tosi P. et al. // *Eur. J. Haematol.*— 1998.— Vol. 60, № 3.— P. 161—165.
21. Smith F. O. et al. // *Leukemia.*— 2005.— Vol. 19.— P. 2054—2062.
22. Ravindranath Y. et al. // *Ibid.*— P. 2101—2116.
23. Kaspers G. J. et al. // *Blood.*— 2006.— Vol. 108.— Abstr. 2013.
24. Webb D. K. H. et al. // *Leukemia.*— 1999.— Vol. 13.— P. 25—31.
25. Arcenci R. J. // *Curr. Opin. Hematol.*— 2002.— Vol. 9.— P. 353—360.
26. Woods W. G. // *Pediatr. Blood Cancer.*— 2006.— Vol. 46.— P. 565—569.
27. Chan L. L. et al. // *Br. J. Haematol.*— 2004.— Vol. 126.— P. 799—805.
28. Sartori P. C. E. et al. // *Med. Pediat. Oncol.*— 1993.— Vol. 21.— P. 8—13.
29. Кирсанова Н. П. // *Мед. новости.*— 2009.— № 9.— С. 72—76.
30. Neudorf S. et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103, № 10.— P. 3655—3661.
31. Ortega J. J. et al. // *Haematologica.*— 2003.— Vol. 88, № 3.— P. 290—299.
32. Horikoshi Y. et al. // *Jpn J. Clin. Oncol.*— 2000.— Vol. 30, № 3.— P. 137—145.
33. Gorin N. C. // *Blood.*— 1998.— Vol. 92, № 4.— P. 1073—1090.

Поступила 25.11.09.

RESULTS OF TREATING PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AFTER AML-MM-2000 PROTOCOL IN TWO HOSPITALS

N. P. Kirsanova, O. V. Aleinikova, M. M. Shneider, A. A. Maschan

Objective. Comparative analysis of the results of treating children with acute myeloid leukemia after the AML-MM-2000 protocol in Belarus and Russia.

Material and methods. One hundred and forty one patients with primarily diagnosed acute myeloid leukemia treated in 1999 - 2005 were included into the study. The patients were treated after the AML-MM-2000 protocol in the RSPC of Children Oncology and Hematology (n=73) or in Russian Clinical Hospital for Children (n=68).

Results. It was shown that despite certain differences in the therapy results the AML-MM-2000 protocol was an efficient therapeutic program being reproducible both in Belarus and in Russia.

Conclusion. Therapy performance after the protocol studied was determined to require a strict compliance of time intervals between the polychemotherapy blocks and of all the accompanying measures affecting positively the therapy outcomes.

Key words: children, acute myeloid leukemia, therapy, survival.



ВЭЛКОМ МЭНИЗИБЭЯ ОСАЙН, Ю. Е. РАЗВОДОВСКИЙ,
В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ

УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ СТУДЕНТАМИ МИНСКА

Белорусский государственный медицинский университет,
Гродненский государственный медицинский университет

С помощью стандартных инструментов (AUDIT, MAST, CAGE) проведен скрининг распространенности связанных с алкоголем проблем среди студентов Минска. Результаты скрининга свидетельствуют о высоком уровне алкогольных проблем в студенческой популяции, который растет по мере увеличения срока обучения у мужчин и практически не изменяется у женщин. Употребление крепких алкогольных напитков сопряжено с большим риском возникновения связанных с алкоголем проблем, нежели употребление слабоалкогольных напитков. На основании полученных данных сформулирована концепция относительно безопасной разовой и месячной доз алкоголя, которые составляют соответственно не более 27 мл (разовая доза) и 40 мл (месячная доза) для мужчин и не более 24 мл и 31 мл для женщин. Высокий уровень связанных с алкоголем проблем в студенческой популяции обуславливает необходимость проведения профилактических мероприятий антиалкогольной направленности, которые должны учитывать специфику проблемы, представленную в настоящей работе.

Ключевые слова: распространенность, алкогольные проблемы, студенты.

Злоупотребление алкоголем студенческой молодежью является острой проблемой во многих странах мира [1—4]. Скрининговое исследование, проведенное в Бразилии, показало, что 83,9% из 255 опрошенных студентов употребляют алкоголь [5]. Согласно результатам исследования, в котором приняли участие 548 выпускников медицинских университетов штата Орегон, 18% из них часто употребляют алкоголь (3 раза в неделю и более), 21% участников выпивают 5 и более стандартных напитков в течение 2 ч. При этом 18% женщин и 11% мужчин отметили, что во время учебы в университете они стали выпивать больше алкоголя [6]. Аналогичное скрининговое исследование, проведенное в Испании, показало, что более 70% из 545 студентов, принявших участие в опросе, употребляют алкоголь. Средний уровень употребления алкоголя в пересчете на абсолютный этанол на одного студента составил 8,4 л в год [2].

Злоупотребление алкоголем студентами ассоциируется с целым комплексом проблем, объединенных общим термином «second-hand effect». Сюда относятся такие проблемы, как асоциальное поведение, пьяный травматизм, снижение успеваемости, алкогольная зависимость [3, 4].

Результаты многих исследований указывают на то, что уровень алкогольных проблем ниже среди студентов младших курсов по сравнению с их старшими коллегами [2, 5—11]. Так, например, исследование, проведенное в Гродненском медицинском университете, показало, что уровень проблем, связанных с потреблением алкоголя, растет по мере увеличения срока обу-

чения [7]. Данный феномен обусловлен различными факторами, одним из которых может быть высокий уровень стресса, испытываемый студентами в процессе обучения [1, 3, 4].

Целью настоящего исследования является скрининг распространенности связанных с алкоголем проблем среди студентов Минска.

Материал и методы

2078 студентам, обучающимся в Минске, предлагали принять участие в анонимном скрининговом исследовании с целью выявления среди них группы риска злоупотребления алкоголем. Из них 504 студента отказались от участия в анонимном анкетировании, а 1574 студента согласились принять участие в скрининге, из них 75 студентов по тесту искренности не набрали соответствующий балл ($\leq 40\%$). Для статистического анализа данных были включены анкеты 1499 студентов-добровольцев, которые набрали по тесту искренности $\geq 50\%$. Средний возраст студентов составил 21 год.

В качестве инструментов скрининга использовали тесты AUDIT, MAST, CAGE как наиболее высокочувствительные, специализированные и верифицированные инструменты ВОЗ для скрининга [7, 12—14]. В тесте MAST общее количество баллов ≥ 3 свидетельствует о вероятности наличия у респондента проблем, связанных с потреблением алкоголя. Два и более положительных ответа в тесте CAGE из четырех возможных свидетельствуют о вероятности существования алкогольных проблем у тестируемого человека. По тесту AUDIT общее количество баллов ≥ 1 характерно для лиц, употребляющих алкоголь. Общее количество баллов 8 и более свидетельствует о вероятности существования у респондента проблем, связанных с алкоголем, и необходимости оказания ему специализированной медицинской помощи [7, 14].

Анализ данных в обеих когортах осуществляли с помощью статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), критериев Пирсона и Стьюдента [15]. Одна стандартная доза составляет 8 г (или 10 мл) в пересчете на абсолютный этанол. Объем принятого алкоголя представлен в пересчете на абсолютный этанол.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам скрининга, представленным в табл. 1, удельный вес лиц, употребляющих алкоголь, достоверно выше среди студентов старших курсов, причем это касается как мужчин ($\chi^2=5,48$), так и женщин ($\chi^2=22,8$).

Среди мужчин по мере увеличения срока обучения наблюдается тенденция к росту среднего балла согласно тестам AUDIT, CAGE и MAST. При этом различия между студентами I—II и V—VI курса статистически достоверны согласно всем трем тестам (см. табл. 1).

По мере увеличения срока обучения растет удельный вес мужчин, оказавшихся в проблемной группе согласно всем трем тестам (табл. 2). Так, по сравне-

Таблица 1

Удельный вес студентов разных курсов, употребляющих алкоголь

Курс	Пол	Возраст, лет	AUDIT	CAGE	MAST	Удельный вес, %
I—II	М (n=150)	19,2	5,98±0,50	0,79±0,08	1,38±0,15	82,67
	Ж (n=415)	18,5	3,07±0,17*	0,45±0,04*	0,76±0,07*	84,58
III—IV	М (n=201)	21,2	6,43±0,51	0,90±0,08	1,83±0,21	84,08
	Ж (n=336)	20,6	3,38±0,21*	0,48±0,05*	0,68±0,08*	87,20
V—VI	М (n=118)	23,1	9,60±0,80**	1,08±0,10**	2,58±0,29**	92,37**
	Ж (n=279)	22,5	3,79±0,32*	0,37±0,04*	0,78±0,11*	96,06**

* Здесь и в табл. 2, 3 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для студентов этого же курса, P<0,01.

** Здесь и в табл. 3 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми как для студентов, так и для студенток I—II курса, P<0,01.

Таблица 2

Удельный вес студентов разных курсов, оказавшихся в проблемной группе

Курс	Пол	AUDIT	CAGE	MAST
I—II	М (n=150)	28,67% (n=43)	26,67% (n=40)	17,33% (n=26)
	Ж (n=415)	9,40%* (n=39)	11,08%* (n=46)	6,75%* (n=28)
III—IV	М (n=201)	29,35% (n=59)	28,36% (n=57)	19,40% (n=39)
	Ж (n=336)	11,01%* (n=37)	13,10%* (n=44)	4,46%* (n=15)
V—VI	М (n=118)	47,46%** (n=56)	31,36% (n=37)	33,90%* (n=40)
	Ж (n=279)	9,68%* (n=27)	8,96%* (n=25)	6,09%* (n=17)

** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми для студентов I—II и III—IV курса, P<0,05.

нию с I—II курсом число проблемных студентов на V—VI курсе выросло согласно тесту AUDIT с 28,67 до 47,46%, CAGE с 26,67 до 31,4%, MAST с 17,3 до 33,9%. Следует обратить внимание на некоторые различия между результатами тестов. К примеру, удельный вес проблемных студентов I—II и III—IV курса согласно тестам AUDIT и CAGE значительно выше показателя, полученного с помощью теста MAST. В то же время удельный вес студентов V—VI курса, оказавшихся в проблемной группе согласно тесту AUDIT, значительно превысил аналогичный показатель, полученный с помощью тестов CAGE и MAST. Вероятно, эти несоответствия обусловлены различной чувствительностью тестов. Можно также предположить, что в ряде случаев тест AUDIT дает ложноположительный результат.

В отличие от мужчин средние баллы согласно тестам, а также удельный вес проблемных потребителей алкоголя среди женщин практически не изменяется по мере увеличения срока обучения (см. табл. 2). В целом, средний балл согласно тестам (см. табл. 1), а также удельный вес проблемных потребителей алкоголя среди женщин (см. табл. 2) значительно и достоверно ниже, чем среди мужчин. Причем половые различия в уровне связанных с алкоголем проблем увеличиваются по мере увеличения срока обучения. К примеру, соотношение мужчин и женщин, попавших в проблемную группу согласно тесту AUDIT, выросло с 3,1 на I—II курсе до 4,9 на V—VI курсе (см. табл. 2).

С целью выявления дозозависимых эффектов алкоголя все студенты, употребляющие алкоголь, были разделены на 2 группы (табл. 3): много пьющие или проблемные студенты (1-я группа) и мало/умеренно пьющие (2-я группа). Для каждой группы был рассчитан частотно-количественный блок показателей (частота употребления алкоголя, разовая и месячная дозы), а также показатели, характеризующие различные связанные с алкоголем проблемы (утрата способности контролировать количество выпиваемого алкоголя, наличие похмельного синдрома, связанные с злоупотреб-

лением алкоголя нарушения памяти, пьяный травматизм, связанное с злоупотреблением алкоголя чувство вины).

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют о том, что частотно-количественные показатели употребления алкоголя значительно выше у мужчин из проблемной группы по сравнению с мало/умеренно пьющими мужчинами. Причем эти показатели у мужчин обеих групп существенно не изменяются по мере увеличения срока обучения. В среднем разовая доза алкоголя у мужчин 1-й группы (51 мл) превышает разовую дозу у мужчин 2-й группы (26,7 мл) в 1,9 раза (P<0,01). Средняя месячная доза у мужчин проблемной группы (223 мл) превышает аналогичный показатель для мало/умеренно пьющих мужчин (39,5 мл) в 5,7 раза (P<0,001). Среди мужчин проблемной группы отмечается тенденция к росту удельного веса лиц, имеющих такие связанные с алкоголем проблемы, как утрата количественного контроля и пьяный травматизм. Рост уровня связанных с алкоголем проблем у проблемных мужчин по мере увеличения срока обучения при неизменной разовой и месячной дозе алкоголя позволяет говорить о том, что вероятность развития связанных с алкоголем проблем определяется не только дозой, но и длительностью употребления. Следует отметить, что у мало/умеренно пьющих мужчин вероятность существования таких связанных с алкоголем проблем, как утрата количественного контроля и похмельный синдром, крайне мала, поскольку они являются признаками алкогольной зависимости, которая развивается после длительного злоупотребления алкоголем. Тем не менее некоторые респонденты указали на наличие у себя такого рода проблем, что может быть обусловлено неправильным пониманием сути этих симптомов. В итоге ответы на некоторые вопросы теста могли оказаться ложноположительными. Данное обстоятельство необходимо учитывать при интерпретации результатов скрининга.

У женщин проблемной группы частота приема алкоголя, разовая и месячная доза, а также такие свя-

Доза и частота употребления алкоголя много пьющими (№ 1) и мало/умеренно пьющими (№ 2) студентами и удельный вес связанных с алкоголем проблем согласно тесту AUDIT

Курс	Пол	Группа, п	Частота/мес	Разовая доза, мл	Доза/мес, мл	УК, %	ПС, %	ЧВ, %	НП, %	Травмы, %
I—II	М	№ 1, 43	4,5	53,0	238,0	37,78	48,64	47,63	62,22	42,76
		№ 2, 107	1,4***	25,9***	35,8***	6,04***	1,19***	26,74***	9,71***	9,62***
	Ж	№ 1, 40	3,0	38,3*	115,1*	22,92*	25,00*	66,67*	45,84*	37,50
		№ 2, 375	1,3***	23,9***	30,8***	1,95****	1,29***	18,93****	5,16***	2,55****
III—IV	М	№ 1, 59	4,4	50,5	221,8	45,00	34,47	62,15	56,97	65,42**
		№ 2, 142	1,5***	27,6***	41,4***	4,51***	0,00***	16,45***	8,75***	4,78***
	Ж	№ 1, 37	4,2	36,9*	155,9***	40,61**	18,03*	63,03	56,21**	38,34*
		№ 2, 299	1,3***	23,6***	30,9****	1,04***	1,84***	15,63***	4,57***	2,63***
V—VI	М	№ 1, 56	4,2	49,6	209,3	65,26**	44,23	66,03**	67,18	69,36**
		№ 2, 62	1,6***	26,5***	41,3***	7,89***	1,57***	33,12***	7,07***	4,69***
	Ж	№ 1, 27	4,6	52,1**	240,2**	58,53**	57,65***	69,41	67,65**	61,47**
		№ 2, 62	1,4***	23,6***	32,6****	3,28***	2,07***	13,09****	3,60***	2,07***

Примечания. УК — утрата контроля; ПС — похмельный синдром; ЧВ — чувство вины; НП — нарушения памяти. *** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми как для студентов, так и для студенток из проблемной подгруппы соответствующего курса, $P < 0,01$.

занные с алкоголем проблемы, как утрата количественного контроля, похмельный синдром, нарушения памяти и пьяный травматизм, растут по мере увеличения срока обучения (см. табл. 3). В то же время у мало/умеренно пьющих женщин такой тенденции не наблюдается. Женщины проблемной группы значительно превосходят мало/умеренно пьющих женщин по частотно-количественному критерию. В среднем разовая доза алкоголя у женщин 1-й группы (42,4 мл) превышает разовую дозу у женщин 2-й группы (23,7 мл) в 1,8 раза ($P < 0,01$). Средняя месячная доза у женщин проблемной группы (170,4 мл) превышает аналогичный показатель для мало/умеренно пьющих женщин (31,4 мл) в 5,4 раза ($P < 0,001$). Полученные данные позволяют сформулировать концепцию относительно безопасной разовой и месячной дозы алкоголя, которые составляют соответственно не более 27 мл (разовая доза) и 40 мл (месячная доза) для мужчин и не более 24 мл и 31 мл для женщин.

Данные, представленные в табл. 4, дают основания полагать, что уровень связанных с алкоголем проблем среди студентов определяется не только частотой употребления и дозой, но и видом преимущественно употребляемого алкогольного напитка. Для 37,3% проблемных (многопьющих) мужчин и 25% проблемных женщин (из 1-й группы) преимущественно употребляемым алкогольным напитком является водка. Среди мало/умеренно пьющих студентов предпочтение водке отдают 10,7% мужчин и 1% женщин. Полученные данные указывают на то, что употребление крепких алкогольных напитков сопряжено с большим риском возникновения связанных с алкоголем проблем, нежели употребление слабоалкогольных напитков.

Определенный интерес представляют мотивы употребления алкоголя, на которые указали студенты. Более чем для 90% респондентов основным мотивом является традиция употреблять алкоголь по различным социально приемлемым поводам. Кроме того, 32% респондентов в качестве основного мотива указали приятные вкусовые качества вина, а 15% респонден-

тов признались, что им нравится состояние легкого алкогольного опьянения.

Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне связанных с алкоголем проблем в студенческой популяции. Литературные данные указывают на то, что пик уровня связанных с алкоголем проблем среди молодежи приходится на возраст 22—25 лет. Представленные в настоящей работе результаты скрининга согласуются с данными литературы. В самом деле, максимальный уровень связанных с алкоголем проблем отмечается среди студентов V—VI курса, средний возраст которых составляет 23 года. В отношении женщин какая-либо связь между возрастом и уровнем связанных с алкоголем проблем отсутствует. Данные различия позволяют предположить, что рост уровня связанных с алкоголем проблем среди мужчин обусловлен скорее не возрастом, а особенностями социализации в студенческой субкультуре. Большинство студентов проживают в общежитиях, где они не подвержены контролю со стороны родителей и могут организовывать досуг по своему усмотрению. Одним из популярных способов свободного времяпрепровождения в студенческой среде является распитие спиртных напитков. Причем мужчины более склонны к злоупотреблению алкоголем, поскольку у женщин имеются альтернативные способы социализации. Нельзя также забывать и о таком факторе риска, как стресс, связанный с умственной нагрузкой и психическим напряжением. В литературе имеются данные, согласно которым молодые мужчины часто используют алкоголь как средство снижения уровня стресса [10]. Тот факт, что с увеличением продолжительности обучения уровень связанных с алкоголем проблем растет, может свидетельствовать о том, что алкогольные традиции студенческой субкультуры являются фактором риска развития связанных с алкоголем проблем. Как следствие этого, многие студенты к завершению обучения приобретают вместе с дипломом алкогольные проблемы. Учитывая высокий уровень связанных с

Таблица 4

Алкогольные напитки, употребляемые много пьющими (№ 1) и мало/умеренно пьющими (№ 2) студентами

Алкоголь	Мужчины, n=469		Женщины, n=1030	
	№ 1, n=158	№ 2, n=244	№ 1, n=104	№ 2, n=808
Пиво и сухие вина	43,04% (n=68)	55,32%** (n=135)	65,39%* (n=68)	90,59%*** (n=732)
Пиво и крепленые вина	8,23% (n=13)	9,02% (n=22)	7,69% (n=8)	6,32% (n=51)
Водка	37,34% (n=59)	10,66%** (n=26)	25,00%* (n=26)	0,99%*** (n=8)
Пиво, вино, водка	11,39% (n=18)	25,00%** (n=61)	1,92%* (n=2)	2,10%* (n=17)

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в соответствующей подгруппе студентов, P<0,05.

** Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в соответствующей проблемной подгруппе, P<0,05.

алкоголем проблем в студенческой популяции, актуальной задачей является проведение профилактических мероприятий антиалкогольной направленности, в которых должна быть учтена специфика проблемы, представленной в настоящей работе.

Выводы

1. Удельный вес употребляющих алкоголь студентов примерно одинаков среди мужчин и женщин.

2. Средний балл согласно тестам AUDIT, CAGE и MAST, а также удельный вес проблемных потребителей алкоголя значительно выше у мужчин. Данные показатели растут по мере увеличения продолжительности обучения у мужчин и практически не изменяются у женщин.

3. Уровень различных связанных с алкоголем проблем у мужчин проблемной группы растет по мере увеличения продолжительности обучения, хотя частота употребления и разовая/месячная доза практически не изменяются. У женщин проблемной группы частота употребления и разовая/месячная доза, а также уровень связанных с алкоголем проблем растут по мере увеличения продолжительности обучения. У мало/умеренно пьющих мужчин и женщин частота употребления и разовая/месячная доза практически не изменяются по мере увеличения продолжительности обучения.

4. Употребление крепких алкогольных напитков сопряжено с большим риском возникновения связанных с алкоголем проблем, нежели употребление слабоалкогольных напитков.

5. Полученные данные дают основание сформулировать концепцию относительно безопасной разовой и месячной дозы алкоголя, которые составляют соответственно не более 27 мл (разовая доза) и 40 мл (месячная доза) для мужчин и не более 24 мл и 31 мл для женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brewster J. M. // JAMA.— 1991.— Vol. 255.— P. 1913—1920.

2. Del Rio C., Alvarez F. J., Queipo D. // Alcohol Alcohol.— 1989.— Vol. 24, № 5.— P. 465—471.

3. Wechsler H., Davenport A., Dowdall G. et al. // JAMA.— 1994.— Vol. 272, № 21.— P. 1672—1677.

4. Wechsler H., Lee J. E., Hall J. et al. // Soc. Sci. Med.— 2002.— Vol. 55.— P. 425—435.

5. do Amaral M. B., Lourenzob L. M., Ronzanb T. M. // J. Substance Abuse Treatment.— 2006.— Vol. 31 (Iss. 2).— P. 181—185.

6. Mangus R. S., Hawkins C. E., Miller M. J. // JAMA.— 1998.— Vol. 280.— P. 1192—1195.

7. Разводовский Ю. Е. Эпидемиология алкоголизма в Беларуси.— Гродно, 2004.

8. Brown J. J. // Calif. J. Health Prom.— 2004.— Vol. 2 (Iss. 2).— P. 41—71.

9. Flaherty J. A., Richman J. A. // Psychiatr. Clin. N. Am.— 1993.— Vol. 16.— P. 189—197.

10. Najem G. R., Passannante M. R. C., Foster J. D. // J. Clin. Epidemiol.— 1995.— Vol. 48.— P. 841—849.

11. O'Brien S., Sinclair H., Soni S. et al. // Irish J. Med. Sci.— 1999.— Vol. 170, № 4.— P. 224—227.

12. Adewuya A. O. // Alcohol Alcohol.— 2005.— Vol. 40, № 6.— P. 575—577.

13. Hays R. D., Merz J. F., Nicholas R. // Behav. Res. Meth. Instrum. Comput.— 1995.— Vol. 27.— P. 277—280.

14. Bradley K. A. et al. // J. Gen. Intern. Med.— 1998.— Vol. 13, № 6.— P. 379—389.

15. Гланц С. Медико-биологическая статистика.— М., 1999.

Поступила 15.05.09.

ALCOHOL CONSUMPTION AMONG MINSK STUDENTS

Welcome Menzibeya Osain, Yu. E. Razvodovsky, V. A. Pereverzev

The alcohol related problems prevalence among Minsk students has been investigated using standard instruments (AUDIT, MAST, CAGE) of screening. The screening results confirm a high level of alcohol related problems in the student population. The level of alcohol related problems increases each year of studying among males and practically does not change among females. The strong alcoholic beverages intake is linked with a higher risk of alcohol related problems than in case of the mild alcoholic beverages consumption. On the basis of the results obtained the authors suggest the concept of relatively safe alcohol monthly and single doses – not more than 27 ml (a single dose) and 40 ml (a monthly dose) respectively for males and not more than 24 ml and 31 ml respectively for females. The high level of alcohol related problems in the student population conditions the necessity of carrying out preventive anti-alcohol oriented measures which should take into account the problems specificity stressed in the article.

Key words: prevalence, alcohol related problems, students.

Е. И. ЮШКО, А. В. СТРОЦКИЙ, Д. Л. ПИНЕВИЧ,
Р. Г. ЗВАНЕЦ, А. М. ЕРМОЛЕНКО

РЕСТРУКТУРИЗАЦИЯ АМБУЛАТОРНОЙ УРОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ В УСЛОВИЯХ ГОРОДА

Белорусский государственный медицинский университет,
Комитет по здравоохранению Мингорисполкома,
29-я городская поликлиника Минска

В статье на конкретном фактическом материале доказывается преимущество оказания урологической помощи населению района в амбулаторных межполиклинических урологических отделениях по сравнению с таковой в урологических кабинетах поликлиник. Кроме того, поднят ряд вопросов, от решения которых зависит дальнейшее развитие амбулаторной урологической службы: важность раннего выявления урологических заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста, диагностика и лечение мужского бесплодия, необходимость дальнейшего совершенствования службы пренатальной ультразвуковой диагностики врожденных пороков развития органов мочевой системы, необходимость создания концепции развития урологической службы Минска и республики и др. Авторы высказывают конкретные предложения, имеющие большую практическую значимость, которые, несомненно, будут учтены организаторами здравоохранения при составлении плана реформирования урологической службы.

Ключевые слова: урологическая помощь, раннее выявление, концепция развития урологической службы Минска.

Дальнейшее развитие, планирование и совершенствование специализированной помощи населению, в том числе и урологической, — одна из важнейших задач здравоохранения. Необходимость повышения качества, доступности и эффективности помощи больным урологического профиля обусловлена прежде всего увеличением числа больных с заболеваниями почек, органов мочевыводящей системы (МВС) и мужских половых органов [1—3]. С 2003 г. обращаемость населения в поликлиники Минска за урологической помощью ежегодно увеличивалась на 1,14%, что обусловлено продолжающимся процессом старения населения, неблагоприятной экологической обстановкой, значительным распространением среди населения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП).

В последние десятилетия произошли существенные изменения и в структуре урологических заболеваний. Наряду с умеренным увеличением числа наиболее частых заболеваний — мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) — отмечается тенденция к значительному росту онкоурологической патологии, инфекций нижних мочевых путей, обусловленных ИППП, мужского бесплодия, врожденных пороков развития (ВПР) почек и органов МВС [3—7]. В то же время социально-экономические преобразования в стране заставляют искать и внедрять ресурсосберегающие и стационарозамещающие технологии для повышения эффективности использования имеющегося материального, финансового и кадрового потенциала отрасли [8, 9]. Для реализации поставленных задач необходим пересмотр всей совокупности используемых программ диагностики, лечения и диспансерного наблюдения паци-

ентов с урологической патологией. Вышеуказанные инновации возможны только после радикальной перестройки существующих организационных схем оказания специализированной медицинской помощи населению. В первую очередь разработка концепции и стратегии коснется амбулаторного этапа. Традиционная система оказания урологической помощи, основанная на наличии урологического приема на 1—1,5 ставки в каждой поликлинике, в настоящее время не позволяет осуществить возложенные на нее функции в полном объеме. Это обусловлено прежде всего дефицитом кадров, что приводит к занятию части существующих ставок совместителями, которые призваны в первую очередь обеспечить первичный прием больных, а не весь требуемый сегодня спектр работы. Там, где ставки заняты, тем не менее не всегда оказывается возможным обеспечить ритмичность работы, особенно в период отпускной кампании, прохождения врачом курсов повышения квалификации, болезни врача и т. п. Врачу, который является единственным урологом в поликлинике, трудно успеть провести прием в поликлинике, проконсультировать больных, направленных другими врачами, посетить отдельных больных на дому, провести амбулаторные операции и в то же время обеспечить доступность урологической помощи пациентам на протяжении всего рабочего дня в поликлинике.

Цель настоящего исследования: на примере работы амбулаторной урологической службы Октябрьского района Минска в последние 10 лет обосновать преимущества оказания специализированной помощи населению в рамках амбулаторного урологического отделения и наметить пути дальнейшего совершенствования амбулаторной урологической службы.

Материал и методы

В Минске амбулаторную урологическую помощь в системе Комитета по здравоохранению оказывают 46 врачей-урологов. Амбулаторный прием больных ведется в урологических кабинетах 22 поликлиник для взрослых и в 6 консультативных центрах (из них 2 центра детской урологии), а также в 3 районных централизованных урологических отделениях. Первое районное амбулаторное урологическое отделение в Минске организовано в 1989 г. на базе 19-й центральной поликлиники Первомайского района. В 2004 и 2005 г. такие же отделения открыты в Октябрьском (29-я поликлиника) и Центральном (4-я поликлиника) районах. В соответствии с концепцией развития Комитета по здравоохранению Минска в ближайшей перспективе урологические кабинеты поликлиник будут объединены в амбулаторное урологическое отделение района. Это позволит сконцентрировать урологические кадры района в рамках одного учреждения, оснастить отделение современным оборудованием, организовать непрерывность оказания урологической помощи населению в течение всего года независимо от отпускной кампании, прохождения специализации одним из сотрудников и других причин и обеспечить более высокий гарантированный объем и качество специализированной помощи населению.

Для решения поставленных в данном исследовании задач проведено сравнение результатов работы 2 моделей амбулаторной урологической службы Октябрьского

района. В первой модели урологическая помощь населению организована через систему урологических кабинетов поликлиник №№ 3, 29, 35 в течение 1999—2003 гг., во второй — в условиях амбулаторного урологического отделения района в 2004—2008 гг. Были изучены и проанализированы годовые отчеты о работе урологических кабинетов 3, 29, 35-й поликлиник по количеству принятых больных, визитов на дому, диагностических исследований и манипуляций, проведенных операций, а также основные качественные показатели работы кабинетов за 1999—2003 гг. в сравнении с аналогичными показателями работы амбулаторного урологического отделения района за последующие 5 лет (2004—2008). На обоих этапах исследования работало одинаковое количество врачей — 3 уролога, которые занимали 3 ставки.

Результаты и обсуждение

В Октябрьском районе Минска в течение 1999—2008 гг. в разные годы проживало $121,3 \pm 2,2$ тыс. взрослого населения (мужчины $44,6 \pm 1,3\%$). В общей структуре заболеваний урологические заболевания (болезни органов МВС у обоих полов и половой системы у мужчин) составили в 2003 г. $6,2\%$, в 2008 г. — $6,9\%$. Изучена первичная и общая урологическая заболеваемость за последние годы (2003 и 2008 г.) при обеих моделях организации амбулаторной урологической службы. В 2003 г. первичная урологическая заболеваемость составила 673 случая ($553,9$ на 100 тыс. населения), в 2008 г. — 839 случаев ($684,9$ на 100 тыс. населения). По этому показателю отмечен рост на $24,7\%$. Наибольший прирост первичной урологической заболеваемости отмечен по ДГПЖ ($+64,5\%$), ВПР органов МВС ($+50,2\%$), инфекциям мочевых путей вследствие ИППП ($+29,2\%$). Общая урологическая заболеваемость в 2003 г. составила 2946 случаев ($2424,7$ на 100 тыс. населения), а в 2008 г. — 3546 ($2894,7$ на 100 тыс. населения), то есть наблюдается рост на $20,4\%$. При проведении анализа первичной инвалидности вследствие урологических заболеваний установлено, что ее уровень снижается и составил в 2003 г. $0,3$, а в 2008 г. — $0,2$ на 10 тыс. взрослого населения (табл.).

В городской онкодиспансер урологами поликлиник района для уточнения диагноза в 2003 г. направлено 96 пациентов. Онкологический диагноз подтвержден у 19 ($20,1\%$) пациентов, поздняя стадия заболевания установлена у 11 ($57,9\%$). Показатели по выявлению онкозаболеваний урологами среди жителей района в 2008 г. составили соответственно 170, 67 ($39,4\%$) и 12 ($17,9\%$).

В настоящее время в амбулаторном урологическом отделении Октябрьского района прием пациентов ведется в 2 смены 5 дней в неделю. По субботам прием диспансерных больных по графику ведет один из урологов. Визиты на дому осуществляются в рабочее время после осмотра пациента лечащим врачом, что повышает практическую значимость осмотра уролога и обеспечивает необходимую преемственность в лечении и диспансерном наблюдении.

Изучение работы амбулаторного урологического отделения за 5 лет работы показало, что для работы в новых условиях урологи должны обладать большими знаниями и затрачивать много времени для выполнения служебных обязанностей. В первую очередь это относится к ведению пациентов в условиях дневного стационара (в 2008 г. пролечено 462 пациента, проведено 4234 койко-дня) и активному участию урологов (что абсолютно правильно!) во всеобщей диспансеризации мужского населения. Естественно, это требует пересмотра нормативов функциональных нагрузок врача-уролога с учетом происшедших перемен, так как по разработанным ранее нормативным документам в бюджете расхода рабочего времени врача-уролога затраты на вышеуказанные виды деятельности не предусмотрены. В какой-то мере это же относится и к амбулаторной хирургии в урологии.

Таким образом, проведенный анализ и сравнение результатов деятельности в Октябрьском районе урологических кабинетов в поликлиниках, которые в последующем были объединены в районное урологическое отделение для обслуживания этих же поликлиник, показало более высокую эффективность последнего как по количественным, так и по качественным показателям работы. Оценка результатов работы урологической службы района с учетом проведенной реорганизации подтверждает целесообразность дальнейшего развития этого направления амбулаторной урологии в других районах Минска. Если говорить о других регионах Республики Беларусь, то такая реорганизация, видимо, оправдана при наличии соответствующей материально-технической базы и 3 урологических ставок и более. Ресурс отделений амбулаторной урологии — это диспансеризация, клиническая и трудовая реабилитация пациентов с целью повышения качества и продолжительности их жизни.

В соответствии с планом развития специализированной урологической помощи в Минске продолжается разработка и внедрение усовершенствованных медицинских стандартов в амбулаторную урологию, которые позволяют унифицировать подходы к диагностике и ле-

Основные показатели работы урологической службы района в течение 1999—2003 и 2004—2008 гг.

Критерий	Модель 1 (урологические кабинеты поликлиник 1999—2003 гг.)	Модель 2 (амбулаторное урологическое отделение за 2004—2008 гг.)	Динамика
Число пролеченных пациентов	77005	93410	+21,3%
Количество визитов на дому	535	1781	>3,3 раза
Количество обзорных снимков органов МВС	615	835	+35,8%
Количество экскреторных урограмм	236	544	>2,3 раза
Количество цистоскопий	307	1139	>3,7 раза
Число прооперированных больных	405	655	+61,7%
Число больных, пролеченных на койках дневного стационара	155	2311	>15 раз
Число пациентов, состоящих на диспансерном учете	1975	2415	+22,3%

чению урологических заболеваний у детей и взрослых начиная с урологического кабинета поликлиники и заканчивая крупными клиническими центрами. Вместе с тем следует отметить, что с учетом проведенного исследования и данных литературы многие вопросы остаются мало разрешенными или их практическая реализация только начинается. Приводим некоторые из проблемных вопросов современной урологии, которые организаторы здравоохранения, ученые и практические врачи должны будут рассматривать в ближайшие годы.

Сохраняющаяся тенденция демографического развития — снижение рождаемости и продолжающийся процесс старения населения — резко изменила и продолжает изменять возрастную структуру населения: ежегодно увеличивается удельный вес людей пожилого и старческого возраста. Это проявляется увеличением распространенности в первую очередь ДГПЖ и онкоурологических заболеваний, а также мочекаменной болезни и неспецифических воспалительных заболеваний почек и органов МВС. Следует иметь в виду, что урологические заболевания в структуре первичной инвалидности занимают до 4%, однако полной реабилитации у пациентов этой группы удается достичь только у 1,2—2,0%, что в 2,5—3 раза ниже, чем при большинстве других заболеваний [3]. Ситуация существенно усложнится, а нагрузка на урологов увеличится, если в законодательном порядке в число обязательных будет введено ежегодное пальцевое ректальное исследование и определение уровня простатоспецифического антигена крови у мужчин старше 50 лет. В настоящее время в Минске специализированные доврачебные урологические кабинеты успешно работают только в единичных поликлиниках, не все фельдшера или медицинские сестры этих кабинетов прошли надлежащую подготовку. Поэтому можно предположить, что на начальном этапе значительная дополнительная нагрузка ляжет на плечи амбулаторной урологической службы.

Проблема бесплодного брака в настоящее время остается особенно актуальной, так как число бездетных пар с каждым годом увеличивается [4, 10]. На сегодняшний день более 10—15% супружеских пар во всем мире имеют проблемы с наступлением беременности в естественном цикле. Необходимо также отметить, что в последние годы отмечается неуклонный рост доли мужского фактора в бесплодном браке, которая с учетом «сочетанного бесплодия» составляет не менее 30—50% [4, 11, 12]. Известно, что если число бесплодных браков в стране превышает показатель 15%, то население страны будет постоянно уменьшаться, так как оставшиеся здоровые семьи, учитывая современные показатели рождаемости, не смогут обеспечить естественное воспроизводство [6]. В доступной литературе данных о проценте бесплодных пар в Республике Беларусь не встречалось. В России этот показатель превышает критический уровень и по данным за 2009 г. составляет 17,4% [12]. Работа в этом направлении должна начинаться, видимо, с активного выявления таких семей, их регистрации, организации преемственности в обследовании и лечении таких пациентов урологами и акушерами-гинекологами, создания условий для исследования спермограмм, уровня половых гормонов, ИППП и др. в каждом амбулаторном урологическом отделении.

Наименее изученными на сегодняшний день являются вопросы, связанные с задачами и возможностями пренатальной и неонатальной урологии, а также их влиянием на структуру выявляемой урологической патологии в различные возрастные периоды. В популяции у 40—50 новорожденных из 1 000 выявляются различные врожденные и наследственные заболевания [5], а среди них удельный вес ВПР МВС составляет 26—28% [13]. Возможные последствия имеющихся поражений почек у части детей значимы настолько, что их своевременное выявление имеет большое как медицинское, так и социальное значение. Доказано, что экономические затраты общества на лечение, реабилитацию и пожизненное содержание детей с ВПР органов МВС и других систем во много раз превышают расходы на своевременную пренатальную диагностику пороков и их профилактику. В связи с этим в медицинскую практику все шире внедряется понятие «плод как пациент». В то же время многие аспекты функционирования новых разделов детской урологии только разрабатываются. В частности, в республике отсутствует централизованный регистр пренатально выявленных ВПР МВС, при которых предусмотрено диспансерное наблюдение, раннее родоразрешение или раннее хирургическое лечение в постнатальный период, не налажена преемственность по хранению и использованию информации о результатах проведенных исследований на этапах «плод—новорожденный—ребенок грудного возраста», многие вопросы комиссионного консультирования новорожденных с ВПР находятся в стадии изучения. Пренатальная ультразвуковая диагностика в Минске проводится с 1996 г., ежегодно за период 2003—2008 гг. рождалось 130—150 детей с пренатально установленным ВПР МВС. По ходу беременности эти плоды включены в группу пренатального диспансерного наблюдения. По итоговым результатам наблюдения за обсуждаемой группой впервые в республике разработана программа пренатального консультирования детским урологом беременных женщин, у плодов которых формируется (или подозревается) ВПР МВС. Определен круг вопросов, возлагаемых на детского уролога в процессе реализации программы консультирования плодов. В послеродовой период из новорожденных с пренатально установленными ВПР МВС и с аномалиями, выявленными в роддоме, формируется группа постнатального диспансерного наблюдения. По материалам исследований этой группы разработан диагностический тест для объективной оценки клинического состояния новорожденных с ВПР МВС, а также классификация для разделения новорожденных с аномалиями почек и органов МВС на 4 однородные клинико-функциональные группы. Обе разработки используются для своевременного отбора новорожденных, нуждающихся в переводе в специализированный стационар для оперативного лечения, дообследования или назначения профилактического курса антибактериального лечения при выписке из роддома.

Одна из основных организационных проблем дальнейшего развития урологической помощи населению в республике — отсутствие государственной концепции и стратегии дальнейшей модернизации урологической службы с планированием на перспективу в 5 и более лет. Причин тому много, основные из них — стре-

мительное развитие всех медицинских специальностей, что затрудняет долгосрочное планирование, экономический кризис, отсутствие государственного (не на общественных началах) организационно-методического центра, занимающегося проблемами мужского здоровья и урологии и т. д. Тем не менее важно понимать, что тем, кто планирует развитие любой из самостоятельных специальностей, необходимо четко определить стратегию, заложенную в директивно-распорядительных документах государства и отрасли. Это позволит сэкономить ресурсы и избежать многих ошибок, замедляющих поступательное развитие.

Нуждается в серьезном совершенствовании система, обеспечивающая преемственность в работе между медицинскими учреждениями разного уровня, начиная от семейного врача и завершая главными специалистами и статистическим управлением Минздрава, а главное, сохранение и своевременную передачу информации о каждом пациенте как в амбулаторную карту поликлиники по месту жительства, так и в те учреждения, куда он направляется для дальнейшего обследования и лечения [14]. Необходима дальнейшая модернизация статистического учета по разделам, в которых регистрируются урологические заболевания, что в том числе подразумевает включение ряда новых критериев, отражающих мужское здоровье. В настоящее время большая часть урологических заболеваний в официальной отчетности не выделяются и относятся к 14-му классу «Болезни почек и мочевых путей». В связи с этим при планировании развития урологической службы, составлении данных по эпидемиологии большинства урологических заболеваний трудно найти ответы на многие вопросы или составить представление об урологическом здоровье населения разных возрастных и гендерных групп. Модернизация учета и регистрации урологических заболеваний позволит рационально использовать ресурсы государственного здравоохранения, вывести на новый уровень диспансеризацию и реабилитацию в урологии.

Таким образом, для своевременного выявления урологических заболеваний и их последующего рационального лечения рекомендуем продолжить реформирование урологической службы Минска. Накопленный опыт может быть использован при организации амбулаторных урологических отделений в других регионах страны.

Выводы

1. Существующие урологические кабинеты поликлиник крупных городов не соответствуют требованиям времени. В городах, где на амбулаторный урологический прием выделяется 3 ставки и более, их целесообразно объединить в более совершенные межполиклинические (районные) амбулаторные урологические отделения. Это позволяет обеспечить стабильный двухсменный прием пациентов, тем самым улучшив доступность специализированной урологической помощи населению. При этом происходит концентрация сил и средств при минимальных материальных затратах.

2. В связи с постоянным техническим переоснащением поликлиник, повышением квалификации амбулаторных урологов и с целью повышения эффективности использования имеющегося материального, финансового и кадрового потенциала неизбежно постепен-

ное сокращение объемов специализированной дорогостоящей стационарной урологической помощи с внедрением стационарозамещающих и ресурсосберегающих технологий в поликлиниках.

3. С учетом создания дневных стационаров поликлиник, более широкого использования стационарозамещающих технологий, активного участия урологов в выявлении, лечении и диспансеризации пациентов урологического профиля необходим пересмотр нормативов функциональной нагрузки врача-уролога поликлиники.

4. Для рационального использования ресурсов, повышения качества и доступности специализированной урологической помощи населению, активного участия урологической службы в обеспечении демографической безопасности страны необходимо разработать концепцию и стратегию дальнейшей модернизации урологической службы с планированием на отдаленную перспективу в регионе и в целом по республике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вайнберг З. С. Клиническая урология для врача поликлиники.— М., 2000.
2. Комяков Б. К. // Амбулаторная хирургия.— 2003.— № 4.— С. 3—4.
3. Лопаткин Н. А., Мартюв А. Г. // Материалы X Рос. съезда урологов.— М., 2002.— С. 5—26.
4. Тер-Аванесов Г. В. Мужское бесплодие: этиопатогенез, диагностика и лечение.— М., 2007.
5. Баранов В. С. // Вестн. Рос. АМН.— 2003.— № 10.— С. 8—13.
6. Кулаков В. И., Леонов Б. В., Кузмищев Л. Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии.— М., 2005.
7. Рафальский В. В., Королев С. В., Ходневич Л. В. // Мужское здоровье.— Кисловодск, 2007.— С. 96—102.
8. Марков А. А. Научное обоснование совершенствования модели амбулаторной урологической службы в г. Москве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2008.
9. Сажин В. П., Комов Ю. А., Ионов А. В. и др. // Амбулаторная хирургия.— 2003.— № 4.— С. 7—9.
10. Божедомов В. А., Теодорович О. В. // Урология.— 2005.— № 1.— С. 35—44.
11. Григорян В. А., Чалый М. Е. // Врачебное сословие.— 2008.— № 2.— С. 8—11.
12. Камалов А. А., Аполихин О. И., Буров В. Н. и др. // Материалы Пленума Правления Рос. об-ва урологов.— Н. Новгород, 2009.— С. 419—423.
13. Адаменко О. Б., Халепа З. А., Котова Л. Ю. // Детская хирургия.— 2006.— № 1.— С. 13—16.
14. Журавлев В. И., Баженов И. В., Зырянов А. В. // Материалы Пленума Правления Рос. об-ва урологов.— Н. Новгород, 2009.— С. 404—410.

Поступила 13.11.09.

RESTRUCTURING OF AMBULATORY UROLOGICAL SERVICE IN CITY CONDITIONS

E. I. Yushko, A. V. Strotsky, D. L. Pinevich, R. G. Zvanets, A. M. Yermolenko

Analyzing the concrete facts based material the benefits of rendering urological assistance to the region population at the ambulatory interpolyclinical urological departments as compared with that at the urological offices of polyclinics are proved. In addition a number of problems are raised on their solving the future development of the ambulatory urological service depends, i.e. importance of early urological diseases diagnosis in elderly and senile persons, diagnosis and management of male infertility, necessity of a further improvement of the prenatal sonographic diagnosis of congenital defects of the urogenital system development, necessity to elaborate a concept for Minsk and Republican urological service development, etc. The authors present concrete proposals of a great practical significance that should be considered by the public health organizers when elaborating plans for the urological service reformation. **Key words:** urological assistance, early diagnosis, concept for Minsk urological service development.



В. С. УЛАЩИК

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И АППАРАТЫ АЭРОЗОЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Институт физиологии НАН Беларуси, Белорусская медицинская академия последипломного образования

Аэрозольная терапия (аэрозольтерапия) — применение лекарственных веществ в виде аэрозолей с лечебно-профилактическими целями. Основным способом применения аэрозолей в медицине — ингаляционный, то есть путем вдыхания [2—6, 11, 13]. Эту разновидность лечения аэрозолями можно назвать аэрозольной ингаляционной терапией. В последние годы она получила новый импульс развития и более широкое распространение, что и побудило подготовить к публикации настоящую статью.

Общие сведения об аэрозолях и аэрозольтерапии

Аэрозоль — это дисперсная система, состоящая из газообразной дисперсионной среды и твердой или жидкой дисперсной фазы. Лекарственные аэрозоли чаще всего представляют собой распыленные в воздухе растворы лекарств. Распыление лекарственного вещества увеличивает общий объем лекарственной взвеси, поверхность ее контакта со слизистой оболочкой воздухоносных путей, что существенно сказывается на массопереносе лекарства [1, 7, 9, 10]. При попадании аэрозолей в дыхательные пути происходит их активный транспорт ресничками мерцательного эпителия и абсорбция на мембранах клеток слизистой оболочки и подслизистого слоя. Часть лекарства может проникать в цитоплазму реснитчатых клеток путем эндоцитоза, а в кровеносные пути — путем абсорбции и трахеобронхиального клиренса [5, 8].

При аэрозольтерапии важное значение имеет максимальный захват ингалированных частиц в респираторном тракте и минимизация удаления их во внешнюю среду при выдохе. Основными механизмами отложения (оседания) аэрозолей в дыхательных путях являются:

- инерционная импакция;
- гравитационное осаждение (седиментация);
- броуновская диффузия (рассеивание);
- электрическое притяжение;
- интерцепция (преграждение) [8].

При отложении (депозиции) в респираторном тракте для большинства аэрозолей наиболее значимыми процессами являются инерционная импакция, седиментация и диффузия. Депозиция минимальна для аэрозолей, частицы которых имеют диаметр 0,4—0,5 мкм и ниже: 70—80% таких частиц выносятся обратно с выдыхаемым воздухом.

В аэрозольтерапии используют как влажные, так и сухие аэрозоли. По сравнению с жидким аэрозолем, частицы которого содержат до 97% воды, частицы су-

хого аэрозоля включают в себя от 50 до 100% лекарственного вещества. Следовательно сухие аэрозоли являются более эффективным «транспортным средством». Кроме того, сухие аэрозоли способствуют доставке нерастворимых, малорастворимых и нестабильных в растворах лекарственных веществ. Частицы сухого аэрозоля чаще приобретают отрицательный заряд, легче осаждаются на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей и сильнее стимулируют работу ресничек респираторного эпителия. В аэрозольтерапии сухие аэрозоли стали использовать позже, но именно их рассматривают как более перспективные [8].

На депозицию аэрозолей влияют морфометрические особенности дыхательных путей, пути (через нос, рот или эндотрахеальную трубку) поступления их в респираторный тракт, а также характер патологии органов дыхания. Объем вентиляции и задержка дыхания являются наиболее значимыми факторами влияния на различные механизмы депозиции аэрозоля. Быстрое и неглубокое дыхание способствует оседанию аэрозоля в дыхательных путях и, наоборот, медленное и глубокое — в альвеолах. Когда увеличивается скорость потока, как, например, при физической нагрузке, во время приступа астмы, возрастает инерционная депозиция. Медленное свободное дыхание способствует процессам седиментации и диффузии и накоплению частиц в области альвеол [5, 8].

Одной из главных характеристик аэрозолей считается величина (размеры) частиц или их дисперсность. По степени дисперсности выделяют 5 групп аэрозолей: 1) высокодисперсные (0,5—5,0 мкм); 2) среднедисперсные (5—25 мкм); 3) низкодисперсные (25—100 мкм); 4) мелкокапельные (100—250 мкм); 5) крупнокапельные (250—400 мкм).

Аэрозоли низкой дисперсности (более 20 мкм) отличаются неустойчивостью. Оседая на поверхности, аэрозольные капельки соединяются между собой и в конечном счете возвращаются к исходному состоянию обычного раствора.

Аэрозоли высокой дисперсности (1—10 мкм) являются более стабильными, дольше находятся во взвешенном состоянии, медленнее оседают, глубже проникают в дыхательные пути. Из-за медленного осаждения определенная часть их удаляется из организма во время выдоха.

Аэрозольные частицы величиной 0,5—1 мкм практически не оседают на слизистой оболочке дыхательных путей, так как основная часть их свободно выдыхается.

Высокодисперсные частицы величиной 2—4 мкм свободно вдыхаются, глубоко проникают и оседают в основном на стенках альвеол и бронхиол.

Среднедисперсные частицы величиной 5—20 мкм оседают главным образом в бронхах I—II порядка, крупных бронхах и трахее. Аэрозольные частицы размером более 100 мкм практически полностью оседают в носу и в полости рта [1, 5].

Изложенное достаточно наглядно иллюстрирует приводимая схема (рис. 1).

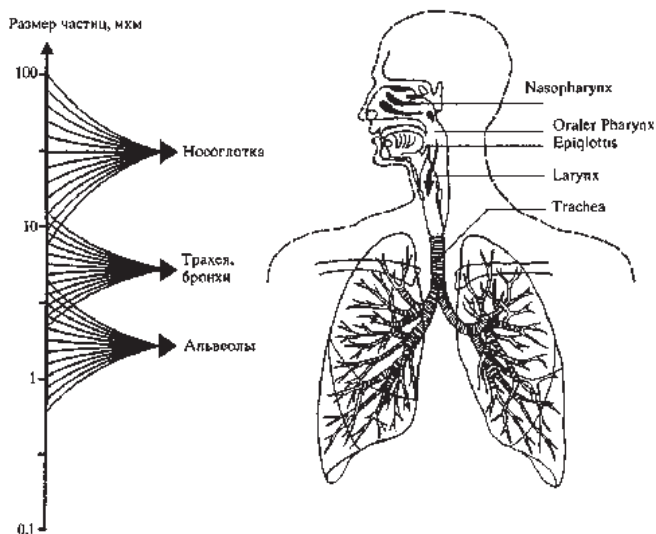


Рис. 1. Проникновение аэрозолей в различные отделы дыхательной системы в зависимости от размеров ингалируемых частиц

При выборе аэрозолей и генерирующих их аппаратов необходимо придерживаться следующего положения. Все аэрозоли, предназначенные для бронхолегочной системы, должны как можно меньше осаждаться во внегрудном отделе. Аэрозоли же, предназначенные для верхних дыхательных путей, не должны продвигаться в легкие. Аэрозоль должен доставляться в целевые регионы воздухоносных путей и легких. В соответствии с этим приняты следующие условные размеры частиц для аэрозольтерапии различных отделов респираторной системы: 5—30 мкм — верхние дыхательные пути; 2—5 мкм — нижние дыхательные пути; 0,5—2 мкм — альвеолы [8].

Важнейшими задачами ингаляционной аэрозольтерапии являются улучшение дренажной функции дыха-

тельных путей и бронхиального дерева, уменьшение активности воспалительного процесса, уменьшение бронхоспазма, воздействие на местные иммунные реакции, стимуляция регенерации слизистой оболочки, улучшение микроциркуляции, протекция слизистой оболочки от действия поллютантов.

Основными способами получения аэрозолей являются диспергационный и конденсационный. Диспергационный способ реализуется: а) в дозированных аэрозольных ингаляторах — с помощью сжатого газа, образующегося при испарении пропеллента; б) в дозированных порошковых ингаляторах — с помощью механической подачи предварительно подготовленного тонкодисперсного порошка препарата в поток вдыхаемого воздуха; в) в компрессорных (струйных) небулайзерах — с помощью сжатого газа, создающегося с помощью компрессора; г) в ультразвуковых небулайзерах — с помощью пьезоэлектрических преобразователей ультразвука; д) в галоингаляторах и галогенераторах — с помощью механического перемалывания специальной мельницей. Конденсационный способ реализуется реже, главным образом в паровлажных и тепловоздушных ингаляторах — с помощью испарения жидкости при кипении или нагреве.

Существуют и другие способы генерации аэрозолей: магнитострикционный эффект, диспергация с помощью вращения диска (дисковое дробление), псевдосжижение сухих пудрообразных порошков («кипящий слой») и др. В ингаляторах, используемых для медицинской практики, эти способы имеют весьма ограниченное применение.

Для создания и подачи лекарственных средств используют ингаляционные системы, каждая из которых может быть представлена различными устройствами. Перечень основных систем приведен в табл. 1 [8].

Таблица 1

Основные системы получения и доставки лечебных аэрозолей

Виды аэрозольных систем	Устройства	Создаваемые аэрозоли
Дозированные аэрозольные ингаляторы	Без спейсера	Капельно-жидкие аэрозоли растворов, суспензий, лекарственных препаратов
	Со спейсером	
	Активируемые вдохом	
	С дозирующим электронным устройством	
Дозированные порошковые ингаляторы	Однодозовые капсульные (спинхалер, дискхалер, ротахалер)	Сухие аэрозоли порошков лекарственных препаратов
	Мультidosовые резервуарные (турбохалер, циклохалер, изихалер)	
	Капсульные мультidosовые (дискус, мультидиск)	
Небулайзеры	Компрессорные (струйные)	Капельно-жидкие аэрозоли водных растворов, суспензий, эмульсий медикаментов, солей, минеральных вод; эмульсий, экстрактов и масел растений
	Ультразвуковые	Капельно-жидкие аэрозоли водных растворов медикаментов, солей, минеральных вод
	МЭШ-технология	Капельно-жидкие аэрозоли водных растворов, суспензий, эмульсий медикаментов
Тепловлажные, тепловоздушные ингаляторы	Паровые	Капельно-жидкие аэрозоли воды, эмульсий, экстрактов, масел растений, солей, минеральных вод
	Электрические	
Генераторы сухих природных солей (галогенераторы)	Настольные	Сухие ингаляции природной каменной соли (галоингаляции)
	Групповые	Аэродисперсная среда аэрозоля природной каменной соли в помещении (галотерапия)

Краткая характеристика основных аэрозольных систем

В настоящее время имеются различные виды ингаляционных устройств и аппаратуры, позволяющие создавать направленный поток дозированного вещества, диспергированного на частицы определенных размеров. К числу наиболее распространенных аэрозольных систем относятся дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы, небулайзеры, галогенераторы и др.

Дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) — одна из наиболее распространенных систем генерации и доставки лекарственных аэрозолей. В них под давлением находится препарат в виде суспензии, сурфактант и пропеллент. Респирательной фракции (размер менее 5 мкм) соответствует 30—50% от общего числа всех частиц аэрозоля.

С помощью ДАИ можно распылять большинство противоастматических препаратов, они имеют небольшие размеры, удобны и просты в употреблении, их использование экономически эффективно, что является важным достоинством рассматриваемых устройств. Из недостатков ДАИ следует отметить следующие. Частицы аэрозоля при распылении имеют большую скорость, способствующую осаждению значительной части его в верхних дыхательных путях. Этим самым снижается доза осаждения в легких и повышается вероятность побочных эффектов в глотке и гортани. Существенным недостатком ДАИ до последнего времени было использование в них в качестве пропеллента фреонов, отрицательно влияющих на озоновый слой атмосферы. Сегодня на смену фреонам приходят другие пропелленты, в частности гидрофторалканы.

При проведении процедур с помощью ДАИ важно согласование вдоха со стартом ингаляции. К сожалению, правильную технику ингаляции могут воспроизвести только 20—40% пациентов [8]. Бесконтрольное использование ДАИ может приводить к передозировке лекарственного средства и развитию побочного действия.

ДАИ часто используют совместно со спейсерами, которые представляют собой пустотелые емкости, изготовленные из различных материалов (обычно из пластмассы) и имеющие форму раструба различного размера (рис. 2). Присоединение спейсера к ДАИ снижает долю осаждения аэрозоля в верхних дыхательных путях, способствует увеличению прохождения его в легкие. Спейсер также снимает проблему синхронизации вдоха со стартом ингаляции.

Для преодоления проблемы согласования вдоха и активации ингалятора сегодня созданы ДАИ, активируемые

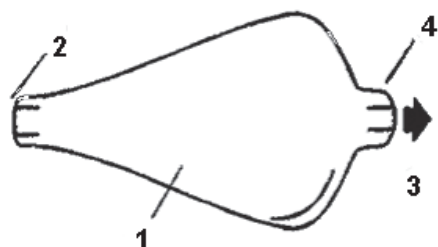


Рис. 2. Спейсер: 1 — полый корпус спейсера; 2 — узел присоединения ингалятора; 3 — выход аэрозоля; 4 — мундштук

руемые вдохом (например, аутохалер и ингалятор «Легкое дыхание»). Легочная депозиция лекарственных препаратов при их применении достигает значений в 2 раза больших по сравнению с обычными ДАИ.

Порошковые ингаляторы (ПИ) — дозированные распылители сухого порошка. В этих устройствах лекарственный препарат находится в агрегированной с носителем форме. В качестве носителя чаще всего используют лактозу. В процессе вдыхания аэрозоля происходит деагрегация частиц и образование респирательной фракции. Ингаляция лекарственного вещества управляется усилием вдоха самого пациента. Доля аэрозоля, поступающего в легкие при использовании ПИ, сопоставима с таковой, получаемой с помощью ДАИ.

Небулайзеры (лат. *nebula* — туман, облачко) — устройства для преобразования жидких лекарственных средств в мелкодисперсные аэрозоли под действием сжатого воздуха (компрессорные) или ультразвука (ультразвуковые). Их применение наиболее распространено в острых случаях и неотложной респираторной медицине.

Компрессорные (струйные, пневматические) небулайзеры состоят из распылителя (собственно небулайзера) и компрессора. Принцип работы такого небулайзера состоит в том, что воздух или кислород под высоким давлением входит в камеру небулайзера через узкое сопло. На выходе из этого отверстия давление падает, скорость газа увеличивается и в результате падения давления жидкость всасывается, образуется конусообразный поток полидисперсного аэрозоля. Затем частицы «первичного» аэрозоля сталкиваются с помещенной на их пути «заслонкой» (шарик, пластина), в результате чего образуется «вторичный» аэрозоль с частицами размером 0,5—10 мкм, который далее ингалируется, а большая часть частиц первичного аэрозоля осаждается на внутренних стенках небулайзера и вновь вовлекается в процесс генерации аэрозоля.

Объем жидкости для распыления в компрессорных небулайзерах составляет 2—5 мл. Следует иметь в виду, что этот объем полностью не используется, так как часть раствора (0,5—1,0 мл) остается в так называемом мертвом пространстве устройства. Остаточный объем не зависит от объема наполнения, но может зависеть от типа небулайзера.

Производительность небулайзеров существенно варьирует в зависимости от мощности компрессора, объема камеры и потерь при выдохе. Оптимальная скорость подачи газа равна 6—8 л/мин. Повышение скорости потока сопровождается уменьшением размера частиц аэрозоля, а также повышением выхода аэрозоля и снижением времени ингаляции. Оптимальное время распыления составляет 5—10 мин. Количество респирательной фракции аэрозоля на выходе небулайзера обычно равно 50% и более. Доля распыляемого лекарства, которое поступает в легкие, зависит от типа небулайзера и может составлять от 10 до 30%.

Современные компрессорные небулайзеры делят на три основных типа: конвекционные с постоянным выходом аэрозоля; активируемые вдохом (небулайзеры Вентури); синхронизированные с дыханием (дозиметрические небулайзеры).

Конвекционные небулайзеры — обычные небулайзеры непрерывного действия, производящие аэрозоль с постоянной скоростью. Аэрозоль поступает в дыхательные пути только во время вдоха, а во время выдоха происходит потеря значительной его части во внешнюю среду. Легочная депозиция при использовании этих небулайзеров составляет около 10%. В такой небулайзер может встраиваться прерыватель, который позволяет прекращать ингаляцию во время выдоха, благодаря чему значительно уменьшается потеря препарата.

Небулайзеры Вентури отличаются тем, что при генерации аэрозоля на протяжении всего дыхательного цикла его высвобождение усиливается во время вдоха, что сопровождается повышением количества вдыхаемого препарата и снижением его потери. Небулайзеры Вентури не требуют мощного компрессора: достаточен поток 4—6 л/мин.

Дозиметрические небулайзеры генерируют аэрозоль только во время вдоха, что достигается при помощи электронных датчиков потока или давления. Эти ингаляторы обеспечивают минимальную потерю лекарственного аэрозоля при проведении процедур, поэтому их наиболее целесообразно использовать для ингаляций дорогостоящих лекарств. Недостатками дозиметрических небулайзеров является более длительное время проведения ингаляций и высокая стоимость.

В современных дозиметрических небулайзерах имеются адаптивные устройства, которые автоматически анализируют инспираторное время и инспираторный поток. Ингаляция продолжается до достижения выхода точно установленной дозы лекарственного вещества. Достоинствами таких устройств является быстрая ингаляция дозы препарата, высокая респираторная фракция (до 80%) и очень высокая депозиция аэрозоля в дыхательных путях (до 60%).

Наиболее известными на рынке стран СНГ представителями, производящими компрессорные небулайзеры, являются фирмы «Рагу» (Германия), «Flaem Nuova» (Италия), «Omron» (Япония), «Интер-Этон» (Россия), «Profile» (Великобритания) и др.

В *ультразвуковых небулайзерах* для генерации аэрозоля используется энергия высокочастотной вибрации пьезокристалла (энергия ультразвука). Размер частиц аэрозоля обратно пропорционален частоте ультразвукового сигнала. Ультразвуковые небулайзеры с частотой 2—3 МГц генерируют частицы аэрозоля, сравнимые по размерам с компрессорными небулайзерами. Модели с частотой менее 1 МГц генерируют частицы за пределами респираторной фракции.

Основными недостатками ультразвуковых небулайзеров считаются: неэффективность генерации аэрозолей из суспензий и вязких растворов; большой остаточный объем и связанный с этим большой расход препарата; возможность разрушения во время небулизации некоторых лекарственных веществ (например, трипсина).

В странах СНГ наиболее распространены ультразвуковые небулайзеры фирм «Kendall» (Великобритания), «Omron» (Япония), «De Vilbiss» (Германия), «Альбедро», «Туман», «Муссон» (Россия) и др.

Небулайзеры позволяют применять почти любые лекарства в различных дозах. Наряду с этим для небулайзерной терапии используют специально предназначенные для небулизации оригинальные препараты, обладающие бронхоспазмолитическим, противовоспалительным, муколитическим и другим действием (табл. 2).

МЭШ-небулайзеры — сравнительно новый тип небулайзеров, использующих МЭШ-технология. В МЭШ-небулайзерах применяются высокочастотные колебания пьезокристалла, как и в ультразвуковых ингаляторах, но образование аэрозоля происходит не за счет передачи вибрации кристалла непосредственно на поверхность раствора, а путем индуктирования пассивной вибрации на сетчатую пластинку с множеством конических отверстий (mesh plate). Такая технология позволяет избежать нагрева и разрушения лекарственного препарата.

К достоинствам этих устройств следует отнести портативность, бесшумность работы, возможность автономной работы, универсальность применения, малый оста-

Т а б л и ц а 2

Специальные препараты для небулайзерной терапии [8]

Препарат	Однократная доза	Коммерческое название
<i>Бета-2-агонисты (действие через 5—10 мин)</i>		
Фенотерол	0,5—1,0 мг	Беротек, флаконы по 20 мл
Сальбутамол	2,5 мг	Вентолин небулы по 2,5 мл, сальгим по 1 мл, стеринеб саламол по 2,5 мл
<i>Холинолитики (действие через 20—40 мин)</i>		
Ипратропия бромид	250—500 мкг	Атровент
Ипратропия бромид+фенотерол	1—2 мл	Беродуал
<i>Противовоспалительные (предупреждающее действие)</i>		
Будесонид	0,5—4,0 мг	Пульмикорт 2 мл
Кромоглициевая кислота	20 мг	Кромогексал по 2 мл
<i>Муколитические (действие через 30 мин)</i>		
Амброксол гидрохлорид	2,0—3,0 мл	Амброгексал, флаконы по 50 мл Амбrolан, флаконы по 40 мл Амбробене, флаконы по 40 и 100 мл Лазолван, флаконы по 100 мл
N-ацетилцистеин	3,0 мл 5% р-ра	Флуимуцил по 3 мл
Альфа-ДНКаз	2,5 мг	Пульмозим 2,5 мл
Тиамфеникол глицинат ацетилцистеинат	0,25 г	Флуимуцил антибиотик ИТ, лиофилизированное сухое вещество во флаконах

точный объем препарата, короткое время небулизации. Недостатки этого типа небулайзеров: малая устойчивость к дезинфекции и дороговизна аппаратов [8, 12].

Известны следующие типы МЭШ-небулайзеров: «Micro air NEU22V» (США), «Aeroneb Go и Aeroneb Pro» (США), «e Flow rapid» (Германия).

Методика выполнения и дозирование процедур

При проведении ингаляционной терапии рекомендуется соблюдать следующие правила [1, 7, 8].

1. Ингаляционную терапию можно проводить как в медицинских учреждениях различного назначения и профиля, так и в домашних условиях. В медицинских учреждениях целесообразно оборудовать ингаляторий с приточно-вытяжной вентиляцией, обеспечивающей 4-кратный воздухообмен.

2. Перед проведением ингаляционных процедур следует принять меры к улучшению проводимости дыхательных путей.

3. Процедура осуществляется не ранее чем через 1—1,5 ч после приема пищи или физической нагрузки. До и после процедуры не разрешается курение. Перед процедурой пациент не должен принимать отхаркивающих средств, полоскать глотку растворами антисептических средств. Одежда во время ингаляций не должна сдавливать шею и затруднять дыхание.

4. Ингаляции следует принимать в спокойном состоянии, не отвлекаясь во время процедуры разговорами и чтением. Во время ингаляции больной должен находиться в положении сидя и держать небулайзер или другой ингалятор вертикально.

5. В течение всей процедуры пациент должен выполнять максимально глубокие медленные вдохи, не вызывающие явления гипервентиляции, с задержкой дыхания на высоте вдоха на 1—2 с и спокойные выдохи через рот или нос (если этого требует конструкция прибора или существует потребность попадания остаточного аэрозоля в нос). Маневр дыхания при ингаляции не должен вызывать у пациента усталости и дискомфорта.

6. Использовать в качестве растворителя стерильный физиологический раствор, для заправки ингаляционного раствора — стерильные иглы и шприцы.

7. Продолжать ингаляцию до тех пор, пока в камере небулайзера остается жидкость (обычно около 5—10 мин), в конце ингаляции — слегка поколачивать небулайзер для более полного использования лекарственного препарата. При применении других типов ингаляторов процедура продолжается до использования заданной дозы препарата или согласно указанной продолжительности ингаляции.

8. После ингаляции антибиотиков и кортикостероидных препаратов тщательно полоскать рот.

9. После ингаляции промыть небулайзер чистой, лучше стерильной водой, высушить, используя салфетки и струю газа (фен). Частое промывание ингалятора препятствует кристаллизации препаратов и бактериальному загрязнению.

10. Пациент после ингаляций должен отдохнуть 10—15 мин.

Дозирование процедур (длительность, повторяемость в течение суток и продолжительность курса) за-

висит от целей лечения, характера патологического процесса, применяемых методик и технических средств. Применение дозированного ингалятора (ДИ) с лекарственным средством требует 1—2 дыхательных маневров и однократной или повторяющейся процедуры в течение дня. Использование небулайзеров обычно требует 1—2 процедур в день длительностью 5—10 мин. Курс лечения может быть различным: от нескольких (5—10) процедур до весьма длительного применения (например, при муковисцидозе).

Показания и противопоказания к ингаляционной аэрозольтерапии

Главным показанием для ингаляционной аэрозольтерапии является необходимость местного лечебного воздействия на дыхательные пути. Следовательно, при любой патологии органов дыхания может проводиться этот вид лечения.

Основными задачами ингаляционной аэрозольтерапии, как уже отмечалось, считаются:

- улучшение дренажной функции дыхательных путей;
- санация верхних дыхательных путей и бронхиального дерева;
- улучшение газообмена в бронхолегочной системе;
- уменьшение отека слизистой оболочки;
- уменьшение активности воспалительного процесса;
- уменьшение бронхоспазма;
- воздействие на местные иммунные реакции;
- стимуляция регенерации слизистой оболочки;
- улучшение микроциркуляции;
- протекция слизистой оболочки от действия производственных аэрозолей и поллютантов.

Аэрозольтерапия прежде всего показана при острых, подострых и хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, бронхов и легких, профессиональных заболеваниях органов дыхания, бронхиальной астме, туберкулезе верхних дыхательных путей и легких, острых и хронических заболеваниях среднего уха и околоносовых пазух, гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях.

Противопоказания для ингаляционной аэрозольтерапии:

- легочное кровотечение и кровохарканье;
- рецидивирующий спонтанный пневмоторакс;
- выраженная, в том числе буллезная, эмфизема легких;
- сердечная недостаточность III степени, выраженная сердечная аритмия;
- индивидуальная непереносимость ингалируемого препарата.

Важно помнить, что эффективной ингаляции препятствуют: чрезмерное содержание бронхиальной слизи; выраженная обструкция; непродуктивный кашель; выраженная эмфизема; неравномерная вентиляция легких (негомогенность легочной ткани); отсутствие комплайенса пациента; неправильная техника ингаляций.

Галоаэрозольная терапия

Среди методов ингаляционной аэрозольтерапии особое место занимает галоаэрозольная терапия — применение с лечебно-профилактическими целями аэрозолей поваренной соли (натрия хлорида) [9, 10].

Основной действующий фактор галоаэрозольной терапии — сухой высокодисперсный аэрозоль натрия хлорида, 80% частиц которого имеют размеры до 5 мкм. Концентрация натрия хлорида в аэрозоле составляет 5—15 мг/м³. Для получения галоаэрозоля используют пищевую поваренную соль. Галоаэрозоль оказывает разнообразное влияние на организм, прежде всего на бронхолегочную систему. Основными лечебными эффектами галоаэрозольной терапии считаются следующие: бронхолитический, секретолитический, противовоспалительный, гипосенсибилизирующий и иммуносупрессивный [5, 7].

Основными видами галоаэрозольной терапии являются галоингаляционная терапия и галотерапия.

Галоингаляционную терапию проводят при помощи индивидуальных настольных галогенераторов «Галонерб» ГИСА-01. Аэродисперсная среда сухого солевого аэрозоля образуется в камере галоингалятора посредством измельчения поваренной соли и подается в дыхательные пути через трубку, соединенную с маской или загубником. Галоингаляционная терапия проводится при двух режимах производительности галоаэрозоля: 0,4—0,6 мг/мин (1 режим) и 0,8—1,2 мг/мин (2 режим).

Галотерапию проводят в специально приспособленных помещениях, называемых галокамерами. В лечебном помещении галокамеры, рассчитанной на лечение 4—10 пациентов, создается аэродисперсная среда, насыщенная сухим аэрозодем натрия хлорида. Она формируется при помощи галогенераторов АСА-01.3, АСГ-01 с обратной связью, обеспечивающих дозирование и контроль солевого аэрозоля в воздухе помещения. Галогенераторы обеспечивают воздействие в 4 режимах, отличающихся концентрацией аэрозоля в лечебном помещении: 1-й режим — 0,5—1,0 мг/м³; 2-й режим — 1,0—3,0 мг/м³; 3-й режим — 3,0—5,0 мг/м³ и 4-й режим — 7,0—10,0 мг/м³. Продолжительность ежедневно проводимых процедур составляет 15—30 мин, курс лечения включает от 12 до 20—25 процедур.

Основные показания для галоаэрозольной терапии: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, трахеобронхит, пневмония в фазе реконвалесценции, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз.

Противопоказания: острые воспалительные заболевания бронхолегочной системы, грипп, ОРВИ с высокой температурой и интоксикацией, тяжелая бронхиаль-

ная астма с частыми приступами, кровохарканье и склонность к нему, эмфизема и диффузный пневмосклероз с хронической легочной недостаточностью III степени, перенесенные абсцесс легкого или туберкулез легких с остаточными изменениями, недостаточность кровообращения II Б—III стадии, острая и хроническая почечная недостаточность, наличие или подозрение на новообразование.

В заключение упомянем о таких менее распространенных, но заслуживающих внимания методах ингаляционной терапии, как:

— фитоингаляционная терапия — метод лечения болезней органов дыхания путем ингалирования лечебных растительных препаратов в виде аэрозолей;

— ингаляционная терапия минеральными средствами, в качестве которых применяют минеральные воды с минерализацией 1—10 г/дм³, препараты пелоидов в виде 0,1% раствора;

— увлажняющая ингаляционная терапия, основанная на ингалировании аэрозолей воды, а также различных солевых, слабощелочных растворов и др. [2, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголюбов В. М., Червинская А. В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.—2003.— № 6.— С. 41—47.
2. Зарипова Т. Н., Смирнова И. Н., Антипова И. И. Немедикаментозная аэрозольтерапия в пульмонологии.— Томск, 2002.
3. Лавренова Г. В., Шапаренко Б. А. Аэрозольные лекарственные вещества в оториноларингологии.— Киев, 1987.
4. Пилипчук Н. С., Процюк Р. Г. Аэрозольтерапия при заболеваниях органов дыхания.— Киев, 1988.
5. Пономаренко Г. Н., Червинская А. В., Коновалов С. И. Ингаляционная терапия.— СПб., 1998.
6. Середа В. П., Пономаренко Г. Н., Свистов А. С. Ингаляционная терапия хронических обструктивных болезней легких.— СПб., 2004.
7. Улащик В. С., Лукомский И. В. Общая физиотерапия: Учебник.— Минск, 2008.
8. Червинская А. В. // Физиотерапевт.— 2009.— № 2.— С. 38—54.
9. Червинская А. В. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.— 2003.— № 6.— С. 8—15.
10. Червинская А. В. // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физкультуры.— 2000.— № 1.— С. 21—24.
11. Шмерельсон М. Б., Сидоров А. И., Бричкин Ю. Д. Аэрозольтерапия: Применение и рецептура.— Н. Новгород, 2002.
12. Vacellio L. // Breath.— 2006.— Vol. 2, № 3.— P. 253—260.
13. Voshaar T. Therapie mit Aerosolen.— Bremen, 2005.

Поступила 09.07.09.

Т. Г. РАЕВНЕВА

ЛЕГОЧНЫЕ СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Белорусский государственный медицинский университет

В обзоре литературы представлены данные о патофизиологии и клинических проявлениях гепатопульмонарного синдрома и портолегочной гипертензии. Приведены диагностические критерии и дифференциально-диагностические признаки этих состояний, известные схемы медикаментозной терапии портолегочной гипертензии и тактика ведения пациентов с данным осложнением. Представлены также данные о немедикаментозных методах лечения гепатопульмонарного синдрома. В заключении отражены необходимые диагностические шаги для констатации легочных сосудистых осложнений цирроза печени на ранних этапах.

рома и портолегочной гипертензии. Приведены диагностические критерии и дифференциально-диагностические признаки этих состояний, известные схемы медикаментозной терапии портолегочной гипертензии и тактика ведения пациентов с данным осложнением. Представлены также данные о немедикаментозных методах лечения гепатопульмонарного синдрома. В заключении отражены необходимые диагностические шаги для констатации легочных сосудистых осложнений цирроза печени на ранних этапах.

Ключевые слова: цирроз печени, синдром портальной гипертензии, гепатопульмонарный синдром, портолегочная гипертензия.

Поражения легких, связанные с заболеваниями печени, нередки. Некоторые патологии, такие как дефицит α_1 -антитрипсина, муковисцидоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, саркоидоз и другие, вызывают сочетанное поражение печени и легких в рамках одного заболевания. Другие состояния являются следствием портальной гипертензии. Это базальные ателектазы, печеночный гидроторакс, портопультмональные и портоплевральные анастомозы, гепатопультмонарный синдром (ГПС) и портолегочная гипертензия. ГПС и портолегочная гипертензия вызывают особый интерес. Эти осложнения имеют различную распространенность, патогенез, клинику, исходы [1—3].

Гематопультмонарный синдром

ГПС определяют триадой признаков: острое или хроническое заболевание печени, артериальная гипоксемия и внутрилегочная вазодилатация [4—7].

На связь между заболеваниями печени и нарушениями функции легких обратили внимание более 100 лет назад. Так, в 1884 г. М. Fluckiger первым описал женщину с циррозом печени (ЦП), диффузным цианозом и пальцами в виде барабанных палочек. Такая цирротическая гипоксемия была диагностирована в 1935 г. А. М. Snell у трех пациентов. Термин «гематопультмонарный синдром» был предложен Т. Kennedy и R. Knudson в 1977 г., когда впервые возникло представление о внутрилегочной вазодилатации как о причине нарушения газообмена у больных ЦП [8].

Распространенность ГПС. ГПС выявляют у 4—19% больных ЦП с синдромом портальной гипертензии (СПГ) [9]. По другим данным, распространенность ГПС составляет от 4 до 29% среди пациентов с ЦП [10]. У детей с ЦП и тяжелой портальной гипертензией распространенность ГПС составляет 27% [11].

Основной причиной развития ГПС является ЦП. В то же время все проявления ГПС могут присутствовать при СПГ внепеченочного происхождения: тромбозы в системе воротной вены, паразитарные инвазии и др. [12]. Описаны спорадические случаи ГПС при хроническом гепатите и фульминантной печеночно-клеточной недостаточности, а также при нефульминантном остром вирусном гепатите [13].

У преобладающего большинства больных с ГПС имеется хроническое поражение печени на стадии цирроза, причем степень СПГ является доминирующим фактором развития нарушения газообмена в легких. Доказательством этого служит возможность формирования ГПС при подпеченочной форме СПГ [14—16]. Известны также случаи рецидива ГПС после трансплантации печени при развитии цирроза донорского органа и формировании СПГ.

При заболеваниях печени различной этиологии на стадии цирроза с портальной гипертензией возможно развитие сопутствующих патологий: хронического бронхита, бронхиальной астмы, пневмонии и др. [17]. Однако при ГПС в клинической картине могут преобладать признаки этого осложнения. Развитие ГПС приводит к резкому снижению качества жизни больных при относительно сохранной синтетической функции печени (классы А и В по градации печеночной недостаточности по Child-Pugh) и ухудшению прогноза для орто-

топической трансплантации печени (ОТП) [18, 19]. Так, М. J. Krowka и соавт. указывают на повышение общей смертности за счет нереспираторных причин до 40% в течение 2,5 года наблюдения [20, 21].

Патофизиология ГПС. Главным патофизиологическим механизмом артериальной гипоксемии при ГПС является нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения [22, 23]. Прекапиллярно-капиллярная дилатация легочного русла относится к функциональной составляющей шунтов. В норме диаметр легочного капилляра составляет от 8 до 15 мкм. В условиях ГПС диаметр легочного капилляра значительно превышает 15 мкм и может достигать 500 мкм [24—26]. Параллельно формируются и истинные (анатомические) шунты. Шунтирование крови по дополнительным сосудам более выражено в вертикальном направлении. В этом случае парциальное давление кислорода может снижаться до 40 мм рт. ст. Процесс диффузии газов в легких при ЦП также ограничивается гипердинамическим типом кровообращения с повышением сердечного выброса и сокращением времени прохождения крови по легочному сосудистому руслу [27]. Гипоксемию при ГПС может усугублять «физиологическое» шунтирование крови в неаэрируемых базальных участках легких при асците.

Итак, патогенетическую основу ГПС составляет внутрилегочная вазодилатация. В основе ее формирования лежит дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами с преобладанием последних. Причины этого дисбаланса окончательно не определены: обсуждается возможность как повышенного синтеза вазодилаторов поврежденной печенью и портальными сосудами, так и недостаточная их инактивация в результате снижения печеночной функции. Некоторые авторы указывают на эндотоксемию как основной механизм формирования такого дисбаланса. Не исключается роль портосистемного шунтирования, способствующего проникновению избытка вазодилаторов в системный кровоток, а также продукции ингибиторов вазоконстрикторов [28, 29].

Основным вазодилатором — «медиатором» ГПС — является оксид азота (NO) [30]. В развитии внутрилегочной вазодилатации принимают участие также и другие вещества: глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P, пептид, связанный с геном кальцитонина, простагландины, простаглицлин, прогестерон, фактор активации тромбоцитов 2, 5.

Как уже было отмечено, выраженный дефицит синтетической функции печени не является необходимым условием для развития внутрилегочной вазодилатации. К тому же, хотя у большинства больных с ГПС имеются и СПГ и гипердинамический тип кровообращения, сведения о том, что ГПС возникает после портальной декомпрессии или в отсутствие портальной гипертензии, предполагают наличие других факторов, приводящих к внутрилегочной вазодилатации [31, 32].

Клиника ГПС. Клинические проявления ГПС представлены одышкой, платипноэ (увеличение частоты дыхания в ортостазе), ортодексией (снижение парциального давления кислорода в вертикальном положении более чем на 3—10 мм рт. ст.). У ряда больных наблюдается симптом барабанных палочек и часовых

стекло. Общим для всех пациентов является диффузный легочный цианоз [33].

Диагностика ГПС основана на выявлении артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации у больных с типичной клинической картиной (одышка, платипноэ, симптомы барабанных палочек и часовых стекол, легочный цианоз) на фоне заболевания печени, сопровождающегося СПГ. В качестве неинвазивного скринингового теста по выявлению гипоксемии выступает пульсоксиметрия, измеряющая SaO_2 . Данный метод значительно переоценивает артериальную сатурацию оксигемоглобина. Для подтверждения артериальной гипоксемии проводят анализ газового состава артериальной крови. Ингаляция 100%-ного кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (PaO_2 резко увеличивается до ≥ 600 мм рт. ст.) от анатомического (прирост $\text{PaO}_2 \leq 150-300$ мм рт. ст.). Это важно и в практическом отношении, поскольку при значительном анатомическом шунтировании методом выбора лечения таких больных является эмболотерапия, а не ОТП.

В настоящее время методом выбора для выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансоракальная контрастная эхокардиография. В качестве контрастного препарата используют взболтанный изотонический раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы или коммерческие контрастные препараты (левовист®, эховист®), которые вводят внутривенно (10 мл) тремя быстрыми последовательными нажатиями на поршень шприца [34]. После этого микропузырьки контрастного вещества визуализируются при эхокардиографии в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков (>15 мкм) превышает диаметр капилляров (8—15 мкм), они «захватываются» легочной капиллярной сетью и не достигают левых отделов сердца. В случае внутрилегочной вазодилатации, артериовенозного шунтирования или наличия внутрисердечных шунтов микропузырьки попадают в левые отделы сердца. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки и др.). Появление микропузырьков на 4—7-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках ГПС. Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная эхокардиография: микропузырьки становятся видны уже в легочных венах. С учетом частого варикозного расширения вен пищевода у больных ЦП с ГПС этот метод имеет ограничения. Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100%) метод диагностики ГПС — радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [35]. Частицы альбумина, меченные $^{99\text{m}}\text{Tc}$, достигают размера от 10 до 90 мкм (в среднем 20—50 мкм), поэтому после внутривенной инъекции в норме «захватываются» легкими на 95%. При внутрилегочной вазодилатации до 60% меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования.

Пулмоноангиография — инвазивный и малочувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации, применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100%-ного кислорода (прирост $\text{PaO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации [36].

Легочную вазодилатацию позволяет обнаружить компьютерная томография высокого разрешения, однако с этой целью на практике ее используют редко. Этот метод в большей степени важен для исключения других форм поражения легких, развивающихся у больных ЦП различной этиологии.

Лечение ГПС. До недавнего времени считалось, что эффективных медикаментозных методов терапии ГПС не существует [37—39]. Известно, что метиленовый синий — ингибитор оксидсинтетазы и гуанилатциклазы — приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных после внутривенного введения. Этот эффект непродолжительный. В настоящее время указанный препарат используют в послеоперационный период при транзиторной гипоксемии [40—43]. Предлагается применять антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — пароксетин, а также индометацин, октреотид, которые являются мощными ингибиторами синтеза оксида азота, но широкомасштабных клинических исследований по определению их эффективности нет.

В последнее время появились сообщения об экспериментальных работах, связанных с применением пентоксифиллина для лечения ГПС [44—46]. Ожидаются результаты многоцентрового исследования по лечению ГПС норфлоксацином.

Гораздо более эффективны немедикаментозные методы лечения. У больных с выявленным анатомическим шунтированием успешно применяют селективную эмболотерапию, тем более что в результате выполнения трансплантации печени газообмен при анатомическом шунтировании часто не улучшается. Артериовенозные шунты облитерируют с помощью спиральных эмболов в ходе пулмонангиографии. Эмболотерапия уменьшает гипоксемию и при функциональном шунтировании, характеризующемся диффузно расширенными легочными сосудами, поэтому ее можно применять у больных с выраженной гипоксемией и одышкой в качестве паллиативной терапии или как этап перед планируемой ОТП. Результаты использования трансюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (ТВПШ) у больных с ГПС противоречивы. В целом при ГПС данный метод признан паллиативным. В ряде случаев ТВПШ может быть этапом подготовки к ОТП тяжелых больных с выраженной гипоксемией [47].

Наиболее успешным методом лечения, при котором происходит полное исчезновение симптомов ГПС или значительное улучшение газообмена у 80—85% пациентов, является трансплантация печени [48—51]. ГПС служит одним из показаний к ОТП независимо от степени тяжести печеночно-клеточной недостаточности. В среднем период нормализации PaO_2 после ТП составляет 12—15 мес. Однако послеоперационная годовая летальность больных с ГПС при ОТП выше, чем при нормальном уровне PaO_2 (16—38%). Факторами, спо-

способствующими обратному развитию ГПС после ОТП, являются молодой возраст, минимальная степень гипоксемии и хороший ответ на 100%-ный кислород ($\text{PaO}_2 > 200$ мм рт. ст.).

Пациентам с ГПС требуется длительная вентиляционная поддержка и более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии.

Поскольку единственным эффективным методом лечения ГПС сегодня является ОТП, ясно, что определять показания к операции необходимо уже на начальных этапах формирования данного синдрома у больных ЦП. В то же время развернутый ГПС повышает летальность в послеоперационный период после ОТП, что еще раз подчеркивает необходимость его ранней диагностики. В этом аспекте важна дифференциальная диагностика ГПС с другими осложнениями, поскольку методы их лечения различны.

Портолегочная гипертензия

ГПС требует проведения дифференциальной диагностики с портолегочной гипертензией (ПЛГ). Ее определяют как артериальную легочную гипертензию, ассоциированную с портальной гипертензией в сочетании с ЦП или без него [52]. Встречается при ЦП с частотой от 2 до 16%. Описан единичный случай трансформации ПЛГ в ГПС у пациента с ЦП в течение 2 лет наблюдения [53]. Присоединение легочной гипертензии значительно ухудшает прогноз и ограничивает возможности хирургического лечения [54, 55]. Факторами риска развития ПЛГ являются женский пол, аутоиммунные заболевания печени. В то же время при ЦП, ассоциированном с НСВ-инфекцией, риск развития ПЛГ невысокий [56, 57].

Патогенез ПЛГ является формой легочной артериальной гипертензии вследствие обструкции легочного сосудистого русла. Основными механизмами такой обструкции, так же как и при других видах легочной артериальной гипертензии, признано повреждение эндотелия, вазоконстрикция и прокоагуляция. Эти механизмы запускают процесс ремоделирования сосудов малого круга кровообращения, их облитерацию, что в конечном итоге и приводит к росту легочного сосудистого сопротивления [58].

Прогноз ЦП при наличии ПЛГ значительно ухудшается. Исход после ОТП, как считают большинство исследователей, неблагоприятный. С момента постановки диагноза выживаемость составляет от 0 до 84 мес, в среднем — 15 мес [59, 60].

Диагностическими критериями ПЛГ являются: повышение среднего давления в легочной артерии в состоянии покоя более 25 мм рт. ст., давление в легочных капиллярах менее 15 мм рт. ст., резистентность артериальных сосудов более 240 дин/см². Эхокардиография в данном случае является скрининговым исследованием [61].

Клинические проявления на ранней стадии могут отсутствовать или проявляться одышкой при физической нагрузке и повышением среднего давления в легочной артерии при физической нагрузке. В развернутой стадии клинические проявления представлены всеми признаками правожелудочковой недостаточности. Оценка тяжести правожелудочковой недостаточности осуществляется по 6-минутному тесту (NYHA).

Выделяют следующие степени тяжести ПЛГ: минимальная (ранняя) — среднее давление в легочной артерии (ЛА) 25—34 мм рт. ст., умеренная — 35—44 мм рт. ст., тяжелая (высокая) — более 45 мм рт. ст.

Лечение больных с ПЛГ представляет большие трудности. Таким пациентам показаны простаноиды и подготовка к ОТП.

Простациклин — мощный системный и легочный вазодилататор, ингибитор клеточной пролиферации и агрегации тромбоцитов. Период его полураспада 3—5 мин. Назначают в виде длительной внутривенной инфузии. Применение этого препарата может иметь серьезные, иногда фатальные, осложнения, такие как катетерассоциированная инфекция и сепсис, тромбозы, прогрессирующая спленомегалия, гастроинтестинальные кровотечения. В настоящее время доказана эффективность аналогов простациклина: эпопростенол (внутривенно до 12 мес), илопрост (внутривенно и ингаляционно), босентан (внутри), трепростинил (подкожно и внутривенно) [62].

Предлагаются различные схемы медикаментозного лечения: сочетание илопроста внутривенно и босентана внутри. Возможно также применение эпопростенола внутривенно и нитроглицерина внутривенно, а также эпопростенола и силденафила. Из общих мероприятий показано назначение мочегонных препаратов в виде сочетания фуросемида и спиронолактона.

ТВПШ не улучшает состояние и прогноз при ПЛГ. В ряде случаев возможным методом оперативного лечения является трансплантация комплекса «печень—легкие».

Тактика ведения пациентов с ПЛГ зависит от тяжести легочной гипертензии. При среднем давлении в ЛА до 25 мм рт. ст. и наличии показаний возможна ОТП. При среднем давлении в легочной артерии от 25 до 34 мм рт. ст. (ранняя легочная гипертензия) показана ОТП. Умеренная легочная гипертензия (35—45 мм рт. ст.) предполагает назначение вазодилататоров с планированием ОТП при уменьшении легочной гипертензии. При среднем давлении в ЛА 40—50 мм рт. ст. необходима катетеризация правых отделов сердца для подтверждения легочной гипертензии. Тяжелая легочная гипертензия (более 45 мм рт. ст.) требует назначения вазодилататоров и является противопоказанием для ОТП [63, 64].

Таким образом, сосудистые легочные осложнения ЦП, несмотря на относительную редкость, остаются одной из проблем современной гепатологии. На сегодняшний день такие осложнения представлены ГПС и ПЛГ. Эти состояния различны по патогенезу, тактике ведения и могут определять прогноз основного заболевания. При наличии клинических признаков ЦП в план обследования пациентов необходимо включать пульсоксиметрию, эхокардиоскопию и для подтверждения высокой легочной гипертензии катетеризацию правых отделов сердца. Хирургическое лечение ГПС с доказанной эффективностью предполагает селективную эмболизацию при пульмонангиографии анатомических шунтов и ОТП. При ранней портопупьмонарной гипертензии эффективна трансплантация печени. При средней и тяжелой портопупьмонарной гипертензии рекомендуется назначать простаноиды.

Не выясненные до конца механизмы патогенеза легочных сосудистых осложнений ЦП ограничивают

возможности медикаментозного лечения. Необходимы дальнейшие исследования для расшифровки механизмов этих осложнений и возможностей их коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ghent C. N., Levstik M. A., Marotta P. J., et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2008.— Vol. 21.— P. 866—867.
2. Krowka M. J., Cortese D. A. // *Chest.*— 1994.— Vol. 105.— P. 1528—1537.
3. Lange P. A., Stoller J. K. // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 122.— P. 521—529.
4. Naeije R., Melot C., Hallemans R., et al. // *Sem. Respir. Med.*— 1985.— № 7.— P. 164—170.
5. Naeije R., Hallemans R., Mols P., Melot C. // *Chest.*— 1981.— № 8.— P. 570—574.
6. Lima B. L., Franca A. V., Pazin-Filho A., et al. // *Mayo Clin. Proc.*— 2004.— Vol. 79, № 1.— P. 42—48.
7. Rodriguez-Roisin R., Agusti A., Roca J. // *Thorax.*— 1992.— Vol. 47.— P. 897—902.
8. Kennedy T. C., Knudson R. J. // *Chest.*— 1977.— Vol. 72.— P. 305—309.
9. Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V., et al. // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 125, № 4.— P. 1042—1052.
10. Taille C., Cadranet J., Bellocq A., et al. // *Transplantation.*— 2003.— Vol. 75, № 9.— P. 1482—1489.
11. Noli K., Solomon M., Golding F., et al. // *Pediatrics.*— 2008.— Vol. 121, № 3.— P. 522—527.
12. Duncan B. W., Desai S. // *Ann. Thorac. Surg.*— 2003.— Vol. 76.— P. 1759—1766.
13. Williams A., Trewby P., Williams R., Reid L. // *Thorax.*— 1979.— Vol. 34.— P. 447—453.
14. Lee J., Menkis A. N., Rosenberg H. C. // *Ann. Thorac. Surg.*— 1998.— Vol. 65, № 3.— P. 848—849.
15. Gossage J. R., Kanj G. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 158, № 2.— P. 643—661.
16. Kaymakoglu S., Kahraman T., Kudat H., et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 2003.— Vol. 48, № 3.— P. 556—560.
17. Nevzorova V. A., Kalenic E. V., Konovalova E. N., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2003.— Vol. 27, № 9.— P. 1811.
18. Schiffer E., Majno P., Mentha G., et al. // *Am. J. Transplant.*— 2006.— № 6.— P. 1430—1437.
19. Schenk P., Fuhrmann V., Madl C., et al. // *Gut.*— 2002.— Vol. 51.— P. 853—859.
20. Krowka M. J., Wiseman G. A., Burnett O. L., et al. // *Chest.*— 2000.— Vol. 118.— P. 615—624.
21. Krowka M. J., Mandell M. S., Ramsay M. A., et al. // *Liver Transpl.*— 2004.— № 10.— P. 174—182.
22. Fallon M. B. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 39.— P. 138—142.
23. Hopkins W. E., Waggoner A. D., Barzilay B. // *Am. J. Cardiol.*— 1992.— Vol. 70.— P. 516—519.
24. Rydell R., Hoffbauer F. W. // *Am. J. Med.*— 1956.— Vol. 21.— P. 450—460.
25. Шульпекова Ю. О., Соколова И. А. // *Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.*— 2006.— № 4.— С. 138—142.
26. Herve P., Lebrec D., Brenot F., et al. // *Eur. Respir. J.*— 1998.— Vol. 11, № 10.— P. 1153—1166.
27. Stanley N. N., Williams A. J., Dewar C. A., et al. // *Thorax.*— 1977.— Vol. 32.— P. 457—471.
28. Tang L., Luo B., Patel R. P., et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*— 2007.— Vol. 292.— P. 1467—1472.
29. Carter E. P., Hartsfield C. L., Miyazono M., et al. // *Am. J. Physiol.*— 2002.— Vol. 283.— P. 346—353.
30. Degano B., Mittaine M., Herve P., et al. // *Eur. Respir.*— 2009.— № 7.— P. 139—143.
31. Ryu J. K., Oh J. H. // *Clin. Imaging.*— 2003.— Vol. 27, № 2.— P. 97—100.
32. Glauser F. L. // *Chest.*— 1990.— Vol. 98.— P. 1210—1215.
33. Robin E. D., Laman D., Horn B. R., Theodore J. // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol. 294.— P. 941—943.
34. Naeije R. // *Swiss. Med. Wkly.*— 2003.— Vol. 133, № 11—12.— P. 163—169.
35. Genovesi M. G., Tierney D. F., Taplin G. V., Eisenberg H. // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1976.— Vol. 114.— P. 59—65.
36. Poterucha J. J., Krowka M. J., Dickson E. R., et al. // *Hepatology.*— 1995.— Vol. 21.— P. 96—100.
37. Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В. // *РЖГГК.*— 2007.— № 2.— С. 12—17.
38. Krowka M. J., Dickson E. R., Cortese D. A. // *Chest.*— 1993.— Vol. 104.— P. 515—521.
39. Andrivet P., Cadranet J., Housset B., et al. // *Chest.*— 1993.— Vol. 103.— P. 500—507.
40. Schenk P., Madl C., Rezaie-Majid S., et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 133.— P. 701—706.
41. Fallon M. B. // *Ann. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 133.— P. 738—740.
42. Gachot B., Bedos J. P., Veber B., et al. // *Intens. Care Med.*— 1995.— Vol. 21.— P. 1027—1031.
43. Preiser J. C., Lejeune P., Roman A., et al. // *Crit. Care Med.*— 1995.— Vol. 23.— P. 259—264.
44. Sztrymf B., Rabiller A., Nunes H., et al. // *Eur. Respir. J.*— 2004.— Vol. 23.— P. 752—758.
45. Zhang J., Ling Y., Tang L., et al. // *J. Appl. Physiol.*— 2007.— Vol. 102.— P. 949—955.
46. Gupta L. B., Kumar A., Jaiswal A. K., et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2008.— Vol. 168, № 16.— P. 1820—1823.
47. Boyer T. D. // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 124, № 6.— P. 1700—1710.
48. Eriksson L. S., Soderman C., Ericzon B. G., et al. // *Hepatology.*— 1990.— Vol. 12.— P. 1350—1357.
49. Scott V., Miro A., Kang Y., et al. // *Transplant. Proc.*— 1993.— Vol. 25.— P. 1787—1788.
50. Krowka M. J., Porayko M. K., Plevak D. J., et al. // *Mayo Clin. Proc.*— 1997.— Vol. 72.— P. 44—53.
51. Taille C., Cadranet J., Bellocq A., et al. // *Transplantation.*— 2003.— Vol. 75.— P. 1482—1489.
52. Krowka M. J. // *Hepatology.*— 1997.— Vol. 25, № 11.— P. 1282—1284.
53. Ioachimescu O. C., Mehta A. C., Stoller J. K. // *Eur. Respir. J.*— 2007.— Vol. 29, № 6.— P. 1277—1280.
54. Weber M. A., Ashworth M. T., Sebire N. J. // *Pediatr. Dev. Pathol.*— 2006.— Vol. 9, № 1.— P. 65—71.
55. Pavec1 J., Souza1 R., Herve1 P., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 178.— P. 637—643.
56. Kawut S. M., Krowka M. J., Trotter J. F., et al. // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 48, № 1.— P. 196—203.
57. Roberts K. E., Fallon M. B., Krowka M. J., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2009.— Vol. 179.— P. 835—842.
58. Мартынюк Т. В., Масенко В. П., Чазова И. Е. и др. // *Кардиология.*— 1997.— № 10.— С. 25—29.
59. Aguilar M. P., Zucherman M. J., Figueroa-Casas J. B., Krowka M. J. // *Ann. Hepatol.*— 2008.— Vol. 7, № 4.— P. 321—330.
60. Tam N. C., He X. S. // *Hepatobil. Pancreas Dis Int.*— 2007.— Vol. 6, № 5.— P. 464—469.
61. Torregrosa M. // *Transplantation.*— 2001.— Vol. 71, № 4.— P. 572—574.
62. Reichenberger F., Voswinkel R., Steveling E., et al. // *Pediatr. Transplant.*— 2008.— Vol. 12, № 3.— P. 353—357.
63. Sussman N., Kaza V., Barshes N., et al. // *Am. J. Transplant.*— 2006.— Vol. 6, № 9.— P. 2177—2182.
64. Schenk P., Schoniger-Hekele M., Fuhrmann V., et al. // *Gastroenterology.*— 2003.— Vol. 125, № 4.— P. 1042—1052.

Поступила 31.08.09.

PULMONARY VASCULAR COMPLICATIONS OF LIVER CIRRHOSIS

T. G. Raevneva

Data concerning the hepato-pulmonary syndrome and porto-pulmonary hypertension pathomorphology and clinical manifestations is presented in the review. The diagnostic criteria and differential manifestations of those states, known schemes of porto-pulmonary hypertension therapy and the patients with that complication management tactics are described. The non-medicamentous therapeutic hepato-pulmonary syndrome management data is presented. Necessary diagnostic stages for the liver cirrhosis pulmonary vascular complications determination are stated in the conclusion.

Key words: liver cirrhosis, portal hypertension syndrome, hepato-pulmonary syndrome, porto-pulmonary hypertension.

М. С. ДЕШКО, В. А. СНЕЖИЦКИЙ

НЕКОТОРЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Гродненский государственный медицинский университет

Биомаркер представляет собой показатель, который может быть объективно измерен и оценен в качестве индикатора физиологического или патологического процесса либо фармакологического ответа на применяемую терапию. Ряд биомаркеров применяются в кардиологической науке и практике, среди которых некоторые характеризуют такое состояние, как дисфункция эндотелия. Последняя среди прочих сердечно-сосудистых заболеваний имеет место и при фибрилляции предсердий. Обзорная статья посвящена рассмотрению значения гомоцистеина, воспалительных маркеров, циркулирующих эндотелиоцитов и толщины комплекса «интима—медиа» при указанном нарушении ритма. Обсуждаются возможные пути коррекции эндотелиальной дисфункции и воспаления.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дисфункция эндотелия, биомаркер, гомоцистеин, воспаление, циркулирующие эндотелиоциты, толщина комплекса «интима—медиа», лечение.

Фибрилляция предсердий (ФП) является широко распространенным нарушением ритма. Частота аритмии стремительно увеличивается вместе со старением населения и повышением эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний, осложнением которых в большинстве случаев и является [1]. За последние годы выявлена связь функционального состояния эндотелия и ряда патологических процессов, прежде всего в кардиологической практике, как в отношении развития заболевания от субклинических проявлений до манифестированной картины, так и в течении и прогнозе [2]. Не стала исключением и ФП. Среди всего имеющегося множества биохимических маркеров, визуализирующих методик и функциональных проб, направленных на выявление дисфункции эндотелия (ЭД), в данном обзоре остановимся на уровне общего гомоцистеина (НСУ) и воспалительных маркерах (в первую очередь — С-реактивном белке (CRP) плазмы, количестве циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) в крови и толщине комплекса «интима—медиа» общей сонной артерии [3].

Гомоцистеин. По своей природе НСУ представляет деметилированное производное аминокислоты метионина, высокие значения которого ассоциированы с нарушением эндотелиезависимой вазодилатации и развитием атеросклеротического процесса в сосудистом русле [4], нарушением транспорта предшественника NO L-аргинина [5], повышением эндогенного ингибитора эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) асимметричного диметиларгинина (ADMA) [6], а также с окислительным стрессом, воспалением, тромбозом, пролиферативными изменениями, подтверждением чему служит богатая экспериментальная и теоретическая база [7]. В целом показаны более высокие значения НСУ при персистирующей форме ФП по сравнению с пароксизмальной и у лиц с синусовым ритмом (СР) [8]. Однако не утихают дискуссии вокруг роли НСУ в патогенезе ФП: является ли указанная молекула маркером

ЭД вообще или существует более интимная связь между гипергомоцистеинемией и срывом ритма на ФП [9].

Гипергомоцистеинемия в последнее время рассматривается как важный фактор риска не только ишемической болезни сердца, но и развития нарушений ритма, в том числе ФП. С наибольшей очевидностью эта связь просматривается при изучении функционирования ионных каналов и ионных токов в левом предсердии — основных гарантов электрической стабильности и виновников нестабильности миокарда, создающих предпосылки для генерации и циркуляции эктопических импульсов. В. Cai и соавт. в культуре кардиомиоцитов, выделенных из левого предсердия, выявили значительное усиление ионных токов натрия вследствие избыточной активации натриевых каналов в присутствии токсических концентраций гомоцистеина. Это вызывало смещение максимального потенциала действия в направлении более положительного значения. Те же изменения характеризовали и потенциал покоя. Временные константы времязависимой активации и инактивации натриевых каналов значительно укорачивались. Дальнейшее исследование кинетики каналов показало, что гипергомоцистеинемия вызывает смещение кривой инактивации в сторону положительного потенциала, замедляет инактивацию каналов и способствует более быстрому восстановлению натриевого тока [10]. Диаметрально противоположная картина отмечена в отношении калиевых каналов. В условиях гипергомоцистеинемии замедлен ток калия из клетки и ускорен в клетку в среднем на 30 и 40% соответственно [11]. При всем этом физиологические значения НСУ не вызывали вышеупомянутые изменения. Еще один патогенетический путь — это активация металлопротеиназ в левом предсердии, которая отражает ЭД эндокарда и связана с развитием ФП в эксперименте [12].

Воспаление. Большое внимание уделяется взаимосвязи воспаления и ФП, определяемой с использованием самых разнообразных маркеров. Наиболее широко применяется CRP (в частности, высокочувствительный, то есть определяемый в низких концентрациях). CRP — неспецифический маркер воспаления, синтезируемый печенью в ответ на интерлейкины (IL) 1, 6, α -фактор некроза опухоли (TNF- α). Последние синтезируются клетками, задействованными в воспалительном процессе в ответ на повреждение эндотелия сосудистой стенки (преимущественно Т-хелперами 1-го типа) [13].

Уровень CRP до кардиоверсии является независимым предиктором и успешного восстановления, и сохранения СР в отдаленный период (отношение шансов (ОШ) 5,3, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,5—11,5), а при разделении больных на группы по уровню CRP больше либо меньше 0,06 мг/дл, синусовый ритм за время наблюдения (140 дней) сохранялся у 4 и 53% пациентов соответственно [14]. В исследовании O. Wazni и соавт. медиана исходного уровня CRP была значимо выше у лиц, у которых ФП рецидивировала уже в течение 76 дней, по сравнению с пациентами, у которых не был зарегистрирован срыв ритма (3,95 мг/л и 1,81 мг/л соответственно, $P < 0,001$). Среди больных с уровнем CRP выше 50-го перцентиле ФП рецидивировала у 80%, тогда как при уровне CRP ниже 50-го перцентиле — у 55% ($P < 0,001$). Относительный риск (ОР) составил 2,0 (95% ДИ 1,2—3,2, $P < 0,01$) [15]. В группе пациентов, наблюдавшихся M. Acevedo и

соавт., уровень CRP составил $1,0 \pm 1,8$ мг/дл у больных с ФП, $0,3 \pm 0,4$ мг/дл в группе сравнения ($P < 0,01$), причем через год в группе лиц с нарушением ритма CRP оставался повышенным ($1,2 \pm 1,8$ мг/дл, а на фоне восстановления CP отмечалось его снижение до $0,5 \pm 1,5$ мг/дл ($P < 0,05$). Авторы также подчеркивают предсказательное значение CRP в отношении сохранения CP независимо от клинических, биохимических, эхокардиографических данных и терапии антиаритмиками [16]. Аналогичные результаты получены Е. М. Kallergis и соавт.: CRP в очередной раз попал в ранг единственно значимых предикторов рецидивирования ФП. У больных с персистирующей ФП длительностью более 3 мес исходный уровень CRP составлял $0,50 \pm 0,18$ мг/дл и $0,29 \pm 0,13$ мг/дл. При наличии рецидива в течение 1 мес динамики уровня CRP не наблюдали ($0,56 \pm 0,24$ мг/дл, $P > 0,05$), во втором случае уровень CRP снижался ($0,10 \pm 0,06$ мг/дл, $P < 0,001$), на основании чего авторы склоняются к мнению, что повышение CRP скорее следствие, нежели причина срыва ритма на ФП [17]. О. Gedikli и соавт. выявили, что уровень CRP при ФП составляет $0,63 \pm 0,57$ мг/дл, у здоровых — $0,23 \pm 0,10$ мг/дл ($P = 0,001$). Аналогично уровень IL-6 составлял $29,0 \pm 36,0$ и $11,6 \pm 9,7$ пг/мл ($P = 0,008$). Анализ по подгруппам лиц с хронической ФП и с впервые возникшей ФП ($0,69 \pm 0,62$ и $0,23 \pm 0,10$ мг/дл, $P = 0,001$; $30,0 \pm 39,0$ и $11,6 \pm 9,7$ пг/мл, $P = 0,001$) не повлиял на значимость результатов по сравнению с контрольными показателями ($0,51 \pm 0,46$ и $0,23 \pm 0,10$ мг/дл, $P = 0,003$; $28,4 \pm 31,0$ и $11,6 \pm 9,7$ пг/мл, $P = 0,009$). Не различались данные показатели в зависимости от формы ФП [18]. D. I. Leftheriotis и соавт. выявили исходно повышенные значения CRP, TNF- α , молекул межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), малонилдальдегида и нитротирозина у больных с ФП, тогда как уровень IL-6 не отличался от такового у здоровых лиц. Также обращает на себя внимание быстрая динамика уровней IL-6, ICAM-1 и нитротирозина уже после 2 нед CP, которые вместе с исходно низким уровнем малонилдальдегида являлись независимыми предикторами сохранения CP в течение срока наблюдения, составившего 1 год [19]. I. Liuba и соавт. не нашли значимых различий по уровню CRP и IL-6 (которые к тому же не превышали референтные значения) между группами больных с пароксизмальной и постоянной ФП, а также с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта без ФП в анамнезе. Лишь уровень IL-8 был повышен у больных с постоянной формой ФП, причем только в пробах из периферических вен, правого предсердия и коронарного синуса, но не из легочных вен, что указывает на возможный источник воспаления в системном кровотоке [20]. Интерес представляет эксперимент С. J. Voos и соавт., в котором введением липополисахарида достигали системной воспалительной реакции (определялась повышением CRP, TNF- α , IL-6, нейтрофилизом, температурной реакцией — все $P < 0,0001$). Однако, несмотря на выраженный воспалительный ответ, ни у одного из 652 здоровых наблюдавшихся лиц за период 7—10 дней не зарегистрированы пароксизмы ФП [21]. С другой стороны, P. T. Ellinor и соавт. не выявили различий в уровне CRP у больных с изолированной ФП и в контрольной группе (соответственно $1,34$ мг/л и $1,21$ мг/л, $P > 0,18$), но при этом содержание CRP было выше у пациентов с ФП в сочетании с артериальной гипертензией. Авторы нашли причину этому в избыточной массе тела и в конечном итоге

заключили, что провоспалительные изменения связаны не с аритмией как таковой, а с сопутствующей патологией [22]. Независимо от анамнеза ФП повышенный уровень CRP является независимым предиктором развития ФП у лиц с CP [23, 24]. У E. Hatzinikolaou-Kotsakou и соавт. впервые возникший пароксизм изолированной ФП также был связан с повышением уровня CRP (медиана $0,23$ мг/дл, интерквартильный интервал $0,12—0,49$ против $0,087$ мг/дл, $0,058—0,098$ соответственно, $P < 0,001$), который также являлся предиктором рецидива ФП (OR $1,15$, 95% ДИ $1,04—1,24$, $P = 0,002$) в течение 2 лет [25].

Помимо биохимических и иммунологических маркеров наличие воспаления у больных с ФП подтверждается и гистологическими находками. Так, клеточная воспалительная инфильтрация миокарда предсердий у больных ФП значительно превышала таковую у лиц без ФП (лейкоциты CD45+ $7,5 \pm 7,5$ и $2,7 \pm 1,5$ в одном поле зрения, $P < 0,01$) [26].

Как видно, данные весьма противоречивые и неоднозначные, хотя и превалирует мнение о непосредственной задействованности воспаления в патогенезе ФП [27—29].

Циркулирующие эндотелиоциты. Определение ЦЭК — еще одного маркера повреждения эндотелия — выявило сравнимые со здоровыми лицами значения при хронической ФП, тогда как их количество резко возрастало при проведении электроимпульсной терапии (измерение проводили через 2 ч), а через 4 нед наблюдалась частичная нормализация, что характеризует повреждение эндотелиального монослоя в так называемый «перикардиовертерный» период [30].

При коронарных и церебральных катастрофах на фоне ФП имело место повышение уровня ЦЭК, хотя при хронической «стабильной» ФП данный показатель был сравним с таковым у здоровых лиц [31].

Восстановление в местах повреждения, в том числе вызванное электроимпульсной терапией, осуществляется за счет миграции и дифференциации гемопоэтических прогениторных клеток (CD34+ и CD34+/CD117+). При ФП их количество было на уровне $7,0 \pm 2,3 \cdot 10^3$ /мл, тогда как при CP — $5,0 \pm 1,6 \cdot 10^3$ /мл ($P < 0,01$). После электрической кардиоверсии наблюдалось снижение данного показателя ($5,0 \pm 1,5 \cdot 10^3$ /мл, $P < 0,05$) с достижением исходного уровня через 59 ± 19 дней [32].

Комплекс «интима—медиа». Толщина комплекса «интима—медиа» рассматривается как маркер субклинического атеросклероза. В основе утолщения лежат динамические процессы, в конечном итоге ведущие к перераспределению соединительнотканых белков эластина и коллагена в сторону увеличения количества последнего с участием ферментов — матриксных металлопротеиназ, которые активируются под влиянием конечных продуктов гликирования, кислородных радикалов (КР), провоспалительных цитокинов, факторов роста, молекул адгезии. Указанные механизмы запускаются в сосудистой стенке с участием экзогенных влияний (липиды, симпатомиметики, ангиотензин II, натрия хлорид, напряжение сдвига, дилатация просвета сосуда) [33].

Толщина комплекса «интима—медиа» также оказалась связанной с вероятностью развития ФП: в Роттердамском исследовании за 7,5 года наблюдения эпизоды ФП имели место в 6,1% случаев (у 269 из 4407 пациентов), ОР составил 1,90 (95% ДИ $1,2—3,0$) [34].

Пути коррекции. Поскольку эндотелий играет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза, коррекция ЭД является патогенетически обоснованным вариантом лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В отношении ФП необходимо упомянуть несколько подходов. Во-первых, немедикаментозные способы, направленные на эндотелий, являются важной составной частью в общей стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Во-вторых, улучшения функции эндотелия можно достичь за счет восстановления и поддержания СР. И наконец, в-третьих, в распоряжении кардиолога имеется ряд препаратов с доказанной эффективностью в отношении эндотелия как при ФП, так и при коморбидных состояниях (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и т. д.).

Коррекция ЭД в первую очередь реализуется через антиоксидантную защиту [35, 36]. Уменьшение нагрузки КР, обладающими высокой реактивностью, ведет к снижению концентрации окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), которые нарушают биодоступность субстрата eNOS L-аргинина и вызывают так называемое разобщение деятельности фермента [37]. В таких условиях вместо синтеза NO происходит избыточное образование супероксидрадикала из кислорода — косубстрата eNOS. Похожая ситуация отмечается и при дефиците кофактора eNOS — тетрагидробиоптерина (BH_4), который также может подвергаться окислению, в результате чего снижается его биодоступность [38—40]. Антиоксидантные витамины E и особенно C необходимы для защиты на этапах синтеза NO, а витамин C, кроме того, еще и повышает $K_{\text{макс}}$ реакции образования NO [41]. Необходимо отметить, что данные в отношении антиоксидантов, L-аргинина, BH_4 противоречивы. Положительное влияние на функцию эндотелия выглядит недостаточно веским основанием для постоянного приема на фоне отсутствия влияния либо даже повышения риска клинических событий в ряде исследований (HOPE, HPS, VINTAGE MI) [42—44]. Это объясняют их способностью влиять на прогрессирование атеросклеротического процесса, но не модулировать в значительной степени свойства уже имеющегося сосудистого поражения, а тем более разрывать патогенетические связи в период повышенной уязвимости атеросклеротических изменений. Что касается L-аргинина, при его применении положительный эффект наиболее вероятен при исходно высоких значениях эндогенного ингибитора eNOS асимметричного диметиларгинина (ADMA) [45].

Положительный эффект на функцию эндотелия, противовоспалительные и антиоксидантные свойства проявляют также флавоноиды, содержащиеся в различных продуктах питания (гранат, виноград, цитрусовые, чай, шоклад и т. д.) [35, 46, 47]. Однако для развития значимого эффекта необходимо их употребление в достаточном количестве, для чего разрабатываются соответствующие лекарственные формы. Увеличение содержания в рационе пищевых волокон (особенно растворимых — пектинов и β -глюканов) ассоциируется со снижением риска коронарных событий, уровня HCY, CRP, атерогенных липидов [48].

Абсолютно необходимым является отказ от курения. При этом явления ЭД и воспалительные маркеры со-

храняются на повышенном уровне до 10—20 лет после прекращения курения [49]. Напротив, умеренное употребление алкоголя ассоциируется с противовоспалительными и антиоксидантными свойствами и, как следствие, защитой эндотелия [50, 51]. Полифенолы красного вина выступают в роли прямых антиоксидантов, а этанол — как адаптоген к окислительному стрессу (его же и вызывая) через экспрессию ряда протекторных стрессиндуцируемых протеинов, в том числе белков теплового шока [52].

«Тонизирующим» влиянием на эндотелий обладает умеренная физическая активность (интенсивные нагрузки повышают окислительный стресс за счет диспропорции между КР и их скавенджерами). Данный эффект объясняют увеличением напряжения сдвига, ингибированием локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), активацией супероксиддисмутазы, реакций фосфорилирования и т. д. [53, 54]. Параллельно снижается уровень и воспалительных маркеров, хотя результаты противоречивы [55, 56].

Отдельного внимания заслуживает фолиевая кислота (ФК), а точнее ее активный метаболит — 5-метилтетрагидрофолат. Она известна прежде всего благодаря своей способности снижать уровень HCY в плазме крови путем реметилирования в метионин, таким образом ограничивая его эндотелиотоксичность и потенции в поддержании окислительного стресса. Однако положительные моменты в действии данного витамина группы B этим не исчерпываются, более того, они не зависят от уровня HCY. Фолиевая кислота способна восстанавливать BH_4 из неактивного состояния BH_2 и химически стабилизировать его. Возможно даже прямое связывание с птериновым участком eNOS (независимо от BH_4). ФК проявляет прямые и не прямые антиоксидантные эффекты: в условиях дефицита увеличивается содержание окисленных ЛПНП, а при насыщении отмечается снижение выделения малонилдальдегида — конечного продукта перекисного окисления. Кроме того, устраняется дефицит эндотелиального фактора гиперполяризации, уменьшается вероятность тромбоза — опосредованно через HCY, поскольку он снижает экспрессию тромбомодулина, связывающую способность антитромбина III, активность эктоаденозиндифосфатазы, стимулирует агрегацию тромбоцитов, экспрессию ингибитора активации плазминогена 1 (PAI-1) и моноцитарного тканевого фактора (MTF). ФК также потенцирует метаболизм высокоэнергетических фосфатов, в результате чего образуется меньше КР, eNOS работает в своем сопряженном состоянии, и увеличивается время полужизни NO. В результате восстанавливается потокозависимая вазодилатация. Другие эффекты ФК включают предотвращение развития толерантности к нитратам, снижение артериального давления, повышение коронарного резерва [57—60]. Несмотря на вышеописанные эффекты, целесообразность широкого применения ФК вызывает сомнение у ряда исследователей. Причина сохраняющегося скепсиса — результаты клинических исследований (VISP, NORWIT, HOPE-2), в которых использование витаминов (ФК, B_6 , B_{12}), действовавших в метаболизме HCY, хотя и приводило к снижению уровня последнего и улучшению ЭФ, но не влияло на конечные клинические точки (инфаркт миокарда, тяжесть инсульта, сердечно-сосудистая смертность) [61]. Возможная причина — в разнообразии дизайна, поскольку для достижения многих эффектов требуются го-

раздо большие дозы ФК и сроки применения, чем использовались ранее.

Кардиоверсия способствует нормализации ЭФ. Это связывают с восстановлением ламинарного пульсирующего тока крови, обуславливающего напряжение сдвига и запускающего каскад, состоящий из транскрипции гена eNOS, активации ионных каналов, повышения содержания внутриклеточного Ca, фосфорилирования фермента. В настоящее время вышесказанное имеет статус гипотезы, также однозначно не определено относительное значение в активации eNOS таких сигнальных молекул, как брадикинин, аденозин, сосудистый фактор роста эндотелия (VEGF), серотонин, простагландины и эндотелиальный фактор гиперполяризации, которые высвобождаются в процессе потокоопосредованной вазодилатации вместе с NO. Другой отличительный фактор, объясняющий нормализацию функции эндотелия после восстановления CP, состоит в том, что левое предсердие является своего рода эндокринным органом, синтезирующим NO в большей степени, чем правое, а оба предсердия вместе — в 2—3 раза больше, чем сосудистый эндотелий. NO транспортируется в составе нитрозотиолов (образуются в предсердиях в реакции с гемоглобином, альбумином, глутатионом) и оказывает свое регуляторное действие в системном кровотоке. При ФП же экспрессия eNOS в эндокарде снижается и, как следствие, в той или иной степени нарушаются процессы, опосредованные NO [62, 63].

И наконец, остановимся на нескольких группах препаратов, которые, не будучи по своему механизму действия антиаритмиками, проявляют в отношении ФП значимый антиаритмический эффект, воздействуя не столько на электрофизиологические механизмы, сколько на структурное ремоделирование предсердий [64].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, прежде всего эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, снижают уровень провоспалительных цитокинов и повышают таковой с противовоспалительным действием, снижают кальцификацию сосудистой стенки через рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR) и р38-митогенактивируемую протеинкиназу (р38-MAPK), снижают экспрессию гена циклооксигеназы 2 (COX-2), конкурируют с арахидоновой кислотой, уменьшают адгезивность лейкоцитов, повышают текучесть клеточных мембран, NO-опосредованную вазодилатацию, повышают электрическую стабильность миокарда путем ингибирования быстрого Na-тока и снижения Ca-нагрузки на клетки [65—68].

Статины помимо снижения уровня холестерина обладают рядом не связанных с гиполлипидемическим действием эффектов. Эта активация eNOS, ингибирование кавеолина, модулирование фосфатидилинозитол-3-киназы/ протеинкиназы Akt, экспрессия активатора плазминогена (tPA), ингибирование эндотелина-1 (ET-1), антиоксидантные эффекты, повышение эндотелиальных клеток-предшественников (EPC). Также они снижают пролиферацию гладкомышечных клеток, активность тромбоксана A₂ (TxA₂), уменьшают сосудистое воспаление через модулирование целого ряда провоспалительных факторов транскрипции (ядерный фактор NF-κB, сигнальный трансдьюсер транскрипции STAT-1, фактор, индуцируемый гипоксией, HIF, PPAR), тормозят миграцию лейкоцитов (протеин-хемотаксис моноцитов, макро-

фагальный воспалительный протеин), снижают экспрессию молекул адгезии (ICAM, VCAM) [69—71].

Связь PAC и ФП может быть объяснена наличием локальной PAC в сердце и ее гиперактивацией при ФП. PAC представляет собой каскад, главным эффектором которого является AT II. Связываясь с рецепторами AT₁ на эндотелии, AT II активирует НАД(Ф)Н-оксидазу, увеличивая выработку супероксид-радикала, перекисное окисление и апоптоз. Возможно и прямое действие через индукцию Fas. Кроме того, AT II угнетает белок Bcl-2, сдерживающий запуск апоптоза. С другой стороны, AT II может угнетать апоптоз и через активацию белка сервивина. AT II прямо нарушает функцию eNOS (локализованной на мембране эндотелиоцита), а также опосредованно — увеличивает экспрессию лектиноподобных рецепторов к окисленным ЛПНП 1-го типа (LOX-1), вызывая насыщение ими эндотелиальных клеток, на выработку KP, активацию MAPK и NF-κB. AT II обладает мощным провоспалительным действием через активацию COX-2 и VEGF, а также HIF, ICAM-1 и IL-6. К тому же деградация основного вазодилаторного (вазодилатация опосредована V₂-рецепторами и активацией eNOS) кинина — брадикинина — осуществляется под воздействием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина 1-го типа (БРА) предотвращают эти эффекты, а последняя группа за счет стимуляции AT₂-рецепторов, опосредующих диаметрально противоположные эффекты, оказывает выраженное протекторное действие. Помимо этого БРА являются и частичными агонистами PPAR, что обуславливает дополнительный положительный эффект [72]. В отношении иАПФ предпочтительны таковые с тканевой активностью [73]. Положительным моментом использования иАПФ является высвобождение эндотелиальных клеток-предшественников [74]. Двойное блокирование PAC потенцирует эффекты в отношении ЭД и воспалительного статуса, однако не является необходимым с позиций крупных клинических исследований (ONTARGET) [75].

Таким образом, дисфункция эндотелия и воспаление имеют непосредственное значение в патогенезе ФП. Дальнейшие клинические и экспериментальные исследования в данной области помогут уточнить место проанализированных параметров в стратегии ведения больных с ФП. Современные знания о механизмах и многообразии путей коррекции открывают широкие возможности для лечения ФП. С другой стороны, данное многообразие обуславливает необходимость тщательного взвешивания возможной пользы и риска, учет особенностей организма пациента и заболевания, внешних влияний. С помощью планируемых исследований необходимо найти ответ еще на многие вопросы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Medi C., Hankey G. J., Freedman S. B. // *MJA*.— 2007.— Vol. 186, № 4.— P. 197—202.
2. Feletou M., Vanhoutte P. M. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2006.— Vol. 291.— P. 985—1002.
3. Vasan R. S. // *Circulation*.— 2006.— Vol. 113.— P. 2335—2362.
4. Woo K. S., Sanderson J. E., Sun Y. Y. et al. // *Circulation*.— 1997.— Vol. 96.— P. 2542—2544.
5. Jin L., Caldwell R. B., Li-Masters T., Caldwell R. W. // *J. Phys. Pharm.*— 2007.— Vol. 58, № 2.— P. 191—206.
6. Boger R. H., Bode-Boger S. M., Sydow K. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2000.— Vol. 20.— P. 1557—1564.

7. Wald D. S., Law M., Morris J. K. // *BMJ*.— 2002.— Vol. 325.— P. 1202.
8. Shimano M., Inden Y., Tsuji Y. et al. // *Europace*.— 2008.— Vol. 10, № 8.— P. 961—966.
9. Van Wagoner D. R. // *Europace*.— 2008.— Vol. 10, № 8.— P. 899—900.
10. Cai B., Pan Z., Gong D. et al. // *Toxicology*.— 2008.— Vol. 256, № 3.— P. 201—206.
11. Cai B. Z., Gong D. M., Liu Y. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 2007.— Vol. 34, № 9.— P. 851—855.
12. Marcucci R., Betti I., Cecchi E. et al. // *Am. Heart J.*— 2004.— Vol. 48, № 3.— P. 456—461.
13. Hansson G. K. // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352.— P. 1685—1695.
14. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T. et al. // *Int. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 108, № 3.— P. 346—353.
15. Wazni O., Martin D. O., Marrouche N. F. et al. // *Heart*.— 2005.— Vol. 91, № 10.— P. 1303—1305.
16. Acevedo M., Corbalan R., Braun S. et al. // *Int. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 108, № 3.— P. 326—331.
17. Kallergis E. M., Manios E. G., Kanoupakis E. M. et al. // *Heart*.— 2008.— Vol. 94, № 2.— P. 200—204.
18. Gedikli O., Dogan A., Altuntas I. et al. // *Int. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 120, № 2.— P. 193—197.
19. Leftheriotis D. I., Fountoulaki K. T., Flevari P. G. et al. // <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18640731>.
20. Liuba I., Ahlroth H., Jonasson L. et al. // *Europace*.— 2008.— Vol. 10, № 7.— P. 848—853.
21. Boos C. J., Lip G. Y., Jilma B. // *Am. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 100, № 6.— P. 986—988.
22. Ellinor P. T., Low A., Patton K. K. et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97, № 9.— P. 1346—1350.
23. Asselbergs F. W., van den Berg M. P., Diercks G. F. et al. // *Int. J. Cardiol.*— 2005.— Vol. 98.— P. 73—77.
24. Aviles R. J., Martin D. O., Apperson-Hansen C. et al. // *Circulation*.— 2003.— Vol. 108.— P. 3006—3010.
25. Hatzinikolaou-Kotsakou E., Tziakas D., Hotidis A. et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2006.— Vol. 97, № 5.— P. 659—661.
26. Chen M. C., Chang J. P., Liu W. H. et al. // *Am. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 102, № 7.— P. 861—865.
27. Liu T., Li G., Li L., Korantzopoulos P. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 49, № 15.— P. 1642—1648.
28. Boos C. J., Anderson R. A., Lip G. Y. // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27, № 2.— P. 136—149.
29. Issac T. T., Dokainish H., Lakkis N. M. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 50, № 21.— P. 2021—2028.
30. Freestone B., Chong A. Y., Blann A. D., Lip G. Y. // *Thromb. Res.*— 2006.— Vol. 118, № 4.— P. 479—485.
31. Freestone B., Lip G. Y., Chong A. Y. et al. // *Thromb. Haemost.*— 2005.— Vol. 94, № 4.— P. 702—706.
32. Goette A., Jentsch-Ullrich K., Lendeckel U. et al. // *Circulation*.— 2003.— Vol. 108, № 20.— P. 2446—2449.
33. Ziemann S. J., Melenovsky V., Kass D. A. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 932—943.
34. Heeringa J., van der Kuip D. A., Hofman A. et al. // *Arch. Intern. Med.*— 2007.— Vol. 167, № 4.— P. 382—387.
35. Ignarro L. J., Balestrieri M. L., Napoli C. // *Cardiovasc. Res.*— 2007.— Vol. 73.— P. 326—340.
36. Brown A. A., Hu F. B. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2001.— Vol. 73.— P. 673—686.
37. Schwedhelm E., Maas R., Freese R. et al. // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 65, № 1.— P. 51—59.
38. Kawashima S., Yokoyama M. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2004.— Vol. 24.— P. 998—1005.
39. Werner E. R., Gorren A. C. F., Heller R. et al. // *Exp. Biol. Med.*— 2003.— Vol. 228.— P. 1291—1302.
40. Worthley M. I., Kanani R. S., Sun Y. H. et al. // *Cardiovasc. Res.*— 2007.— Vol. 76, № 3.— P. 539—546.
41. Plantinga Y., Ghiadoni L., Magagna A. et al. // *Am. J. Hypertens.*— 2007.— Vol. 20, № 4.— P. 392—397.
42. Lonn E., Yusuf S., Hoogwerf B. et al. // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 25.— P. 1919—1927.
43. Heart Protection Study Collaborative Group // *Lancet*.— 2002.— Vol. 360.— P. 23—33.
44. Schulman S. P., Becker L. C., Kass D. A. et al. // *JAMA*.— 2006.— Vol. 295.— P. 58—64.
45. Boger R. H. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2008.— Vol. 11, № 1.— P. 55—61.
46. Flammer A. J., Hermann F., Sudano I. et al. // *Circulation*.— 2007.— Vol. 116, № 21.— P. 2376—2382.
47. Shenouda S. M., Vita J. A. // *J. Am. Coll. Nutr.*— 2007.— Vol. 26, № 4.— P. 366S—372S.
48. Lairon D., Arnault N., Bertrais S. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 2005.— Vol. 82.— P. 1185—1194.
49. Yanbaeva D. G., Dentener M. A., Creutzberg E. C. et al. // *Chest*.— 2007.— Vol. 131.— P. 1557—1566.
50. Suzuki K., Elkind M. S. V., Boden-Albala B. et al. // <http://www.biomedcentral.com/1471-2261/9/8>.
51. Birrell M. A., McCluskie K., Wong S. et al. // *FASEB J.*— 2005.— Vol. 19, № 7.— P. 840—841.
52. Rakotavao A., Berthonneche C., Guiraud A. et al. // *Antioxid. Redox. Signal.*— 2004.— Vol. 6.— P. 431—438.
53. Vita J. A., Keaney J. F. // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342, № 7.— P. 503—505.
54. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S. et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2000.— Vol. 342, № 7.— P. 454—460.
55. Timmerman K. L., Flynn M. G., Coen P. M. et al. // *J. Leukoc. Biol.*— 2008.— Vol. 84, № 5.— P. 1271—1278.
56. Campbell K. L., Campbell P. T., Ulrich C. M. et al. // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*— 2008.— Vol. 17, № 7.— P. 1714—1718.
57. Moens A. L., Vrints C. J., Claeys M. J. et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2008.— Vol. 294.— P. 1971—1977.
58. Moat S. J., Doshi S. N., Lang D. et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*— 2004.— Vol. 287.— P. H1—H7.
59. Verhaar M. C., Stroes E., Rabelink T. J. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2002.— Vol. 22.— P. 6—13.
60. Woo K. S., Chook P., Chan L. L. et al. // *Am. J. Med.*— 2002.— Vol. 112.— P. 535—539.
61. Loscalzo J. // *N. Engl. J. Med.*— Vol. 354, № 15.— 2006.— P. 1629—1632.
62. Guazzi M., Arena R. // *Heart*.— 2009.— Vol. 95.— P. 102—106.
63. Cai H., Zongming L., Goette A. et al. // *Circulation*.— 2002.— Vol. 106.— P. 2854—2858.
64. Dorian P., Singh B. N. // *Eur. Heart J.*— 2008.— Vol. 10 (Suppl. H).— P. H11—H31.
65. Schiano V., Laurenzano E., Brevetti G. et al. // *Clin. Nutr.*— 2008.— Vol. 27, № 2.— P. 241—247.
66. von Schacky C. A. // *Vasc. Health Risk Manag.*— 2006.— Vol. 2, № 3.— P. 251—262.
67. Harper C. R., Jacobson T. A. // *Prev. Cardiol.*— 2003.— Vol. 6.— P. 136—146.
68. Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 91.— P. 439—446.
69. Wang C.-Y., Liao J. K. // *Arch. Med. Sci.*— 2007.— Vol. 3, № 4A.— P. S91—S96.
70. Athyros V. G., Kakafika A. I., Tziomalos K. et al. // *Curr. Pharm. Des.*— 2009.— Vol. 15, № 5.— P. 479—489.
71. Liu P. Y., Liu Y. W., Lin L. J. et al. // *Circulation*.— 2009.— Vol. 119, № 1.— P. 131—138.
72. Watanabe T., Barker T. A., Berk B. C. // *Hypertension*.— 2005.— Vol. 45.— P. 163—169.
73. Comini L., Bachetti T., Cargnoni A. et al. // *Pharmacol. Res.*— 2007.— Vol. 56, № 1.— P. 42—48.
74. Muller P., Kazakov A., Jagoda P. et al. // *Cardiovasc. Res.*— 2009.— Vol. 83, № 1.— P. 106—114.
75. Sudano I., Noll G. // *J. Hypertens.*— 2009.— Vol. 27 (Suppl. 2).— P. S11—S14.

Поступила 23.02.09.

SOME ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND INFLAMMATION BIOMARKERS IN CASE OF ATRIAL FIBRILLATION

M. S. Deshko, V. A. Snezhitsky

Biomarker refers to parameters that can be objectively measured and evaluated as an indicator of normal physiological or of pathological processes or of a pharmacological response to therapeutic intervention. A variety of biomarkers have been applied in cardiology during the last years. There are few biomarkers that are connected with the endothelial dysfunction closely. The latter has been proven to be a link in the pathogenesis of cardiovascular disorders including atrial fibrillation as well. The present review considers the homocysteine, inflammatory markers, circulating endothelial cells and intima-media complex thickness significance in this common arrhythmia. Some possibilities of improving the endothelial function and reducing the inflammation are discussed.
Key words: atrial fibrillation, endothelial function, homocysteine, inflammation, circulating endothelial cells, intima-media complex thickness, management.

И. А. КАРПОВ

МЕНИНГОКОККОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Белорусский государственный медицинский университет

Статья посвящена изучению менингококковой инфекции, причем не детальному описанию хорошо изученных в настоящее время звеньев патогенеза заболевания, а обсуждению целого ряда проблемных вопросов этой инфекции. Дана статистика распространения менингококковой инфекции в мире, определены контингенты возрастного риска, описаны основные клинические проявления интоксикации, а также установлены ключевые моменты патогенетической и профилактической терапии.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, серотип, вакцинация.

В настоящее время менингококковая инфекция — основная причина смерти детей в развитых странах. Во врачебной и даже научной среде существуют классификационные различия и неверные ассоциации, часто связывающие менингококковую инфекцию только с менингитом, в то время как основной причиной летальности является менингококцемия или менингококковый сепсис — наиболее зловещая клиническая форма менингококковой инфекции.

Целью настоящей статьи явилось не детальное описание хорошо изученных в настоящее время звеньев патогенеза заболевания (такие данные сейчас доступны в базовой учебной литературе), а обсуждение целого ряда проблемных, в том числе и организационных вопросов этой, не совсем обычной, инфекции.

Статистика распространения менингококковой инфекции во многом зависит от географического региона. Как верно заметили D. A. Caugant, M. C. Maiden, в мире заболеваемость колеблется от 1 до 1000 случаев на 100 000 населения [1]. Наиболее высокой она является в «менингитном поясе» Африки, включающем 10 стран, лежащих к югу от Сахары. С появлением в этом регионе в 2006 г. менингококка А с несколько измененными антигенными свойствами как основной причины генерализованных форм менингококковой инфекции очень высокая заболеваемость стала регистрироваться и в «околоозерных» центральноафриканских государствах: Бурунди, Руанда, а также в Танзании [2]. Резкий подъем заболеваемости отмечается здесь с наступлением засушливого сезона и охватывает до 1% населения. В этом регионе заболеваемость обусловлена менингококками серотипов С, X, а также, как, впрочем, и повсеместно, здесь возрастает значение менингококка W-135. Следует отметить, что сам термин «менингитный» (а не «менингококковый») в данном случае имеет право на существование, так как именно гнойный менингит является клинической формой, доминирующей в этом регионе [2, 3].

В Америке заболеваемость значительно ниже и показатели 0,3—0,4 случая на 100 000 населения являются среднестатистическими. Следует отметить, что в США заболеваемость менингококковой инфекцией никогда не была высокой даже до появления и использования первых вакцин [4].

В Европе заболеваемость колеблется от 1 до 14 случаев на 100 000 населения. Однако средние показатели составляют примерно 1—2 случая на 100 000 населения. Самая высокая заболеваемость регистрируется в Великобритании, Ирландии и Исландии. В Республике Беларусь за последние годы она состав-

ляла 1,7—3,2 случая на 100 000 населения. Принято считать тенденцией к повышению для Европейского региона показатели заболеваемости, превосходящие 3,5—4 случая на 100 000 населения.

В Европе на протяжении уже многих лет превалирует менингококк серотипа В. Отчасти это объясняется тем, что в ряде Европейских стран введена вакцинация против менингококка С. Объяснением является и низкая иммуногенность полисахаридной капсулы менингококка серогруппы В, являющейся гомополимером сиаловой кислоты и имеющей структурную близость с молекулами млекопитающих [5, 6].

В большинстве регионов стран Азии преобладают менингококки серотипов А и С. В Японии заболеваемость менингококковой инфекцией традиционно невысока. Определенную проблему там составляют менингиты, вызываемые возбудителями группы *Enterobacteriaceae*, вследствие распространения среди стареющего населения страны сахарного диабета и высокого уровня онкологических заболеваний. Аналогичная ситуация наблюдается и на Тайване. Резко снизилась заболеваемость менингококковой инфекцией в Китае, в то время как в Индии эти показатели составляют не менее 5—8 случаев на 100 000 населения. В Австралии, где проводится плановая вакцинация против возбудителя серотипа С, преобладает менингококк В. В Новой Зеландии имеющий место в настоящее время подъем заболеваемости вызван менингококком серотипа В [4, 7].

Генерализованные формы менингококковой инфекции могут встречаться среди всех возрастных групп населения, однако наиболее уязвимыми в этом отношении являются дети 4—24 мес. С. Wood указывает, что более 50% зарегистрированных случаев приходится на детей в возрасте до 2 лет. Это объясняется истощением материнского иммунитета и отсутствием приобретенного в результате бактерионосительства [8]. Чрезвычайно важно в клиническом плане существование и второго возрастного контингента риска — это подростки и молодые люди в возрасте до 23—24 лет. Изменение их социального статуса, сопровождающееся сменой места жительства, учебы, работы, формирование новых, в том числе армейских коллективов, наличие широких контактов делают их уязвимыми к данному заболеванию [9]. Характерно, что авторы из разных стран, однозначно подчеркивая значение этой группы, расходятся на 2—3 года в отношении возраста данного контингента риска. Это во многом зависит от времени окончания школы, призыва в армию, размеров территории страны.

Контингенты возрастного риска должны быть известны всем врачам, оказывающим первичную помощь подросткам, детям и молодежи. Каждый внезапный резкий подъем температуры до высоких цифр (39,5—40°C) без какой-либо характерной клинической картины должен быть рассмотрен с позиций исключения менингококцемии, так как это самая частая причина детской летальности в развитых странах.

Менингококк представляет собой грамотрицательный диплококк, неустойчивый во внешней среде. Отсюда основная роль воздушно-капельного пути передачи. Оптимальная температура существования микроорганизма 36—37°C. При комнатной температуре менингококк гибнет. Поэтому при проведении бактериологического исследования особое место занимает сохранение температурного режима доставляемого для посева материала. Несоблюдение этого условия мешает получению репрезентативного статистического

материала и, естественно, проведению адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

Основными факторами вирулентности менингококка являются: мощные факторы адгезии, позволяющие микробу локализоваться на слизистой оболочке дыхательных путей; полисахаридная капсула, кроме участия в адгезии микроорганизма, обладающая полифакторной способностью противостоять иммунитету хозяина; клеточная стенка, имеющая в составе липополисахарид (эндотоксин), ответственный за основные клинические проявления интоксикации [10].

Полисахаридная капсула неоднородна по своему антигенному составу и позволяет разделить менингококки на 13 основных серогрупп. Следует отметить, что более 95% менингококков, вызывающих генерализованные формы заболевания, относятся к 5 серогруппам — А, В, С, Y и W-135. Носительство штамма одной серогруппы обычно приводит к формированию перекрестного иммунитета к менингококкам других групп. Считается, что к формированию перекрестного иммунитета приводит и носительство сапрофита *N. lactamica*, а также некоторых других микроорганизмов, в том числе кишечных. Вообще процесс формирования иммунитета у бактерионосителей менингококковой инфекции до сих пор не изучен в достаточной мере, хотя и открывает явные возможности для создания эффективной поливалентной вакцины. Бактерионосительство менингококка очень распространено, в него вовлечено не менее 10% населения. При наличии эпидемического подъема это количество возрастает в разы. Причем в некоторых случаях бактерионосительство продолжается на протяжении месяцев. Предполагается, что определенную роль в этом играет способность к формированию микробной пленки (biofilm), детальное значение которой в патогенезе заболевания еще предстоит выяснить. Считается, что вероятность заболевания ребенка возрастает в 600—800 раз, если один из членов семьи является носителем менингококка [11].

Процессу генерализации способствует нарушение местного иммунитета. Фактором риска здесь является курение, наличие микоплазменной инфекции дыхательных путей, а также заболевание респираторными вирусами, содержащими нейроминидазу, причем в большей степени эта особенность характерна для менингококка серогрупп В, С, W-135.

Менингококковый назофарингит представляет собой еще одну, наряду с носительством, локализованную форму менингококковой инфекции. Как правило, заболевание характеризуется «сухим» насморком, першением в горле и при объективном осмотре проявляется гнездовой фолликулярностью задней стенки глотки. Эта форма имеет большое эпидемиологическое значение, так как чихание и кашель способствуют распространению инфекции.

Вообще вопросы предрасположенности к менингококковой инфекции интересовали еще исследователей начала XX века и, кстати, были ими неплохо изучены и убедительно обоснованы. Наиболее частыми называемыми причинами являются недостаточность компонентов комплемента (C5—C9) и перенесенная в прошлом спленэктомия. Для последнего контингента обсуждается необходимость применения вакцин против наиболее распространенных капсульных возбудителей — менингококка и пневмококка.

Генерализация заболевания (в том числе менингита) происходит гематогенно. Количество менингококков в крови резко возрастает и бактериемия всегда очень высока: 10^5 — 10^7 микроорганизмов в одном миллилитре. С

учетом того, что пептидогликан (основной компонент эндотоксина) составляет не менее 50% клеточной стенки *N. meningitidis*, заболевание сопровождается выраженной эндотоксемией [12, 13]. Кстати, С. А. Hart, Р. J. Thomson справедливо указывают на то, что подавляющее большинство менингококков при попадании в кровь быстро погибает. Отсюда чрезвычайно важной представляется способность микроорганизма выделять во внешнюю среду эндотоксин с помощью мелких поверхностных токсинсодержащих пузырьков (blebs) [14]. Возможно, доказанное Р. Brandtzaeg отсутствие нарастания биологически активных субстанций и провоспалительных цитокинов после введения антибиотиков при менингококцемии отчасти объясняется этой особенностью микроорганизма [15, 16]. Представляется весьма интересным и возможное формирование за счет blebs-реакции Санорелли—Шварцмана при фульминантной менингококцемии, но окончательных убедительных доказательств этому факту пока не получено.

Следовательно, менингококцемия начинается с резкого подъема температуры до высоких цифр и быстрого нарастания интоксикации. В целом с известной долей условности развитие клинической симптоматики при менингококцемии можно представить следующим образом: вначале гипертермия (у 94—100% больных), затем в первые 2—3 ч присоединяется головная боль (у 41% пациентов), если нет менингита, то вполне умеренная; боли в конечностях (очень важный клинический симптом!) и гиперестезия (более 50% больных) — 4—6 ч, резкая бледность (у 10—20%) в первые 8—12 ч, в дальнейшем нарастающая [8, 10, 17]. Очевидно, что приведенные симптомы не являются высоко специфичными и характеризуют, скорее, синдром бактериальной интоксикации. Поэтому весьма важным является появление сыпи у больных, хотя тот же М. J. Thomson указывает на то, что сыпь к 8—10-му часу заболевания возникает только у 61% больных, а в остальных случаях появляется позже [17]. Мало того, существуют, хотя и редко, клинические формы менингококковой инфекции, протекающие вообще без сыпи. Типичен геморрагический характер сыпи и ее локализация на нижней половине туловища, плечах и конечностях, хотя ее элементы могут присутствовать практически везде. Это могут быть пятнисто-папулезные элементы с небольшим геморрагическим компонентом (точки) в некоторых из них, первично-геморрагическая звездчатая сыпь, распространенная облаковидная сыпь с быстрым формированием некрозов. Характерно, что по мере усугубления заболевания сыпь распространяется и ее геморрагическая составляющая нарастает. Как и всякий эндотоксикоз, менингококцемия осложняется инфекционно-токсическим шоком и явлениями полиорганной недостаточности.

Здесь надо отметить, что американская и европейские классификации выделяют фульминантную менингококцемию как отдельную клиническую форму заболевания. И с этим вполне можно согласиться. Если при менингококковом менингите летальность, по европейским данным, составляет 3—5%, а при менингококцемии — 15—17%, то фульминантная менингококковая инфекция пока еще уносит жизни большинства больных. Причем мировые статистические исследования свидетельствуют о том, что в наименее выгодном положении здесь находятся подростки и молодежь до 25 лет. С появлением современных методов реанимации процент летальных исходов несколько снизился, но все еще в большинстве стран остается достаточно

высоким, как, кстати, при любом острейшем сепсисе [18]. Фульминантная менингококцемия, как и другие фульминантные формы инфекционных заболеваний, имеет клинические особенности, затрудняющие их раннюю своевременную диагностику. Обычно на начальных этапах заболевания у пациентов имеет место выраженная интоксикация с температурой 39,5—40°C и выше, сравнительно рано появляется и быстро распространяется первично-геморрагическая сыпь. Здесь важно максимально быстро оценить серьезность сложившейся ситуации. Как и при фульминантных формах некоторых инфекционных заболеваний характерен симптом «ипподрома» или «скачек» — имеющий место диссонанс между выраженной интоксикацией, распространенной геморрагической сыпью и относительно (мнимо!) стабильным состоянием пациента. Общеизвестно, что в терминальном периоде любого сепсиса присутствуют гипотония, тахипноэ, олигурия, расстройство сознания, изменение свойств пульса, ДВС и т. д. (кстати, при менингококцемии очень долго преобладают расстройства микроциркуляции, а гипотония развивается уже на самых поздних этапах). Здесь важно понять, что один или два симптома, чаще всего рост интоксикации и наличие распространяющейся геморрагической сыпи могут «временно лидировать». Если врач способен правильно оценить выраженность геморрагического синдрома и интоксикации, а не ошибаться с оценкой тяжести состояния пациента из-за его адекватности (расстройства сознания присоединяются на заключительных этапах болезни), наличия диуреза (мочевой пузырь был заполнен еще до нарастания ОПН), отсутствия выраженного тахипноэ и гипотонии (разовьется при усугублении заболевания через несколько часов), и начнет адекватную терапию, то у больного появится шанс.

Необходимо учитывать тот факт, что, несмотря на наличие объективных трудностей, диагноз менингококцемии должен быть поставлен как можно раньше, желательнее при фульминантных формах заболевания, еще до появления распространенной геморрагической сыпи. И главными действующими лицами здесь, кроме врача, должны стать родители больного ребенка. Как правило, их информированность о ВИЧ-инфекции, гепатите С, свином и всех других видах гриппа граничит с эрудицией. Однако о заболевании, которое реально в одночасье уносит детскую жизнь, практически нет никаких сведений. И даже при постановке такого диагноза врачи скорой помощи сталкиваются с трудностями и непониманием, объясняя жизненную необходимость срочной госпитализации больного. Если врач столкнулся с внезапно высоко залихорадившим пациентом (39,7—40°C), у которого нет характерных клинических признаков других заболеваний, больного следует осмотреть на наличие сыпи и, несмотря на ее возможное отсутствие, срочно госпитализировать в стационар, где за ним требуется установить тщательное динамическое наблюдение. Многочисленные детские и взрослые руководства по данной проблеме в сущности не предлагают ничего иного.

Существенно, что в течении обычных форм менингококцемии наблюдается период мнимого благополучия, наступающий на 6—8-м часу заболевания. Этот период назван самым «драматическим» в течении менингококцемии, потому что и родителями, и, к сожалению, врачом он может быть преждевременно рассмотрен как переломный, интенсивные лечебные мероприятия прекращены или даже не начаты.

С административных позиций необходимо осознать принцип, который в настоящее время правильно воспринят руководством здравоохранения разных уровней. Если в стационар поступает больной с генерализованной менингококковой инфекцией, то рассуждения о его контагиозности отступают на второй план, а на первый выходит необходимость оказания ему эффективной реанимационной помощи в соответствии с тяжестью возникших осложнений, как и при сепсисе любой другой этиологии. Должный профилактический режим при этом заболевании несложен и легко выполним.

В современной научной литературе указывается еще одна клиническая форма заболевания — хроническая менингококцемия, составляющая до 1% от всех случаев генерализованной менингококковой инфекции. Состояние больных нетяжелое, температура субфебрильная, самочувствие страдает мало. Заболевание может затягиваться на 1,5—2 мес. Наступает быстрый клинический и лабораторный эффект от использования пенициллина. В нелепых случаях описано развитие гнойного менингита.

Сам по себе бактериальный гнойный менингит является наиболее часто регистрируемой в мире формой заболевания. При постановке диагноза необходимо учитывать возраст пациента, от которого напрямую зависят клинические симптомы заболевания. Классическая менингеальная триада — жалобы на головную боль, рвоту и повышение температуры — встречается у взрослых и детей более старшего возраста. В этой возрастной группе, особенно у пожилых лиц, проблемы могут возникать с правильной трактовкой менингеальных симптомов. В основе их появления лежит феномен снижения порога чувствительности нервной ткани, появляющийся при повышении внутричерепного давления. Рефлекторно повышается тонус мышечной ткани, окружающей нервы (особенно крупные, например седалищный). Отсюда появление мышечной ригидности, характерной позы, а также фотофобии и гиперкинезии. Таким образом, выраженность менингеальных признаков, как и при всех «рефлекторных» симптомах, зависит от возраста пациента, особенностей его реактивности, исходного мышечного тонуса. Поэтому сомнительные менингеальные симптомы или просто проведение диагностической люмбальной пункции.

У маленьких детей, которые по возрасту не могут пожаловаться на головную боль, основными симптомами являются интоксикация, рвота без выраженной диареи, судороги, а также вялость ребенка и быстро развивающийся сопор. К диагностическим ошибкам на амбулаторном этапе и этапе приемного покоя относят постановку диагноза «острая кишечная инфекция» (рвота, гипертермия).

Таким образом, с практической точки зрения, необходимо четко разделять симптомокомплекс, присущий детям раннего возраста и более старшим пациентам с гнойным менингитом.

Вследствие отсутствия проблем с этиотропной терапией менингококкового менингита решающее прогностическое значение имеет своевременность назначаемого антибактериального лечения. На важность еще догоспитального введения антибиотиков при гнойном менингококковом менингите указывают практически все наиболее авторитетные источники.

Неоднозначное впечатление оставляют исследования, посвященные догоспитальному введению пенициллина при менингококцемии. Основопологающим, лежащим в основе современных протоколов, является цикл работ Р. Brandtzaeg конца восьмидесятых годов, дока-

завшего, что при введении пенициллина не происходит нарастания уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов с менингококцемией. Работы K. Cartwright начала девяностых годов убедительно свидетельствуют о снижении летальности у больных, получавших пенициллин на догоспитальном этапе [19]. Однако этому мнению противоречат результаты исследований датских ученых, указывающих на рост летальности в группе больных менингококцемией, получавших на догоспитальном этапе пенициллин [20, 21]. A. Harnden и соавт., проведшие ретроспективный анализ материалов всех исследований по данному вопросу, свидетельствуют об отсутствии прямой связи между летальностью от менингококцемии и введением антибиотика при быстрой транспортировке больных в стационар [22].

Возбудитель сохраняет высокую чувствительность к пенициллину, хотя в некоторых регионах, в основном африканских, описываются штаммы со сниженной чувствительностью к пенициллину. Von Gottberg (2008) указывает на существенное возрастание летальности как у ВИЧ-позитивных, так и у ВИЧ-негативных пациентов с гнойными менингитами, вызванными менингококками, со сниженной чувствительностью к пенициллину в Африке. В последние годы появились описания ципрофлоксацин-устойчивости менингококка в США и отдельные свидетельства о наличии штаммов со сниженной чувствительностью к ампициллину. Однако по-прежнему препаратом выбора для лечения менингококковой инфекции является пенициллин в суточной дозе 250 000—400 000 ЕД/кг, разделенной на 6 приемов. Цефотаксим по 200 мг/кг/сут или цефтриаксон по 100 мг/кг/сут на протяжении 5—7 дней являются альтернативными препаратами терапии.

Естественно, что прогноз в значительной степени определяется адекватной протившоковой (менингококцемия) и противоотечной (менингит) терапией.

Часто ключевым моментом патогенетической терапии этой группы больных является организация адекватной респираторной поддержки, остро необходимой как при шоке, так и при отеке головного мозга. Если нет возможности из-за тяжести состояния транспортировать пациента в реанимацию инфекционной или областной больницы, то к нему должна быть организована незамедлительная доставка необходимой аппаратуры. Имеющийся опыт свидетельствует об эффективности подобного подхода.

На профилактические мероприятия обращается значительное внимание, так как среди контактировавших с больным в течение недели до возникновения заболевания, как правило, отмечается значительное количество бактерионосителей. Профилактический прием антибактериальных препаратов необходим лицам, контактировавшим с пациентом в домашних условиях, по месту учебы или работы. С этой целью детям может быть назначен рифампицин по 10 мг/кг четырехкратно каждые 12 ч. Максимальная курсовая доза не должна превышать 600 мг. Для детей в возрасте до месяца доза рифампицина составляет 5 мг/кг. Можно использовать однократную инъекцию цефтриаксона в дозе 125 мг детям до 12 лет и 250 мг старше 12 лет.

Взрослым можно назначать ципрофлоксацин в виде однократной дозы 500 мг. Следует отметить, что носоглоточное носительство менингококка не ликвидируется назначением пенициллина, поэтому выделение менингококка из носовой слизи реконвалесцентов требует дополнительной санации.

Применение профилактических прививок является очень перспективным аспектом, направленным на кар-

динальное решение вопросов, связанных с менингококковой инфекцией. В настоящее время в мире используют несколько вакцин, в том числе вакцину против менингококка С и вакцины MCV4 и MCPV4 против серогрупп А, С, Y и W-135. Их общим недостатком является невозможность применения у детей раннего возраста вследствие низкой иммунологической эффективности. Кроме того, реальные трудности возникли с созданием вакцины против менингококка серогруппы В. В мире имеется опыт применения такой вакцины при купировании конкретной вспышки. В то же время частота антигенных трансформаций не позволяет использовать такую вакцину для профилактики заболеваний, вызываемых другими микроорганизмами данной серогруппы [2, 3, 5, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Caugant D. A., Maiden M. C. // *Vaccine*.— 2009.— Vol. 27 (Suppl. 2).—B64—70.
2. Wilder-Smith A. // *Curr. Opin. Infect. Dis.*— 2007.— Vol. 20, № 5.— P. 454—460.
3. Wilder-Smith A., Memish Z. // *Int. J. Antimicrob. Agents*.— 2003.— Vol. 21, № 2.— P. 102—106.
4. Harrison L. H., Trotter C. L., Ramsay M. E. // *Vaccine*.— 2009.— Vol. 27 (Suppl. 2).— B51—63.
5. Pelton S. I., Gilmet G. P. // *Expert Rev. Vaccines*.— 2009.— Vol. 8, № 6.— P. 717—727.
6. Lewis S., Sadarangani M., Hoe J. C., Pollard A. J. // *Ibid.*— P. 729—745.
7. Shao P. L., Chang L. Y., Hsieh S. M. et al. // *J. Formos Med. Assoc.*— 2009.— Vol. 108, № 7.— P. 539—547.
8. Wood C. Nelson *Textbook of Pediatrics*.— 2007.— Ch.190.
9. Brigham K. S., Sandora T. J. // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2009.— Vol. 21, № 4.— P. 437—443.
10. Mondell A. et al. *Principles of Infectious Diseases*.— 2006.
11. Neil R. B., Apicella M. A. // *Future Microbiol.*— 2009.— Vol. 4.— P. 555—563.
12. Hackett S. J., Guiver M., Marsh J. et al. // *Arch. Dis. Child.*— 2002.—Vol. 86.— P. 44—46.
13. Hackett S. J., Thomson A. P. J., Hart C. A. // *J. Med. Microbiol.*— 2001.— Vol. 50.— P. 847—859.
14. Hart C. A., Thomson P. J. // *BMJ*.— 2006.— Vol. 333.— P. 685—690.
15. Brandtzaeg P., Kierulf P., Gaustad P. et al. // *J. Infect. Dis.*— 1989.— Vol. 159.— P. 195—204.
16. Brandtzaeg P., Kierulf P., Gaustad P. et al. // *Prog. Clin. Biol. Res.*— 1988.— Vol. 272.— P. 263—271.
17. Thomson M. J., Ninis N., Perera R. et al. // *Lancet*.— 2006.— Vol. 367.— P. 397—403.
18. Dzipova O., Rozsypal H., Prochazka B., Benes J. // *Scand. J. Infect. Dis.*— 2009.— Vol. 41, № 5.— P. 348—354.
19. Cartwright K., Reilly S., White D., Stuart J. // *BMJ*.— 1992.— Vol. 305.— P. 143—147.
20. Sorensen H. T., Nielsen G. L., Schonheyder H. C. et al. // *J. Clin. Epidemiol.*— 1998.— Vol. 51.— P. 717—721.
21. Norgard B., Sorensen H. T., Jensen E. S. et al. // *J. Infect.*— 2002.— Vol. 45.— P. 144—151.
22. Harnden A., Ninis N., Thompson M. et al. // *BMJ*.—2006.— Vol. 332.— P. 1295—1298.

Поступила 02.09.09.

MENINGOCOCCAL INFECTION

I. A. Karpov

The article is devoted to meningococcal infection studying but not to the disease pathogenesis description in detail as it is well-known nowadays — a number of this infection problematic aspects are being discussed. Statistical data on the meningococcal infection spread in the world are presented, age risk groups are determined, the intoxication main clinical manifestations are described and the key moments for the pathogenic and preventive therapy are stated.

Key words: meningococcal infection, serotype, vaccination.



С. Н. БОРИСЕВИЧ, О. М. ВЕРГУН

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ КЛОФЕЛИНОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Белорусский государственный медицинский университет,
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования. Оценка выявляемости острых отравлений клофелином в Минске и определение характера таких отравлений.

Материал и методы. Обследована группа пациентов из 91 человека в возрасте от 18 до 40 лет, поступивших с предварительным диагнозом «острое отравление клофелином» в Городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи в течение I квартала 2009 г. Биологическим материалом являлась моча пациентов. Для химико-токсикологического исследования биообъекта использовали метод тонкослойной хроматографии в качестве предварительного метода и газовой хромато-масс-спектрометрии в качестве подтверждающего метода.

Результаты. К настоящему времени в нашей стране сложилась устойчивая тенденция к снижению числа острых отравлений клофелином. Среди них преобладают отравления с суицидальной целью и преимущественно у женщин в возрасте от 18 до 40 лет.

Заключение. Используемые в настоящее время в химико-токсикологической службе методы анализа биоматериала на наличие клофелина являются чувствительными, высокоспецифичными и надежными, однако они требуют процедуры пробоподготовки и являются дорогостоящими. Перспективным является метод иммуноферментного анализа. Это направление может обеспечить снижение материальных и временных затрат на определение содержания клофелина и других одурманивающих веществ в образцах различных типов.

Ключевые слова: клофелин, отравление, иммуноферментный анализ.

Клофелин (катапресан, гемитон, хлофазолин, МНН-клонидин) в химическом отношении представляет собой 2-(2,6-дихлорфениламино)-имидазолина гидрохлорид. Фармакокинетические параметры основания клофелина: $pK_a = 8,25$, $T_{1/2} = 12,7$ ч, связь с белком — 20% [1]. Клофелин является опасным психотропным веществом [2].

По химической структуре он сходен с нафтизином, галазолином, фентоламином.

Клофелин относится к гипотензивным средствам центрального действия. Препарат влияет на адренергические системы и является адреномиметическим и α -адреноблокирующим средством. Выраженная и стойкая гипотензия связана как с ослаблением работы сердца (возникает брадикардия), так и со снижением общего периферического сопротивления сосудов. Снижению артериального давления предшествует кратковременная гипертензия за счет возбуждения периферических α -адренорецепторов.

Результатом угнетающего влияния клофелина на центральную нервную систему является также анальгезирующий, седативный и снотворный эффект, снижение температуры тела. Препарат эффективен в малых дозах. Назначают клофелин внутрь (таблетки по 0,00015 г)

и парентерально (раствор для инъекций 0,01% в ампулах по 1 мл), раствор бесцветен, не имеет вкуса и запаха. При одновременном приеме снотворных и психотропных средств, этилового алкоголя наблюдается потенцирование центральных эффектов клофелина, что может привести к опасному осложнению при отравлении — ортостатической гипотонии [3—5].

Несмотря на то, что токсическая концентрация клофелина в сыворотке крови (0,025 мг/л) значительно превышает терапевтическую (0,0003—0,0015 мг/л), существует риск острых отравлений препаратом в результате передозировки при его назначении врачом без подбора индивидуальной начальной дозы и без учета особенностей больного (у 1/5 пациентов прием клофелина вызывает тахикардию и повышение артериального давления). Описаны случаи отравления новорожденных после лечения артериальной гипертензии в родах, а также случайных бытовых отравлений детей при приеме от 6 мкг клофелина на килограмм массы тела (легкая степень отравления) до 35 мкг/кг (тяжелая степень отравления).

По данным литературы за 1991—1997 гг., отравления клофелином носят преимущественно криминальный характер в форме посягательств на личность с помощью лекарственных препаратов [6, 7]. Правонарушители добавляют клофелин (а также галазолин, нафтизин) в алкогольные напитки (что усиливает и удлинняет их одурманивающее действие), которые предлагают гражданам для приведения их в бессознательное состояние с целью завладения имуществом, изнасилования и т. д.

Отравления клофелином характеризуются симптоматикой, сходной с отравлениями наркотиками, производными фенотиазина и барбитуровой кислоты, что затрудняет диагностику. Морфологические изменения не характерны [8]. Решающее значение в экспертной оценке отравлений имеют результаты химико-токсикологического и судебно-химического исследования.

Авторами статьи проведен сравнительный анализ методов фармацевтического и химико-токсикологического исследования клофелина [9].

По нормативным требованиям фармацевтического анализа подлинность клофелина в субстанции устанавливают по ИК- и УФ-спектрам поглощения и реакции обнаружения хлорид-иона [10—12], количественное содержание определяют титрованием в неводных растворителях [12]. Идентификацию в лекарственных формах осуществляют по УФ-спектру поглощения водного и щелочного раствора и методом высокоспецифичной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), количественный анализ проводят УФ-спектрофотометрическим методом и методом ВЭЖХ [13, 14].

Для анализа лекарственных форм описаны химические микрокристаллоскопические реакции с реактивами Марме, Зонненштейна, Рейнеке и раствором комплекса калия тетраiodоплюмбата (II) [15], пикриновой и пикролоновой кислотами [16], а также реакции окрашивания реактивом на основе нитрата серебра после тонкослойнохроматографического разделения смеси [17] и реактивом Драгендорфа после проведения элек-

трофореза на бумаге [18]. Количественное определение содержания клофелина в субстанции и лекарственных формах предложено проводить методом фотоэлектродетекции на основе реакции с натрия нитропруссидом [16, 19], экстракционно-фотометрическим методом, основанным на образовании ионных ассоциатов с метиловым оранжевым [20] и бромфеноловым синим [16, 18], и экстракционно-спектрофотометрически в пределах концентраций 2—40 мг/л экстрагента [18].

Однако из-за низкой чувствительности и неспецифичности большинства предложенных методов они непригодны для проведения химико-токсикологического исследования.

В нашей стране в последние годы наблюдается спад числа острых отравлений клофелином (рис. 1), вероятно, в связи со строгим учетом назначения и реализации препарата через аптечную сеть.



Рис. 1. Лица с отравлением клофелином, поступившие в Городскую клиническую больницу скорой помощи

Целью проведенного исследования явилась оценка выявляемости острых отравлений клофелином по Минску и характера таких отравлений.

Материал и методы

Обследована группа пациентов, поступивших с предварительным диагнозом «острое отравление клофелином» в Республиканский токсикологический центр по лечению острых отравлений химической этиологии психических больных Городской клинической больницы скорой медицинской помощи в течение I квартала 2009 г. В состав основной группы вошел 91 человек в возрасте от 18 до 40 лет. Биологическим материалом являлась моча пациентов.

Результаты и обсуждение

Забор биологического материала проводили не позднее чем через час после поступления больного в отделение. Указанный диагноз подтвержден данными метода тонкослойной хроматографии (предварительный метод) и методом газовой хромато-масс-спектрометрии на приборе «Agilent-6890N», США (подтверждающий метод). При исследовании методом ТСХ из 91 случая диагноз «отравление клофелином» подтвержден в 62 наблюдениях, что составило 68%, при исследовании биоматериала подтверждающим методом ГХ/МС диагноз «острое отравление клофелином» установлен в 91 случае, что составило 100%.

Как видно из рис. 2, чаще (69%) острое отравление клофелином отмечали у женщин.

При анализе причин отравлений (рис. 3) оказалось, что в подавляющем большинстве это суицидальные попытки (63 случая); вторую по численности группу составили случайные отравления (26), отравления, которые носили криминальный характер, составили 2% (2 пациента).

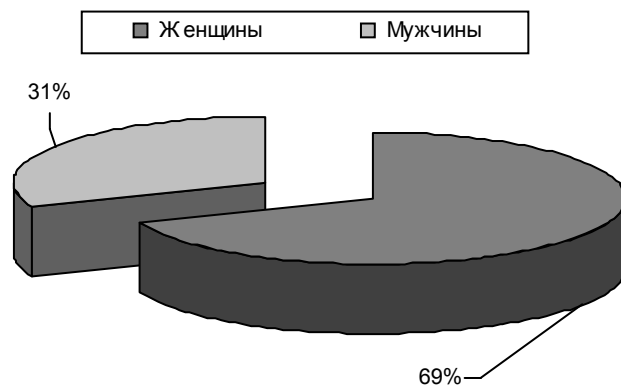


Рис. 2. Распределение отравлений между мужчинами и женщинами за I квартал 2009 г.

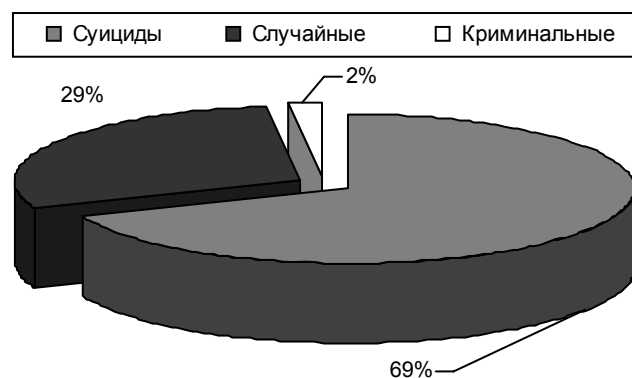


Рис. 3. Характер отравлений

Особенностью химико-токсикологического анализа содержания клофелина является низкий уровень концентраций в биожидкостях и тканях организма даже при приеме токсической дозы препарата. Это вызывает необходимость применения высокочувствительных и селективных физико-химических методов анализа, к числу которых относятся хроматография (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, ГХ/МС), УФ- и ИК-спектроскопия, а также иммунохимические методы.

Для проведения ТСХ-исследования клофелина предложено 9 систем растворителей: метанол—аммиак (100:1,5), хлороформ—ацетон (1:9), хлороформ—метанол—ацетон (7:2:1), бензол—диоксан—аммиак (60:35:5), хлороформ—аммиак (25:3), хлороформ—метанол (9:1), хлороформ—ацетон—диоксан—аммиак (45:5:47,5:2,5), циклогексан—толуол—диэтиламин (75:15:100), гексан—ацетон—аммиак (2:2:0,1), а также 7 способов детекции: в УФ-свете, в УФ-свете после солянокислого гидролиза при 120°C в течение 30 мин реактивом Драгендорфа, раствором нингидрина, йодплатиновым реактивом, в йодной камере, раствором роданида кобальта [6, 21—23]. Система «хлороформ—метанол—аммиак» (80:30:1) позволяет разделить клофелин и его основной метаболит 2,6-дихлорфенилгуанидин [8].

Разработаны методики ГЖХ на высокотемпературных жидких фазах различной полярности (OV-17, OV-101, SE-30 и др.) как на капиллярных, так и на набивных колонках с использованием пламенно-ионизационного и масс-спектрального детекторов [6, 16, 21, 24] и имеющие диапазон количественного определения 0,5 — 50 мкг/л.

Качественный и количественный анализ содержания клофелина методом ВЭЖХ проводят с использованием в качестве элюентов 0,01 моль/л раствора аммония перхлората в метаноле [21], смесь метанола и фосфатного буфера (55:45) [6, 25], смесь ацетонитрил—вода (5:15) [16] и др. [14]. Предел обнаружения составляет 1—2 мкг в анализируемой пробе. Данный метод позволяет обнаруживать и оценивать содержание клофелина в биоматериале в течение 7 сут после смерти [26].

Показана возможность идентификации производных имидазолина методом УФ-спектроскопии: в 0,1 моль/л растворе соляной кислоты клофелин имеет поглощение при длине волны 271 и 278 нм, нафтизин — 260 нм, галазолин — 265 нм [16].

Широко применяют радиоиммунный метод определения содержания клофелина в биообъектах [27]. Перспективным методом химико-токсикологического анализа, не требующим специальной очистки и концентрирования биопробы, является иммуноферментный метод. В Российской Федерации выпускаются готовые коммерческие наборы реагентов для скрининг-диагностики основных классов одурманивающих средств с гарантированным пределом их обнаружения 300—500 мкг/л [1]. Институт физиологически активных веществ РАН производит диагностикумы для обнаружения клофелина на основе гетерогенного иммуноанализа.

Актуальной проблемой является разработка отечественных диагностикумов для иммуноферментного исследования.

Выводы

1. К настоящему времени в нашей стране сложилась устойчивая тенденция к снижению числа острых отравлений клофелином. Превалируют отравления с суицидальной целью и преимущественно у женщин в возрасте от 18 до 40 лет.

2. Используемые в настоящее время в химико-токсикологической службе методы анализа биоматериала на наличие клофелина являются чувствительными, высокоспецифичными и надежными, однако они требуют процедуры пробоподготовки и являются дорогостоящими. Перспективным является метод иммуноферментного анализа. Он может обеспечить снижение материальных и временных затрат на определение содержания клофелина и других одурманивающих веществ в образцах различных типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Еремин С. К., Изотов Б. Н., Веселовская Н. В. Анализ наркотических средств.— М., 1993.
2. Постановление МЗ РБ от 28 мая 2003 г. № 26 «Об утверждении республиканского перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих государственному контролю в Республике Беларусь».
3. Попов И. М., Семенов Л. А. // Суд.-мед. экспертиза.— 1981.— № 3.— С. 55.

4. Томилин В. В., Лужников Е. А., Остапенко Ю. Н. // Суд.-мед. экспертиза.— 1991.— № 2.— С. 30—34.
5. Кичигина Л. С., Козловский В. И., Александрова Л. С. // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний: Тез. докл.— Минск, 1995.— С. 70—71.
6. Агинский В. Н., Зибров Т. С., Камаев А. В. и др. // Криминалистическое исследование материалов, содержащих клофелин: Метод. рекомендации.— М., 1991.
7. Кедров В. С., Бажанов Н. О. // Суд.-мед. экспертиза.— 1997.— № 3.— С. 18—20.
8. Вольграм Е. Н., Ходасевич Т. А. // Суд.-мед. экспертиза.— 1990.— № 4.— С. 47—49.
9. Борисевич С. Н. // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. трудов.— Вып. 10.— Минск, 2007.— С. 690—694.
10. British Pharmacopoeia.— 2000.— Vol. 4.
11. The United States Pharmacopoeia USP24-NF19: Supplement 2.
12. Клофелин: Нормативный документ Республики Беларусь 0404С-2008.
13. Клофелин раствор для инъекций 0,01% в ампулах № 10: Нормативный документ Республики Беларусь 4300-2002.
14. Клофелин таблетки 0,00015 г № 30 и № 50: Аналитический нормативный документ П. 01. 03/05699.
15. Болотов В. В., Бондар В. С., Маміна О. О. і інш. // Фармацевт. журн.— 1988.— № 5.— С. 45—47.
16. Саеб А. С. Химико-токсикологическое исследование клофелина: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.— Л., 1991.
17. Кобзар Я. В., Котенко О. М., Святненко Б. О. // Фармацевт. журн.— 1995.— № 2.— С. 101.
18. Лисионкова Г. А. Биофармацевтический анализ клофелина: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук.— Уфа, 1996.
19. Гусева Л. Н., Сивицкая О. К. // Фармация.— 1988.— № 5.— С. 75—76.
20. Болотов В. В., Маміна О. О., Бондар В. С., Стадніченко Е. І. // Фармацевт. журн.— 1989.— № 4.— С. 57—58.
21. Clarke E. G. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceutical, Body Fluids and Post-Mortem Material. — London, 1986.— P. 481—482.
22. Безина А. А., Салтыков Н. С., Федоров Ю. Н. // Суд.-мед. экспертиза.— 1983.— № 4.— С. 36—38.
23. Борисевич С. Н., Драбень Н. Н. // Клиническая лабораторная диагностика в XXI веке: Материалы VII съезда специалистов по клинической лабораторной диагностике.— Минск, 2007.— С. 21—22.
24. Мелентьев А. Б. // Суд.-мед. экспертиза.— 2001.— № 4.— С. 28—31.
25. Савчук С. А., Веселовская Н. В., Бродский Е. С. и др. // Хим.-фарм. журн.— 1999.— № 10.— С. 29—52.
26. Орестов С. М. Острые интоксикации клофелином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1996.
27. Jarrot B., Spector S., J. // Pharmacol. Exp. Ther.— 1978.— Vol. 207, № 1.— P. 195—202.

Поступила 18.06.09.

CLOPHELINUM ACUTE INTOXICATIONS AND POSSIBILITIES FOR THEIR LABORATORY DIAGNOSIS

S. N. Borisevich, O. M. Vergun

Objective. Evaluation of Clophelinum acute intoxications revealing in Minsk and determination of those intoxications character.

Material and methods. A group of patients consisted of ninety one patients aged 18 to 40 admitted to the City Clinical Hospital for Urgent Medical Assistance with the preliminary diagnosis Clophelinum acute intoxication in the first quarter of 2009 was examined. The patients' urine was used as the biological material. Thin layer chromatography was used as a preliminary method and gas chromatato-mass-spectrometry was applied as the confirming method for the bioobject chemical-and-toxicological study.

Results. Nowadays in our country a stable tendency to Clophelinum acute intoxication frequency reduction is observed intoxications with the suicidal aim mainly in women aged 18 to 40 dominating.

Conclusion. The methods of biomaterial analysis for Clophelinum detection applied nowadays are sensitive, highly specific and reliable but requiring the samples special preparation and being expensive. The immune ferment assay is considered to be very perspective. It can provide reduction of material and time expenditures for Clophelinum and other drugs detection in various types of samples.

Key words: Clophelinum, intoxication, immune ferment assay.

А. В. БЕЛЕЦКИЙ, М. А. ГЕРАСИМЕНКО, П. Г. СКАКУН,
С. И. ТРЕТЬЯК

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ

РНПЦ травматологии и ортопедии,
6-я городская клиническая больница Минска,
Белорусский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучение ближайших результатов первичного тотального эндопротезирования коленного сустава в молодом возрасте несвязанными эндопротезами с использованием цементной фиксации.

Материал и методы. В основу работы положен анализ клинических наблюдений 43 пациентов с патологией коленного сустава, прооперированных в период с 2003 по 2007 г. Продолжительность наблюдения составила от 12 до 69 мес. Возраст пациентов варьировал от 19 до 45 лет. Средний возраст составил 34,65 года. IV стадия (по Kellgren, 1986) заболевания отмечена в 25,6% случаев (11 человек), III — в 74,4% (32 пациента).

Результаты. Ближайшие результаты первичного эндопротезирования несвязанными эндопротезами коленного сустава у пациентов с посттравматическим гонартрозом и ревматоидным артритом в 78,5% и 93,3% наблюдений оказались отличными и хорошими соответственно, в 15,4% и 3,8% — удовлетворительными. Важно отметить, что лучших клинико-функциональных результатов удалось достичь в возрастных подгруппах до 30 лет: 100% (3) и 90,9% (10) отличных результатов среди пациентов с посттравматическим гонартрозом и ревматоидным артритом соответственно.

Заключение. Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава цементными несвязанными эндопротезами у пациентов молодого возраста с гонартрозом III—IV стадии различной этиологии является достаточно эффективной радикальной операцией, позволяющей значительно уменьшить болевой синдром, улучшить функциональные показатели, качество жизни и социальную адаптацию.

Ключевые слова: первичное тотальное эндопротезирование, коленный сустав, молодой возраст, несвязанный эндопротез, цементная фиксация.

Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава (ПТЭПКС) — это реконструктивное хирургическое вмешательство, заключающееся в замещении патологически измененных сочленяющихся суставных поверхностей бедренной и большеберцовой кости (в некоторых случаях и надколенника) на искусственные.

Последние десятилетия характеризуются большими достижениями в ортопедии. В первую очередь это относится к оперативному лечению ряда заболеваний и деформаций в результате разработки и внедрения в лечебную практику новых материалов, фиксаторов, конструкций и эндопротезов [1, 2].

Однако на сегодняшний момент важной и актуальной остается проблема, связанная с постоянным и неуклонным ростом числа пациентов молодого возраста, страдающих деформирующим артрозом коленного сустава [1—4].

В последние годы среди всех способов оперативного лечения деформирующего артроза коленного сустава III—IV стадии у пациентов молодого возраста, когда консервативная терапия и сохраняющие сустав оперативные вмешательства не дают клинического

результата, наиболее эффективным методом является тотальное эндопротезирование [5—10].

Все используемые в настоящее время имплантаты коленного сустава можно разделить на следующие основные группы.

1. Модульные эндопротезы, которые замещают лишь наиболее пораженные мышечки бедренной и большеберцовой кости. В случае выраженного монолокального артроза одного из мышечков бедра или большеберцовой кости (рассекающий остеохондрит) возможно монолокальное эндопротезирование мышечков коленного сустава. Это более щадящая операция, чем тотальное эндопротезирование коленного сустава, кроме того, она подразумевает более быстрый послеоперационный восстановительный период. В свою очередь это позволяет проводить однополюсное эндопротезирование у более молодых пациентов с менее выраженными изменениями в коленном суставе [6, 8, 11].

2. Эндопротезы пателлофemorального сустава применяют для эндопротезирования при выраженном изолированном пателлофemorальном артрозе (как правило, развившемся на фоне рассекающего остеохондрита суставной поверхности надколенника, хронической пателлофemorальной нестабильности, синдроме латеральной гиперпрессии надколенника) и др. [8, 11—14].

3. Связанные эндопротезы имеют петлевое, шарнирное или какое-либо другое связывающее устройство между бедренным и большеберцовым компонентом. Связанные эндопротезы для первичного эндопротезирования используют редко, так как их применение существенно затрудняет последующее реэндопротезирование коленного сустава, особенно в тех случаях, когда пациентов молодого и среднего возраста оперируют первично. Поэтому связанные эндопротезы в основном применяют при реэндопротезировании коленного сустава, а также в случаях выраженных осевых девиаций (вальгус $>30^\circ$, варус $<25^\circ$) на фоне значительной капсульно-связочной нестабильности [6, 9, 11, 15, 16].

4. Несвязанные эндопротезы не имеют между компонентами никакого соединяющего устройства. Наиболее часто (63—91%) для первичного эндопротезирования коленного сустава используют тотальные несвязанные эндопротезы. Показаниями к эндопротезированию несвязанными эндопротезами в молодом возрасте является гонартроз различной этиологии (на фоне ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА), быстро прогрессирующий посттравматический, после перенесенной болезни Кенига). Одним из главных достоинств данных эндопротезов является минимальная резекция суставных концов бедренной и большеберцовой кости, что сохраняет возможность для последующего реэндопротезирования в случае необходимости, простота имплантации и минимальная травматизация окружающих тканей. К недостаткам данных эндопротезов следует отнести сложность в достижении стабильности прооперированного сустава (равномерного натяжения бокового связочного аппарата при сгибании и разгибании), что особенно сложно при разной длине коллатеральных связок, патологической установке конечности (ротационные деформации голени, децентрации надколенника, умеренная вальгусная, варусная деформация коленного сустава) [6, 11, 17—20].

Материал и методы

Изучены ближайшие результаты первичного тотального эндопротезирования коленного сустава несвязанными эндопротезами с использованием цементной фиксации у молодых пациентов. В основу работы положен анализ клинических наблюдений 43 больных с патологией коленного сустава, прооперированных в период с 2003 по 2007 г. Продолжительность наблюдения составила от 12 до 69 мес.

Возраст пациентов варьировал от 19 до 45 лет (14 человек в возрасте до 30 лет, 29 — старше 30 лет). Средний возраст пациентов составил 34,65 года. IV стадия диагностирована у 11 больных, III — у 32. В 69,8% (30 человек) случаев причиной эндопротезирования являлся ЮРА, а в 30,2% (13) — травмы коленного сустава, полученные в молодом возрасте.

Во время операции использовали гемостатический жгут, который накладывали на уровне средней трети бедра. За счет мобилизации мягких тканей обеспечивали хороший обзор структур сустава. Поэтапно по шаблону проводили резекцию суставной поверхности мыщелков бедренной и большеберцовой кости с формированием опоры для компонентов эндопротеза. Во время предварительной установки шаблонов компонентов эндопротеза соответствующих размеров убеждались в их хорошей адаптации, восстановлении оси конечности, соответствии длин конечностей, контролировали амплитуду движений, а также стабильность сустава за счет коррекции баланса мягких тканей. Правильной имплантации компонентов тотального несвязанного эндопротеза коленного сустава с грубой деформацией суставных концов при III—IV стадии деформирующего остеоартроза достигали поэтапным устранением основных его патологических проявлений, к которым относится варусная или вальгусная девиация голени, сгибательно-разгибательная контрактура и нестабильность бокового связочного аппарата. Окончательное решение об объеме оперативного вмешательства принимали по ходу его выполнения. Важно отметить, что при первичном эндопротезировании у пациентов молодого возраста предпочтительно использовать максимально органосохраняющие способы при имплантации и те модели эндопротезов, которые предполагают минимальную степень резекции.

Все компоненты эндопротеза имплантировали с фиксацией их костным цементом. Последовательно имплантировали компоненты эндопротеза, вытесненную массу цемента тщательно удаляли. При зашивании послеоперационной раны проводили центрацию надколенника в межмышечковой борозде бедренного компонента как при разгибании, так и при сгибании. В случае отсутствия на суставной поверхности надколенника суставного гребня последний формировали в виде углообразного выступа при помощи рашпиля. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от причины гонартроза (дополнительно каждая группа была разбита на две подгруппы в зависимости от возраста пациентов: до 30 лет и старше 30 лет):

1-я группа — пациенты с посттравматическим гонартрозом (n=13), среди них больных в возрасте до 30 лет 3 (23,1%) человека, старше — 10 (76,9%). Во 2-ю группу вошли пациенты с гонартрозом на фоне ревма-

тоидного артрита (30): в возрасте до 30 лет — 11 (36,7%) больных, старше 30 лет — 19 (63,3%).

Результаты и обсуждение

Ближайшие результаты первичного эндопротезирования несвязанными эндопротезами коленного сустава у пациентов с посттравматическим гонартрозом и ревматоидным артритом в 78,5% (11) и 93,3% (28) наблюдений оказались отличными и хорошими соответственно, в 15,4% (3) и 3,8% (2) — удовлетворительными. Важно отметить, что лучших клинико-функциональных результатов удалось достичь в возрастных подгруппах до 30 лет: 100% (3) и 90,9% (10) отличных результатов среди пациентов с посттравматическим гонартрозом и ревматоидным артритом соответственно.

Приведем пример из практики. Б о л ь н о й К., 26 лет. В возрасте 11 лет после переохлаждения заболел ангиной. После самостоятельного лечения появились боли в крупных суставах. При обращении за медицинской помощью был выставлен диагноз ЮРА. В течение 11 лет отмечал нарастание болевого синдрома и нарушения функции коленных суставов. Получал лечение у врача-ревматолога, однако поражение коленных суставов прогрессировало, нарастал болевой синдром и ограничение амплитуды движения суставов. При поступлении в Белорусский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии (БелНИИ ТО): функция ходьбы нарушена вследствие контрактуры коленных суставов, объем движений в левом коленном суставе 90/0/0°. В БелНИИ ТО 10.07.03 больному в возрасте 22 лет было выполнено тотальное эндопротезирование левого коленного сустава с применением несвязанного эндопротеза с цементной фиксацией. Получен отличный клинико-функциональный результат: 91 балл (до операции 25 баллов) по шкале Knee Society Scores. Объем движений в левом коленном суставе 100/0/5°, болей нет, ходьба по ровной поверхности не ограничена, по лестнице спускается держась за перила. Срок наблюдения 4,3 года.

Выводы

1. Применение модульных эндопротезов оправдано при монолокальном артрозе одного из мыщелков бедра или большеберцовой кости.

2. Эндопротезы пателлофemorального сустава в основном используют при пателлофemorальном артрозе на фоне рассекающего остеохондрита суставной поверхности надколенника, хронической пателлофemorальной нестабильности, синдроме латеральной гиперпрессии надколенника.

3. Связанные эндопротезы имплантируют при резэндопротезировании коленного сустава, в случаях выраженных осевых девиаций (вальгус >30°, варус < 25°) на фоне значительной капсульно-связочной нестабильности.

4. Несвязанные эндопротезы применяют при гонартрозе III—IV стадии различной этиологии (на фоне ювенильного ревматоидного артрита, быстро прогрессирующем посттравматическом гонартрозе, после перенесенной болезни Кенига).

5. Применение несвязанных эндопротезов цементной фиксации при эндопротезировании в молодом возрасте при гонартрозе III—IV стадии в 91—100% случаев имеет отличные и хорошие ближайшие результаты.

6. Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава цементными несвязанными эндопротезами у пациентов молодого возраста с гонартрозом III—IV стадии различной этиологии является достаточно эффективной радикальной операцией, позволяющей значительно уменьшить болевой синдром, улучшить функциональные показатели, качество жизни и социальную адаптацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Косинская Н. С. Дегенеративно-дистрофические поражения костно-суставного аппарата.— Л., 1961.
2. Пинчук Л. С., Николаев В. И., Цветкова Е. А. Эндопротезирование суставов: технические и медико-биологические аспекты.— Гомель, 2003.
3. Денисов Л. Н., Болотина А. Ю. // Клинич. ревматология.— 1995.— № 1.— С. 67—72.
4. Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Орлецкий А. К. и др. // Вестн. травматологии и ортопедии.— 2001.— № 2.— С. 96—99.
5. Белецкий А. В., Герасименко М. А., Скакун П. Г. и др. // Новості хирургії.— 2008.— № 3.— С. 61—67.
6. Корж Н. А., Филиппенко В. А., Дедух Н. В. // Вісник ортопедії травматології та протезування.— 2004.— № 3.— С. 75—79.
7. Подрушняк Е. П. Возрастные изменения и заболевания опорно-двигательного аппарата человека.— К., 1987.
8. Цыкунов М. Б. Компенсация и восстановление функций коленного сустава при повреждениях его капсульно-связочных структур средствами функциональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1997.
9. Kuttner K., Goldberg V. M. Osteoarthritic Disorders.— Rosemont, 1995.
10. Lapidula G., Iannone F., et al. // Clin. Exp. Rheumatol.— 1997.— Vol. 15, № 3.— P. 247—254.
11. Buechel F. F. // Clin. Orthop.— 1990.— Vol. 260.— P. 170—175.
12. Оганесян О. В., Троценко В. В., Ушакова О. А. и др. // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии: Сб. науч. работ к 70-летию ЦИТО.— М., 1991.— С. 55—60.
13. Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Орлецкий А. К. и др. // Вестн. травматологии и ортопедии.— 2001.— № 2.— С. 96—99.

14. Jackson R. W. // Operative Arthroscopy / Ed. J. B. McGinty.— New York, 1991.— P. 319—323.

15. Пустовойт Б. А. Синдром варусный диспластический коленного сустава (Диагностика и хирургическое лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харьков, 1991.

16. Хамоков З. Х., Гнелица Н. Н., Загородний Н. В. Эндопротезирование коленного сустава тотальными несвязанными эндопротезами.— Воронеж, 2003.

17. Cicuttini F. M., Spector T. D. // Ann. Rheum. Dis.— 1996.— Vol. 55, № 9.— P. 665—667.

18. Kohn D., Rupp S. // Orthopade.— 2000.— Bd 29.— S. 697—707.

19. Spector T. D., Harris P. A., Hart D. J., et al. // Arthr. Rheum.— 1996.— Vol. 39, № 6.— P. 988—995.

20. Whiteside L. A. // Clin. Orthop.— 1999.— Vol. 367.— P. 130—140.

Поступила 19.03.09.

TOTAL ARTHROPLASTY OF KNEE JOINT IN YOUNG PATIENTS

A. V. Beletsky, M. A. Gerasimenko, P. G. Skakun, S. I. Tretyak

Objective. Study of near outcomes of primary total arthroplasty of knee joint in young patients applying unbound endoprosthesis with cement fixation.

Material and methods. The data of the clinical observations analysis in 43 patients with the knee joint pathology operated on in 2003—2007 were considered as the base for the work. The observation duration was 12 to 69 months. The patients' age varied from 19 to 45 years, the mean age being 34.65 years. The disease IV stage (by Kellgren) was diagnosed in eleven cases (25.6%), the III stage was revealed in 32 patients (74.4%).

Results. The near outcomes of primary arthroplasty of knee joint in patients with posttraumatic gonarthrosis and rheumatoid arthritis applying unbound endoprosthesis in 78.5% of cases were excellent and in 93.3% of patients — good respectively, in 15.4% and 3.8% — satisfactory. It was important to stress that the clinico-functional results were better in the age group under 30 years: excellent results were achieved in 100% (n=3) and 90.9% (n=10) of cases of posttraumatic gonarthrosis and rheumatoid arthritis respectively.

Conclusion. Primary total arthroplasty of knee joint in young patients with gonarthrosis III-IV stage of various etiologies applying unbound endoprosthesis with cement fixation is a rather efficient operation allowing reduce the pain syndrome significantly, improve the functional parameters, the quality of life and social adaptation.

Key words: primary total arthroplasty, knee joint, young age, unbound endoprosthesis, cement fixation.

Ж. К. АВЕР, В. А. ЛИСКОВИЧ, К. А. МАНДРИК

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ПОЗДНЕМ ГЕСТОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ КАК СИМПТОМ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродненский государственный университет им. Я. Купалы

Цель исследования. Определение степени выраженности перекисного окисления белков, фрагментации окисленных белков, эндогенной интоксикации у женщин с нормально протекающей беременностью и осложненной гестозом.

Материал и методы. Обследовано 29 беременных женщин, находившихся под наблюдением в Гродненском областном клиническом перинатальном центре, у 19 из них диагностированы гестозы, у 10 констатировано нормальное течение беременности.

Результаты. Установлено, что в III триместре (37—40 нед беременности) у беременных женщин с гестозом уве-

личивается количество спонтанно окисленных белков, регистрируемых при λ , равной 270 нм (альдегидфенилгидразоны). Повышено содержание в плазме крови фрагментированных протеинов, определяемых при λ , равной 254, 270 и 280 нм. Количество тирозинсодержащих пептидов в плазме крови женщин с патологией беременности увеличено в 4,2 раза по сравнению с нормально протекающей беременностью.

Заключение. У беременных женщин с гестозом снижены физиологические возможности организма противостоять свободнорадикальным процессам, что характеризуется уменьшением отношения стимулированное/спонтанное перекисное окисление белков плазмы крови. Высказано предположение о необходимости продолжения антиоксидантной терапии вплоть до наступления родов.

Ключевые слова: гестоз, перекисное окисление белков, степень фрагментации окисленных белков, эндогенная интоксикация.

Гестоз — осложнение, часто встречающееся при беременности, характеризующееся неспособностью адаптационных механизмов материнского организма адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Частота встречаемости гестозов составляет 8—16%, они занимают 2—3 место в структуре материнской смертности.

Среди причин поздних гестозов ведущее место отводится экстрагенитальной патологии, аутоиммунным нарушениям, эндокринным заболеваниям, психологической дезадаптации женщин и др.

При данной патологии наблюдается повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов в крови, а также нарушение функционирования антиоксидантной системы [1—3].

Свободнорадикальные процессы приводят к изменениям содержания не только липидов, составляющих основу биомембран, но и белков — важнейших компонентов клеток. Однако в доступной литературе встречается очень мало работ, посвященных исследованию состояния перекисного окисления белков (ПОБ) при гестозах.

В связи с этим целью настоящей работы стало определение степени выраженности ПОБ плазмы крови беременных с гестозами по сравнению с женщинами с нормально протекающей беременностью. В условиях такой сильной физиологической нагрузки, как беременность, так же как и при клинически выраженной патологии, интенсификация процессов свободнорадикального окисления становится более значимой. Изменение интенсивности ПОБ крови фактически отражает направленность свободнорадикальных процессов во всем организме.

Материал и методы

Обследовано 29 беременных женщин, находившихся под наблюдением в Гродненском областном клиническом перинатальном центре, у 19 из них диагностированы гестозы, у 10 констатировано нормальное течение беременности. Сроки физиологической и осложненной гестозом беременности составляли 37—40 нед.

Образцы крови для исследования уровня ПОБ, степени фрагментации окисленных белков и эндогенной интоксикации отбирали из локтевой вены после установления клинического диагноза.

Спонтанную и металлкатализируемую модификацию белков определяли по методу, основанному на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов [4, 5].

Перед исследованием плазму крови разводили физраствором в соотношении 1:10. При определении спонтанного окисления белков 0,05 мл разведенной плазмы инкубировали с 0,95 мл 15 ммоль калий-фосфатного буфера, pH 7,4 при 37°C в течение 15 мин. Металлкатализируемое ПОБ определяли в среде, состоявшей из 0,75 мл калий-фосфатного буфера и 0,05 мл плазмы в разведении 1:10. В качестве стимулирующей системы в пробу добавляли 0,1 мл смеси 10 ммоль Fe²⁺ и 10 ммоль ЭДТА 1:1. Туда же вносили 0,1 мл 1 М Н₂O₂. После инкубации в пробу добавляли 1 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУК) для осаждения белков, затем 1 мл 10 ммоль 2,4-динитрофенилгидразина, приготовленного на 2 М HCl, для окрашивания продуктов ПОБ. Спустя 1 ч инкубации при комнатной температуре содержимое из стеклянных пробирок переносили в пластмассовые и центрифугировали при 6000 g в течение 10 мин. Осадок дважды промывали смесью этанола и этилацетата в соотношении 1:1 (2 мл), каждый раз ресуспендируя его стеклянной лопаточкой. После последнего центрифугирования осадок подсушивали, обду-

вая его феном в течение 2 мин, растворяли в 3 мл 8 М мочевины с подкислением 1 каплей 2 М HCl.

Продукты, образовавшиеся в результате перекисного окисления, регистрировали при λ , равной 270 нм (альдегидфенилгидразоны) и 363 нм (кетондинитрофенилгидразоны). Степень окислительной модификации белков выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.) на 1 мг белка, который определяли микробюретовым методом, или на 1 мл плазмы [6].

Степень фрагментации окисленных белков исследовали методом, описанным в литературе [5, 7]. Для этого в стеклянные пробирки вносили 0,05 мл разведенной 1:10 плазмы и 0,95 мл 15 ммоль калий-фосфатного буфера, pH 7,4 (степень фрагментации спонтанно окисленных белков) и 0,75 мл буфера (металлкатализируемая модификация протеинов). В качестве стимулирующей ПОБ системы использовали 0,1 мл свежеприготовленной смеси 1:1 10 ммоль FeSO₄ и 10 ммоль ЭДТА, затем добавляли 0,1 мл 1 М Н₂O₂. Общий объем пробы 1 мл. После 15 мин инкубации при 25°C белки осаждали 20% ТХУК (1 мл), снова инкубировали 15 мин (для полного осаждения протеинов) и центрифугировали 20 мин при 6000 g. Надосадочную жидкость, содержащую фрагментированные протеины, переносили в чистые стеклянные пробирки, а осадок выбрасывали. Для фотометрирования брали 0,5 мл супернатанта, разбавляли его 2,5 мл физраствора и определяли оптическую плотность при λ , равной 254, 270 и 280 нм. Результаты выражали в единицах оптической плотности на 1 мг белка и 1 мл плазмы.

Эндогенную интоксикацию оценивали, исследуя плазму крови на количество тирозинсодержащих пептидов [8].

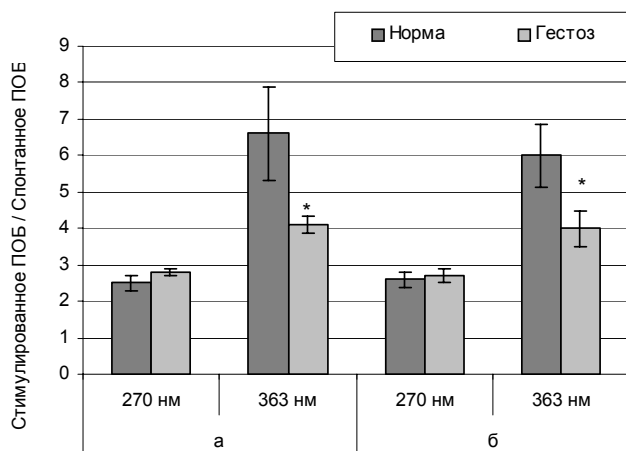
Полученные данные подтверждали статобработке методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows. Поскольку чувствительный тест Шапиро—Уилка показал значимые отклонения от нормального распределения, то был взят непараметрический метод Манна—Уитни. Достоверными считали различия между сравниваемыми группами при значениях $P < 0,05$.

В работе использовали реактивы «Реахим» марки «хч» и «чда».

Результаты и обсуждение

Установлено, что в плазме крови женщин, беременность у которых сопровождалась гестозом, наблюдалось повышение уровня спонтанно окисленных белков, регистрируемых при λ , равной 270 нм. Как известно, на этой длине волны определяются альдегидфенилгидразоны. Количество кетондинитрофенилгидразонов существенно не отличалось в сравниваемых группах. Изменение уровня металлкатализируемого ПОБ носило разнонаправленный характер. Достоверное увеличение стимулированного ПОБ, регистрируемого при λ , равной 270 нм, отмечено в группе с гестозами. В то же время при λ , равной 363 нм, наблюдалось статистически значимое уменьшение кетондинитрофенилгидразонов. Изменение количества стимулированного ПОБ, характеризующего резервные физиологические возможности организма, указывает на их снижение у женщин с осложненной гестозом беременностью. Это подтверждается также отношением спонтанного и стиму-

лированного ПОБ (рис.). Видно, что при λ , равной 363 нм, оно достоверно ниже в группе беременных с гестозами. Причем разница очевидна как при расчете на 1 мг белка, так и на 1 мл плазмы.



Отношение стимулированного и спонтанного ПОБ плазмы крови женщин с нормально протекающей беременностью и осложненной гестозом: а — на 1 мг белка; б — на 1 мл плазмы

Определение степени фрагментации окисленных белков выявило увеличение ее у беременных с гестозами, регистрируемое при λ , равной 254, 270 и 280 нм в расчете на 1 мл плазмы.

Описаны результаты исследования антиоксидантной активности (АОА), содержания малонового диальдегида (МДА) в крови беременных женщин с нормально протекающей беременностью и токсикозами по триместрам (17—28, 29—34 и 35—40 нед) [9]. Показано, что при физиологической беременности АОА крови нарастала начиная с конца I триместра, достигая максимума к 30-й неделе, а уровень МДА мало изменялся на всех сроках наблюдения. В отличие от этого при токсикозах АОА в крови оставалась постоянной, тогда как содержание МДА нарастало с 26-й по 34-ю неделю, достигая максимума в период с 30-й по 34-ю неделю. Эти данные, по мнению авторов, согласуются с гипотезой о важной роли усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникающего вследствие недостаточности АОС организма, в патогенезе гестозов и могут рассматриваться как новое прямое доказательство нарушения суммарной АОА при гестозах.

Данное исследование проводили в сроки 37—40 нед беременности, то есть в III триместре. Несмотря на то, что по данным Н. М. Шилиной в конце беременности, осложненной гестозом, происходит нормализация содержания МДА, авторы наблюдали повышенный уровень ПОБ, снижение резервных физиологических возможностей организма (см. рис.) и увеличение количества (в 4,2 раза) тирозинсодержащих пептидов, расцениваемое как проявление эндогенной интоксикации [9].

Известно, что поврежденные свободными радикалами протеины могут находиться в клетках часами и даже днями, а продукты ПОЛ подвергаются детоксикации через несколько минут [10]. Это позволяет рассматривать модифицированные протеины в качестве относительно стабильных показателей окислительного стресса, что имеет большое значение в клинической практике.

Е. Е. Дубининой и соавт. высказана мысль о том, что способность протеинов взаимодействовать в организме с радикальными соединениями расценивается как проявление их антиоксидантной активности. В этой связи присутствие в плазме крови повышенных количеств модифицированных белков указывает не только на выраженность окислительного стресса, но и на эффективность антиоксидантной защиты. Накопление окисленных протеинов рассматривается как один из факторов регуляции их синтеза и распада, активации мультимолулярных протеаз, избирательно разрушающих окисленные белки. «Утилизацию» измененных протеинов можно расценивать как проявление вторичной антиоксидантной защиты в тканях [10].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при одном из видов эндогенного токсикоза (гестозы) имеет место усиление процессов окислительной модификации протеинов, выявляющееся в конце беременности, когда ПОЛ практически приходит к норме [9]. Последнее указывает, по-видимому, на необходимость проведения антиоксидантной терапии вплоть до наступления родов.

ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В. И., Мурашко М. Е., Бурляев В. А. // *Акушерство и гинекология*.— 1995.— № 6.— С. 3—5.
- Абраменко В. В. // *Акушерство и гинекология*.— 1988.— № 6.— С. 67—71.
- Шилина Р. И. // *Акушерство и гинекология*.— 1988.— № 6.— С. 25—29.
- Вьюшина А. В., Герасимова И. Т., Флеров М. А. // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*.— 2002.— Т. 133, № 3.— С. 286—288.
- Мандрик К. А. // *Вестник ГрГУ*.— 2008.— Сер. 2.— № 2.— С. 129—137.
- Плехан М. И. // *Химия белка*.— М., 1951.— С. 191—195.
- Дубинина Е. Е. // *Вопр. мед. химии*.— 2000.— Т. 46, вып. 4.— С. 398—409.
- Лобко Н. Ф., Гаврилов В. Б., Конев С. В. // *Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. наук*.— 2003.— № 4.— С. 114—119.
- Шилина Н. М. // *Вопр. мед. химии*.— 1999.— Т. 45, вып. 5.— С. 398—406.
- Дубинина Е. Е., Пустыгина А. В. // *Укр. біохім. журн*.— 2008.— Т. 80, № 6.— С. 5—18.

Поступила 03.08.09.

PEROXIDATION OF BLOOD PLASMA PROTEINS UNDER LATE TOXEMIA OF PREGNANCY AS ENDOGENIC INTOXICATION SYMPTOM

Zh. K. Aver, V. A. Liskovich, K. A. Mandrik

Objective. Determination of pronouncement of proteins peroxidation, oxidized proteins fragmentation, endogenous intoxication in women with a normal course of pregnancy and in case of complications by toxemia of pregnancy.

Material and methods. Twenty nine pregnant women observed in Grodno Regional Clinical Perinatal Center were examined. Toxemia of pregnancy was diagnosed in nineteen of them, the pregnancy course was normal in the remaining ten women.

Results. It was determined that in the III trimester (37—40 weeks of pregnancy) pregnant women with toxemia of pregnancy demonstrated increasing of the proteins number oxidized spontaneously registered at $\lambda=270$ nm (aldehyde phenylhydrazone). The plasma fragmented proteins concentrations detected at $\lambda=254$, 270 and 280 nm were elevated. The quantity of tyrosine containing peptides was increased 4.2-fold in women having pregnancy pathology as compared with the physiologic pregnancy.

Conclusion. The organism functional capability to resist free radical processes was reduced in pregnant women suffering from toxemia of pregnancy manifesting by the ratio the plasma proteins peroxidation stimulated/the plasma proteins peroxidation spontaneous. It was supposed that the antioxidant therapy should be performed up to the moment of delivery.

Key words: toxemia of pregnancy, proteins peroxidation, oxidized proteins fragmentation degree, endogenous intoxication.

Е. Л. АЛЬКЕВИЧ, А. Н. ВОРОБЬЕВ, И. В. ВОРОБЬЕВА,
С. В. ШЛЯХТИН, Е. И. МИХАЙЛОВА, Т. В. ТРУХАЧЕВА

ИЗУЧЕНИЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ КАПСУЛ ТРОПИСЕТРОНА

РУП «Белмедпрепараты»,
Гомельская областная клиническая больница

Цель исследования. Сравнительное изучение основных фармакокинетических параметров лекарственных средств «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан» («Novartis», Испания).

Материал и методы. Исследование проводили по схеме простого слепого сравнительного нерандомизированного исследования. В исследование было включено 18 добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 24 года). Группы добровольцев по 9 человек принимали препараты по перекрестной схеме по 5 мг однократно. Забор проб крови объемом 5 мл проводили до приема препарата (0,0); через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 9,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема препарата. Период между курсами составлял 10 дней. Количественное определение содержания трописетрона в образцах плазмы крови здоровых добровольцев проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием при длине волны экстинкции/эмиссии флуоресценции 283/340 нм.

Результаты. Исследованные фармакокинетические параметры, основанные на измеренных концентрациях, свидетельствуют об отсутствии различий между обеими лекарственными формами трописетрона. Так, значения C_{max} для трописетрона и навобана составляли $19,16 \pm 0,93$ нг/мл и $16,84 \pm 0,63$ нг/мл, AUC_{0-48} — $204,80 \pm 8,83$ нг·ч/мл и $194,60 \pm 9,11$ нг·ч/мл, $AUC_{0-\infty}$ — $209,9 \pm 0,05$ нг·ч/мл и $218,6 \pm 8,8$ нг·ч/мл соответственно. Дисперсионный анализ значений AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми препаратами. Границы оцененного 90% доверительного интервала находятся в допустимых пределах (80—125% для AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ и 75—133% для C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$).

Заключение. Изученные лекарственные формы трописетрона биоэквивалентны.

Ключевые слова: трописетрон, фармакокинетические параметры, биоэквивалентность.

Несмотря на прогресс в лечении пациентов, получающих противоопухолевые препараты, достигнутый за последние двадцать лет, такие побочные симптомы, как тошнота и рвота, сохраняют свою значимость. Применение современных средств поддерживающего лечения способно не только значительно улучшить качество жизни, но и в ряде случаев увеличить общую и безрецидивную выживаемость пациентов с онкологическими заболеваниями.

В 1998 г. на основании результатов Перуджийской международной противорвотной консенсусной конференции, включившей представителей многих ведущих международных организаций, были выработаны новые рекомендации по проведению противорвотной терапии у онкологических больных, получающих противоопухолевые препараты. В этих рекомендациях трописетрон был включен в качестве одного из основных антиэметических средств, применяемых у пациентов онкологического профиля. Благодаря высокоспецифичной и необратимой блокаде серотониновых рецепторов (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ₃-рецепторы) как афферент-

ных нервных окончаний, так и энтерохромаффинных клеток, длительности действия, позволяющей назначать препарат однократно в сутки, и высокой эффективности, показанной в ряде контролируемых клинических исследований, трописетрон является препаратом выбора при высоко- и среднеэметогенной химиотерапии. Кроме того, препарат, единственный из блокаторов 5-НТ₃-рецепторов, можно с равной эффективностью и в той же дозировке назначать перорально при высокоэметогенном цитостатическом воздействии.

Трописетрон всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью (более чем на 95%). Период полуабсорбции составляет в среднем около 20 мин. Неспецифическое связывание трописетрона с белками плазмы (преимущественно с α_1 -гликопротеинами) составляет 71%. Максимальная концентрация в плазме достигается в пределах 3 ч. Биодоступность зависит от величины дозы: после приема препарата в дозе 5 мг она достигает приблизительно 60% и повышается (вплоть до 100%) после приема препарата в дозе 45 мг. Метаболизм трописетрона осуществляется путем гидроксирования в 5, 6 или 7 положениях индольного гетероцикла с последующим образованием глюкуронида или сульфата и выводится из организма с мочой или желчью (соотношение содержания метаболитов в моче и кале составляет 5:1). Активность метаболитов трописетрона в отношении 5-НТ₃-рецепторов значительно ниже по сравнению с действием самого препарата, и они не участвуют в реализации фармакологического действия препарата.

Оценка биоэквивалентности генерических лекарственных средств (средства, содержащие то же лекарственное вещество в такой же дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство) считается основным видом медико-биологического контроля их эффективности. Исследования биоэквивалентности двух препаратов позволяют сделать обоснованный вывод об их эффективности по меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем проведение клинических испытаний.

В рамках разработки лекарственного средства «Трописетрон» в форме капсул, содержащих трописетрон гидрохлорид в количестве 5 мг, производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) на основании распоряжения Министерства здравоохранения Республики Беларусь №01-11-14/5415 от 24.07.2007 г. «О проведении исследования лекарственного средства «Трописетрон» было проведено простое слепое рандомизированное клиническое исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов «Трописетрон 5 мг» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан 5 мг» («Novartis», Испания). Исследование было выполнено в соответствии с международными стандартами GLP и GCP и согласно требованиям и принципам, сформулированным в Хельсинкской декларации.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Гомельской областной клинической больницы. В исследование было включено 18 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 25 лет). Критериями включения в исследование являлись: возраст 18—

45 лет; верифицированный диагноз «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела не выходила за пределы $\pm 15\%$ по весо-ростовому индексу Кетле; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Добровольцы подчинялись требованиям протокола по режиму питания и приема лекарственных средств; добросовестно выполняли предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдали схему исследования. Всесторонний клинический и лабораторный скрининг проводили в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников.

Исследование проводили по схеме простого слепого сравнительного нерандомизированного исследования. В случайном порядке 9 добровольцев принимали сначала исследуемый препарат, затем — препарат сравнения. Время между приемом обоих препаратов составило 10 дней, которые необходимы для выведения препаратов из организма.

Забор проб крови для количественного определения содержания трописетрона проводили до приема препарата (0,0); через 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0; 6,0; 9,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема исследуемого или референтного препарата из локтевой вены через кубитальный катетер. Первую пробу крови брали утром до приема препарата, натощак, через 5—10 мин после установки катетера.

Объем каждой пробы крови составлял 5 мл. Точное время забора каждой пробы регистрировали в индивидуальной регистрационной карте добровольца. Пробы брали в пластиковые пробирки для забора крови с гепарином. Плазму крови отделяли центрифугированием (10 мин, 2500 г) и замораживали. Образцы плазмы крови хранили при температуре -20°C вплоть до количественного анализа содержания трописетрона.

Количественное определение содержания трописетрона в образцах плазмы крови здоровых добровольцев осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрическим детектированием. Анализ проводили на жидкостном хроматографе с использованием хроматографической колонки размером 150·4,6 мм, заполненной сорбентом «Nupersil GOLD C18» с размером частиц 5 мкм (фирма «Thermo»). Детектирование осуществляли при длине волны экстинкции/эмиссии флуоресценции 283/340 нм. Относительное стандартное отклонение при концентрации 15 нг/мл составило 5,16%. Трописетрон извлекали из плазмы путем жидкостной экстракции с использованием дихлорметана (хч, «НеваРеактив», Россия). Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки. Определение линейности методики количественного определения трописетрона в образцах биоматериала проводили до 30 нг/мл. По результатам количественного определения был построен калибровочный график, представляющий прямую линию с коэффициентом корреляции 0,9953. Предел количественного определения трописетрона в образцах плазмы крови составил 0,2 нг/мл.

Оценка биоэквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения была основана на сравнении значений фармакокинетических параметров, оце-

ненных непосредственно по данным «концентрация (C)—время (t)» для исследуемого препарата и препарата сравнения. Индивидуальные значения площадей под кривыми «концентрация—время» (AUC) как в пределах длительности наблюдения за концентрацией трописетрона в плазме крови (AUC_{0-t}), так и в пределах от 0 до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$), максимальной концентрации (C_{\max}) и времени ее достижения (T_{\max}) оценивали модельно-независимыми методами по данным «концентрация—время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изучаемых препаратов. Значения C_{\max} и T_{\max} оценивали как наибольшее из измеренных значений концентрации и соответствующее время наблюдаемого максимума. Величину AUC_{0-t} рассчитывали при помощи метода обычных трапеций, используя программное обеспечение Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществляли исходя из предположения о лог-нормальном распределении параметров AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$, C_{\max} , C_{\max}/AUC_{0-t} и $C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ и нормальном распределении остальных параметров, за исключением T_{\max} . В предположении о лог-нормальном распределении сравнение средних значений параметров для исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основе мультипликативной модели, а доверительные интервалы строили для соотношений соответствующих средних значений. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA, параметрический метод).

Результаты и обсуждение

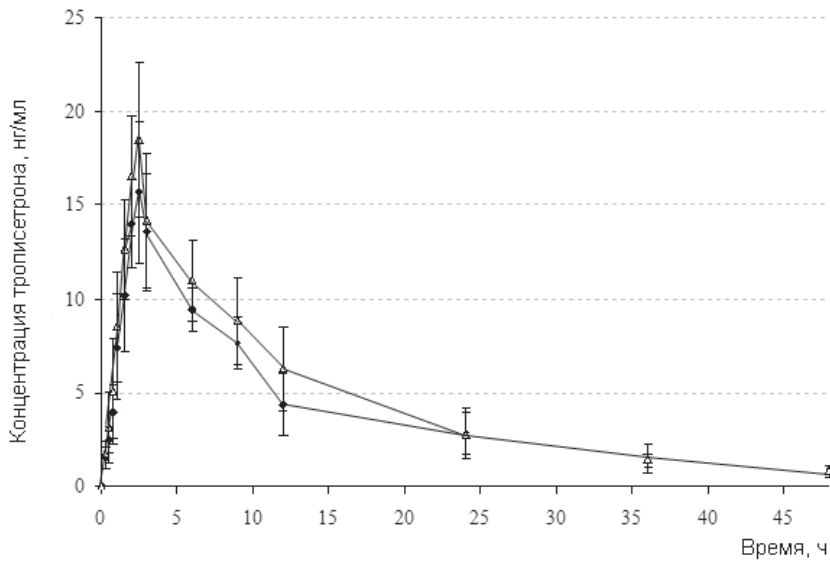
Средние значения основных фармакокинетических параметров трописетрона, полученных в результате исследования биоэквивалентности препаратов «Трописетрон» в капсулах 5 мг (РУП «Белмедпрепараты») и «Новобан» в капсулах 5 мг («Novartis Pharmaceutica»), приведены в таблице.

На рисунке представлены графики изменения сывороточных (плазменных) концентраций трописетрона во времени после однократного перорального приема капсул «Трописетрон» и «Новобан» в дозе 10 мг (усредненные данные).

При сравнении этих графиков хорошо видно, что характер кривых зависимости содержания трописетрона в плазме крови здоровых добровольцев после приема капсул «Трописетрон» и «Новобан» существенно не отличается. Препарат из исследуемых форм всасывается в организме достаточно продолжительное вре-

Средние значения основных фармакокинетических параметров трописетрона после однократного перорального приема здоровыми добровольцами (данные представлены как «среднее±ст. ошибка среднего»)

Параметр	Новобан	Трописетрон
C_{\max} , нг/мл	16,84±0,63	19,16±0,93
T_{\max} , ч	2,5±0,07	2,36±0,05
AUC_{0-48} , нг·ч/мл	194,60±9,11	204,80±8,83
$AUC_{0-\infty}$, нг·ч/мл	209,94±9,30	218,56±8,82
$AUC_{0-48}/AUC_{0-\infty}$, %	92,6±0,5	93,6±0,9
C_{\max}/AUC_{0-48}	0,088±0,004	0,094±0,005
$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	0,08±0,003	0,08±0,004



Динамика концентраций трописетрона в плазме крови здоровых добровольцев (n=18) после перорального однократного приема капсул «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и «Навобан» («Novartis Pharmaceutica») в дозе 10 мг (данные представлены как среднее±ст. ошибка среднего):
 ● — капсулы «Навобан», Δ — капсулы «Трописетрон»

мя. Время достижения максимальной концентрации и сами значения максимальной концентрации для обоих препаратов не имеют достоверных различий. Так, в случае применения препарата «Трописетрон» содержание его в плазме крови достигает максимального значения ($19,16 \pm 0,93$ нг/мл) через $2,36 \pm 1,24$ ч (T_{max}). В случае применения препарата «Навобан» эти величины составляют, согласно полученным данным, $16,84 \pm 0,63$ нг/мл (C_{max}) и $2,5 \pm 0,07$ ч (T_{max}), затем концентрация трописетрона в крови монотонно убывает и через 48 ч после приема капсул «Трописетрон» и «Навобан» практически не поддается определению. Наблюдаемые незначительные различия в концентрациях трописетрона в крови добровольцев после приема капсул «Трописетрон» и «Навобан» в одинаковой дозе (10 мг), по всей видимости, объясняются межиндивидуальной вариабельностью.

Средние значения площади под фармакокинетической кривой AUC_{0-t} в пределах интервала времени 0—48 ч составили $204,80 \pm 8,83$ нг·ч/мл для исследуемого препарата и $194,60 \pm 9,11$ нг·ч/мл для референтного с доверительным интервалом 95—121%. Показатели относительной биодоступности исследуемого и референтного препарата (индивидуальное отношение $AUC_{0-48-test}/AUC_{0-48-ref}$ и индивидуальное отношение $AUC_{0-\infty-test}/AUC_{0-\infty-ref}$) составили $109,7 \pm 8,9\%$ и $107,8 \pm 8,9\%$ соответственно.

Не было выявлено статистически достоверных отличий для показателя C_{max} (значение парного t-критерия для разности средних значений равно 2,02; $P < 0,05$), который составил $19,16 \pm 0,93$ нг/мл и $16,84 \pm 0,63$ нг/мл для исследуемого и референтного препаратов соответственно. Среднее время достижения максимальной концентрации в плазме крови составило $2,36 \pm 0,05$ ч для трописетрона и $2,5 \pm 0,07$ ч для навобана, и было установлено отсутствие статистически достоверных разли-

чий между обоими препаратами (парный t-критерий для разности средних значений 1,56; $P < 0,05$).

Значения всех определяемых параметров статистически достоверно не различались. Дисперсионный анализ показателей AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$, проведенный после их логарифмического преобразования, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми препаратами. Границы оцененного 90% доверительного интервала находятся в допустимых пределах (80—125% для AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ и 75—133% для C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} и $C_{max}/AUC_{0-\infty}$). Таким образом, статистически было доказано, что изученные препараты — «Трописетрон» (РУП «Белмедпрепараты») и оригинальный «Навобан» («Novartis Pharmaceutica») являются биоэквивалентными по степени и скорости всасывания.

Проведенное исследование двух лекарственных форм трописетрона показало относительную биоэквивалентность изучаемых лекарственных средств. В настоящее время лекарственное средство «Трописетрон» в капсулах по 5 мг зарегистрировано в реестре лекарственных средств Республики Беларусь (регистрационное удостоверение № 08/03/1512 от 31.03.2008).

Поступила 05.06.09.

TROPISETRON CAPSULES BIOEQUIVALENCE STUDY

Ye. L. Alkevich, A. N. Vorobiyov, I. V. Vorobiyova, S. V. Shlyakhtin, Ye. I. Mikhailova, T. V. Trukhacheva

Objective. Comparative study of basic pharmacokinetic parameters of medicines Tropisetron (RUE Belmedpreparaty) and Navoban (Novartis, Spain).

Material and methods. The study was designed as a simple blind comparative non-randomized trial. Eighteen volunteers aged 18 to 45 (mean age was 24 years) were included in to the study. The volunteers groups consisted of nine persons each were given the drugs in the dose of 5 mg each once by the cross scheme. The blood samples in the volume of 5 ml were taken before the drug intake (0.0); in 0.25; 0.5; 0.75; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0; 4.0; 6.0; 9.0; 12.0; 24.0; 36.0; 48.0 hours after the drug administration. The interval between the courses was 10 days. The Tropisetron quantitative determination in the healthy volunteers' blood plasma was performed applying the method of highly efficient liquid chromatography with fluorimetric detection at the wave length of fluorescence extinction/emission 283/340 nm.

Results. The pharmacokinetic parameters based on the concentrations measured evidenced about absence of differences between the Tropisetron both medicinal forms. Thus, the C_{max} values for Tropisetron and Navoban were 19.16 ± 0.93 ng/ml and 16.84 ± 0.63 ng/ml, the AUC_{0-48} values were 204.80 ± 8.83 ng·h/ml and 194.60 ± 9.11 ng·h/ml, the $AUC_{0-\infty}$ values were 209.9 ± 0.05 ng·h/ml and 218.6 ± 8.8 ng·h/ml respectively. The dispersion analysis of the AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} and $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ values performed after log-transformation did not reveal statistically reliable differences between the preparations studied. The limits of 90% confidential interval were within the allowed range (80 – 125% for AUC_{0-48} , $AUC_{0-\infty}$ and 75 133% for C_{max} , C_{max}/AUC_{0-48} and $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ values).

Conclusion. The Tropisetron both medicinal forms studied were determined to be bioequivalent.

Key words: Tropisetron, pharmacokinetic parameters, bioequivalence.



Д. Г. ГРИГОРЬЕВ, П. А. ЛАЙКО, Д. Д. НИКУЛИН,
Е. Ю. КВИТИНСКАЯ, Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ, М. В. ТАЛАБАЕВ

СРОЧНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ МЕТОДОМ РАЗДАВЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Белорусский государственный медицинский университет,
Городская клиническая больница скорой медицинской помощи
Минска

Цель исследования. Оценить информативность метода раздавленных препаратов опухолей ЦНС и провести сравнительный анализ его с гистологическим методом.

Материал и методы. Биопсии опухолей ЦНС больных, прооперированных в детском нейрохирургическом отделении Городской клинической больницы скорой медицинской помощи Минска. Применяли раздавленные и гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином.

Результаты. Показана высокая эффективность метода раздавленных препаратов. Приведены микроскопические признаки диагностического характера, позволяющие с высокой степенью достоверности определить многие опухоли ЦНС.

Заключение. С помощью метода раздавленных препаратов можно достаточно четко определять все основные формы опухолей ЦНС. К числу достоинств этого метода можно отнести возможность проведения исследования в предоперационной комнате, быстрое и простое в исполнении приготовление препаратов, отсутствие выраженных артефактов и четко выявляемые микроскопические признаки опухолей ЦНС.

Ключевые слова: раздавленные препараты, опухоли ЦНС.

В настоящее время патоморфологическое исследование играет ведущую роль в определении прогноза заболевания и тактики послеоперационного лечения больных опухолями ЦНС. Обычно заключение о гистологической форме опухоли и степени ее злокачественности делают на основании изучения препаратов, приготовленных из парафиновых блоков после спиртовой проводки в течение 1—3 дней. Однако в целом ряде случаев возникает необходимость определить характер патологического процесса в ЦНС уже по ходу выполнения операции, что может, в частности, повлиять на объем хирургического вмешательства. С этой целью используют методы замороженных срезов и раздавленных препаратов [1—3].

Исследование замороженных срезов является основным методом экспресс-диагностики новообразований различной локализации. Но из-за гидрофильности тканей большинства опухолей ЦНС в них образуются множественные кристаллы льда с последующей вакуолизацией препаратов, что резко искажает микроскопическую картину. Кроме того, возникает деформация ядер клеток, имитирующая клеточный полиморфизм. Эти искусственные изменения часто приводят к ошибочной диагностике.

При срочном исследовании опухолей ЦНС гораздо более эффективен и прост в исполнении метод раздавленных препаратов (РП), который можно проводить не-

посредственно в предоперационной комнате [1]. Пока этот метод не получил широкого применения в работе патологоанатомической службы Республики Беларусь, поэтому авторы посчитали необходимым подробно описать его.

Метод РП состоит из следующих этапов:

1. Раздавливание кусочка операционного материала размером до 0,5 см между двумя предметными стеклами с последующим смещением верхнего стекла, «размазывая» ткань опухоли на поверхности нижнего стекла (рис. 1).

2. Высушивание препарата при температуре 37—43°C.

3. Фиксация препарата в ацетоне в течение 3 мин.

4. Высушивание препарата при температуре 37—43°C.

5. Окраска препарата различными красителями, например 1% водным раствором толуидинового синего или гематоксилином и эозином.

6. Промывка препарата в проточной воде.

7. Высушивание препарата при температуре 37—43°C.

8. Заключение препарата в бальзам (можно не проводить).

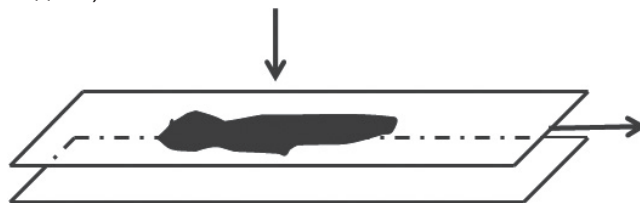


Рис. 1. Схема приготовления РП

Время, необходимое для изготовления РП, составляет всего лишь 10—15 мин, тогда как при методе замороженных срезов — 25 мин, при этом требуется замораживающий микротом или криостат.

После окраски в РП оценивают микроскопическую картину, которую можно охарактеризовать как среднюю между цитологической и гистологической. При этом в отличие от цитологических препаратов выявляют определенные структуры опухолей ЦНС, а не только отдельно расположенные клетки. Несмотря на механическое давление, в РП обычно не возникают выраженные артефакты.

Согласно данным литературы, достоверность результатов при использовании метода РП может достигать 90% [1]. Собственный опыт подтверждает это.

Приведем результаты исследования РП наиболее частых опухолей ЦНС.

Так, в РП всех форм астроцитом, включая анапластическую, обнаруживают патогномичный признак — ангиоцентрические структуры: прикрепление отростков опухолевых клеток к стенке сосудов без образования периваскулярной безъядерной зоны как в ложных розетках (рис. 2). Интересно, что в гистологических препаратах ангиоцентрические структуры выявляют постоянно только в пиломиксоидной астроцитоме [2]. Конкретную гистологическую форму астроцитарных опухолей в РП легко определить по строению клеток: астроциты с биполярными волосовидными отростками, а также розенталевские волокна в пилочитарной астроцитоме (рис. 3); астроциты с отростками в фибриллярной

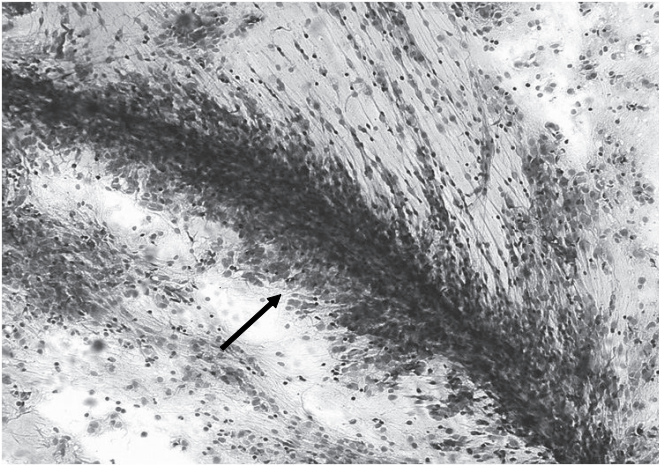


Рис. 2. Ангиоцентрическая структура (стрелка): прикрепление отростков опухолевых астроцитов к стенке сосуда. РП, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

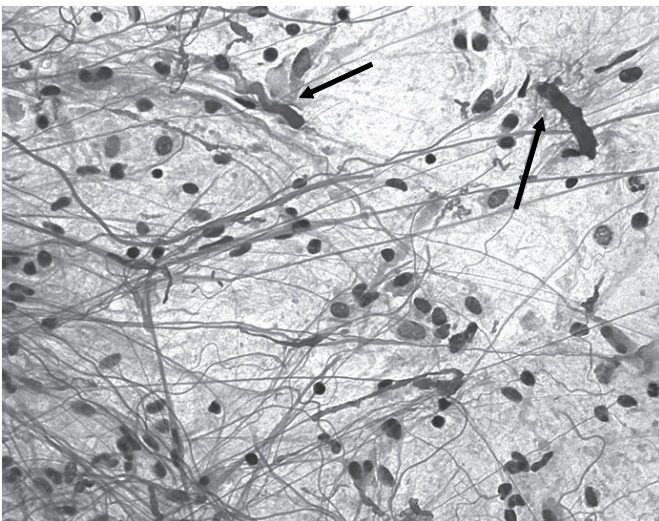


Рис. 3. Пилоцитарная астроцитомы: опухолевые астроциты с биполярными волосовидными отростками, розенталевские волокна (стрелки). РП, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

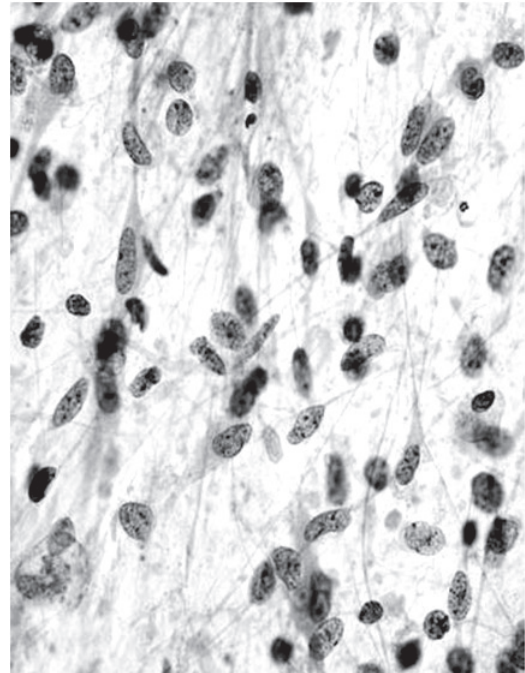


Рис. 4. Фибриллярная астроцитомы. Умеренно полиморфные клетки с отростками. РП, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

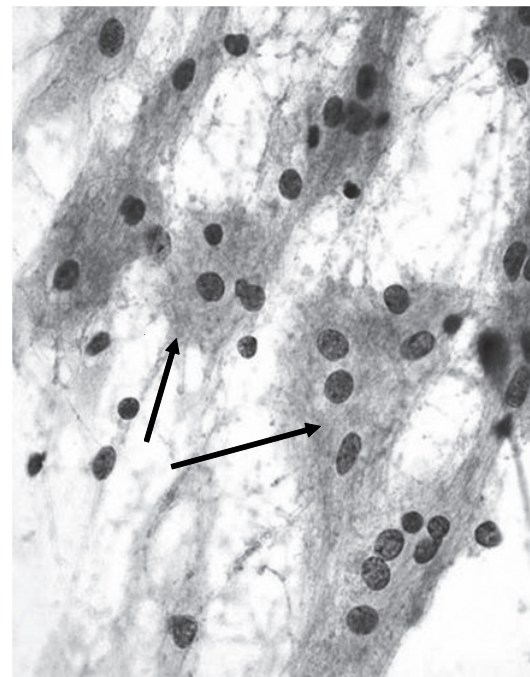


Рис. 5. Олигодендроглиомы. Островки нейропилия (стрелки) с опухолевыми клетками. РП, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 900

астроцитоме (рис. 4); макроплазмоцитарные клетки в гемистоцитарной астроцитоме. Сочетание этих признаков с высокой клеточной плотностью и митозами свидетельствует о наличии анапластической астроцитомы, а выявление в РП псевдопапилл и сосудистой пролиферации указывает на глиобластому.

Для олигодендроглиомы в РП типичными считаются островки нейропилия с «инкрустированными» в них клетками (рис. 5). Необходимо учитывать, что неопластические олигодендроциты в РП не имеют характерной для гистологических препаратов этой опухоли прозрачной цитоплазмы, поскольку этот признак является артефактом, возникающим в результате фиксации в формалине [3].

В РП эпэндимом определяют следующие основные признаки: мономорфные клетки, напоминающие эпителиальные, содержащие ядра с ядрышками, а также папиллярные структуры из центрально расположенной стромы, окруженной несколькими слоями клеток. В отличие от гистологических препаратов истинные и ложные (периваскулярные) розетки в РП эпэндимом встречаются редко.

Обнаружение в РП опухоли ЦНС папиллярных структур, аналогичных по строению сосудистому сплетению, указывает на наличие папилломы.

Диагностические трудности возникают при исследовании РП анапластических нейроэпителиальных опухолей, когда в результате дедифференцировки теряются характерные структуры. Однако при изучении гистологических препаратов данных новообразований можно столкнуться с теми же проблемами.

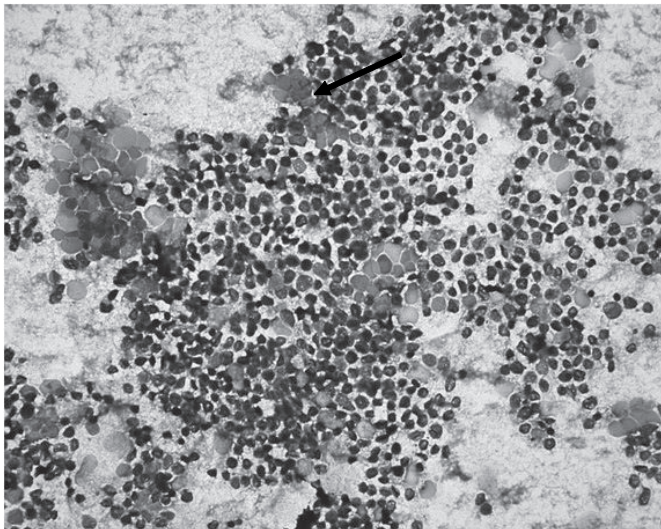


Рис. 6. Медуллобластома. Недифференцированные опухолевые клетки. РП, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

РП эмбриональных нейроэпителиальных опухолей чаще всего аналогичны цитологическим и содержат мономорфные недифференцированные клетки (рис. 6). Розетки Хомера Райта обнаруживают редко.

Для РП менигиом характерны крупные скопления синцитиальных клеток с везикулярными ядрами, в них также часто определяются концентрические структуры и псаммомные тельца [1, 2].

Таким образом, с помощью метода РП можно достаточно четко определять все основные формы опухолей ЦНС, поэтому его диагностическая ценность неоспорима. К числу достоинств этого метода можно отнести следующие.

1. Возможность проведения исследования в предоперационной комнате.

2. Быстрое и простое в исполнении приготовление препаратов.

3. Отсутствие выраженных артефактов и четко выявляемые микроскопические признаки опухолей ЦНС.

Все это позволяет рекомендовать метод РП к широкому применению в работе патологоанатомической службы Республики Беларусь. Не исключено, что его можно использовать при срочной диагностике опухолей различной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams J. H., Graham D. I., Doyle D. // *Brain Biopsy*.— London, 1982.
2. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / Ed. D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler, W. K. Cavenee.— Lyon, 2007.
3. Pathology and Genetics of the Tumours of the Nervous System / Ed. P. Kleihues, W. K. Cavenee.— Lyon, 2000.

Поступила 26.05.09.

URGENT PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM TUMORS APPLYING METHOD OF CRUSHED PREPARATIONS

D. G. Grigoriev, P. A. Laiko, D. D. Nikulin, Ye. Yu. Kvitinskaya, Ye. D. Tcherstvy, M. V. Talabaev

Objective. To assess the method of crushed preparations informativeness for CNS tumors and to compare it with the data obtained by the histological method.

Material and methods. The CNS tumors biopsy in patients operated in the Department of Neurosurgery for Children of the Clinical Hospital of Emergent Medical Service. Crushed and histological preparations stained by hematoxylin and eosin were used.

Results. The method of crushed preparations was shown to be highly efficient. The microscopic signs of the diagnostic character allowing determine reliably many CNS tumors were described.

Conclusion. Applying the method of crushed preparations the CNS tumors basic forms can be determined clearly enough. The method advantages are the following: possibility to make studies in the preoperative room, quick and easy sample preparation, marked artefacts absence and CNS tumors microscopic signs clearly revealed.

Key words: crushed preparations, CNS tumors.

Д. В. ПИЦКО, А. В. НАУМОВ, Е. М. ДОРОШЕНКО,
В. М. ПЫРОЧКИН, В. М. ШЕЙБАК

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Гродненский государственный медицинский университет

Цель исследования. Изучение концентраций серосодержащих аминокислот после нагрузки метионином у больных подагрой.

Материал и методы. Проведены нагрузочные тесты с метионином у 14 больных подагрой. Контрольную группу составили 10 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу, без отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Результаты. При изучении биохимических показателей в плазме крови больных по сравнению с контрольной группой

($9,40 \pm 0,87$ мкмоль/л) выявлено повышение уровня гомоцистеина ($13,10 \pm 1,06$ мкмоль/л; $P < 0,05$). Однако у 35,7% пациентов содержание гомоцистеина не превышало аналогичного показателя в контрольной группе. После нагрузочного теста метионином концентрация общего гомоцистеина в плазме крови повысилась и у больных подагрой ($18,82 \pm 1,25$ мкмоль/л), и в контрольной группе ($13,47 \pm 1,18$ мкмоль/л). После нагрузки у всех больных уровень гомоцистеина был выше аналогичного показателя в контрольной группе. При этом у больных также было повышено содержание цистеина ($282,27 \pm 29,2$ мкмоль/л; $P < 0,05$), цистеинилглицина ($33,77 \pm 5,22$ мкмоль/л; $P < 0,05$), метионина ($224,19 \pm 14,92$ мкмоль/л; $P < 0,05$) и таурина ($190,87 \pm 20,591$ мкмоль/л; $P < 0,05$).

Заключение. Выявленный спектр метаболических нарушений может служить основой ранней (досимптоматической) диагностики подагры и требует внимания не только в плане дальнейшего изучения причин и механизмов развития, но и в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, метионин, S-аденозилметионин, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, цистеин, таурин, эндотелий.

Серосодержащие аминокислоты (метионин, гомоцистеин, цистатионин, цистеин и таурин) играют важную роль в метаболизме и нарушение их обмена приводит к серьезным дисметаболическим изменениям в организме. Метионин участвует во многих ключевых химических реакциях. Например, его метильная группа принимает участие в формировании эпигенома. Метилирование и деметилирование ДНК совместно с метилированием гистонов служит ведущим механизмом, регулирующим активность генов [32]. Универсальным донором метильных групп является S-аденозилметионин (SAM), который образуется путем переноса аденозилной группы от аденозилтрифосфата (АТФ) к атому серы метионина. После передачи метильной группы SAM акцептору образуется S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется при участии фермента S-аденозилгомоцистеингидролазы и превращается в гомоцистеин, последний в свою очередь может реметилироваться в метионин или с помощью транссульфурирования при участии витамин B₆-зависимого фермента цистатионин-β-синтазы превращается в цистатионин. Далее цистатионин (фермент цистатионаза) метаболизируется в цистеин и α-кетобутират. Цистеин может превращаться в таурин или в сульфит, который экскретируется с мочой [19]. Реметилирование гомоцистеина происходит путем переноса метильной группы от 5-метилтетрагидрофолата при участии фермента метионсинтазы, которая требует присутствия витамина B₁₂ как кофактора.

Накопление гомоцистеина вызывает целый ряд неблагоприятных биологических эффектов. Он способствует повреждению эндотелия и эндотелиальной дисфункции, увеличивает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, вызывает стресс эндоплазматической сети, приводящий к нарушению биосинтеза холестерина и инициирующий апоптоз эндотелиальных клеток, оказывает протромботическое действие [6, 33]. Повышенная концентрация гомоцистеина является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. По литературным данным, смертность при уровне гомоцистеина свыше 15 мкмоль/л составляет до 24,7%, в то время как при уровне меньше 9 мкмоль/л — 3,6% [21]. Содержание гомоцистеина коррелирует с повышенным риском поражения коронарных артерий, инфаркта миокарда, окклюзии периферических сосудов [13, 17, 29].

Известно, что нагрузочный тест с метионином (НТМ) позволяет диагностировать нарушение катаболизма гомоцистеина. Это особенно важно с учетом возможности алиментарной регуляции уровня гомоцистеина у лиц, имеющих обычно нормальные значения концентрации гомоцистеина плазмы крови и у которых нагрузка метионином позволяет выявить нарушение процессов его утилизации (так называемая постнагрузочная гипергомоцистеинемия).

На важность данной диагностической процедуры указывает то, что у 15% из 429 обследованных была выявлена гипергомоцистеинемия натощак и еще у 18% после НТМ. Таким образом, в 55% из всех случаев гипергомоцистеинемии она была диагностирована только после НТМ [30]. В исследовании The NHLBI Family Heart Study было обследовано 274 человека и в 43% случаев гипергомоцистеинемия была выявлена после

нагрузки метионином [7]. Важность НТМ подтверждается также данными, полученными в исследовании COMAC (European Concerted Action Project) [12].

Данные об уровне гомоцистеина у больных подагрой малочисленны и носят противоречивый характер. Z. Tsutsumi и соавт. установили, что у японцев, страдающих подагрой, содержание гомоцистеина не было повышенным [27]. С другой стороны, исследования, проведенные R. Istok и соавт., T. Cheng, показали, что у больных подагрой был повышен уровень гомоцистеина [8, 15]. T. Cheng и соавт. выявили, что у пациентов с подагрой содержание гомоцистеина в плазме крови было значительно выше (12,0±3,19 мкмоль/л), чем в контрольной группе (9,96±4,68 мкмоль/л) [8]. Исследование, проведенное авторами статьи, также выявило повышенную концентрацию гомоцистеина у больных подагрой [2]. Между тем, кроме гомоцистеина на состояние сосудистой стенки могут оказывать влияние и другие метаболиты метионина, в частности таурин.

Целью данного исследования явилось изучение концентраций серосодержащих аминокислот после нагрузки метионином у больных подагрой.

Материал и методы

Проведены нагрузочные тесты с метионином (НТМ) у 14 больных подагрой. Контрольную группу составили 10 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу, без отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. До проведения пробы определяли исходные показатели уровня метионина, гомоцистеина, цистеина, цистатионина, глутатиона, цистеинил-глицина и таурина. Затем больные принимали L-метионин в дозе 50 мг/кг массы тела в виде порошка, растворенного в фруктовом соке. Через 4 ч повторно осуществляли забор крови и определяли уровни метионина и его метаболитов. Концентрации серосодержащих аминокислот оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в ЦНИЛ Гродненского государственного медицинского университета.

Результаты анализировали с применением пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и STATISTICA 6.0. Использовали методы сравнения двух независимых выборок, достоверность различий определяли с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента для параметрических переменных. Для непараметрических порядковых вариант применялись критерии Манна—Уитни и Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Изучено влияние нагрузки метионином на уровень гомоцистеина и его метаболитов в плазме крови у больных подагрой. Исходно до проведения нагрузочной пробы содержание гомоцистеина у больных подагрой было повышенным (13,1±1,06 мкмоль/л) в сравнении с контролем (9,40±0,87 мкмоль/л; P<0,05). До выполнения НТМ уровень гомоцистеина не был повышен у 35,7% больных подагрой. После нагрузочного теста концентрация гомоцистеина возросла у всех больных подагрой по сравнению с постнагрузочным уровнем гомоцистеина контрольной группы. Кроме того, были достоверно повышены концентрации цистеина, цисте-

инил-глицина, метионина и таурина (табл.). Более высокий уровень метионина в этом случае свидетельствовал о некотором затруднении реутилизации этой аминокислоты. Полученные данные позволяют утверждать, что у пациентов с подагрой существует нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот, которое может не только влиять на активность воспалительного процесса при данном заболевании, но и в определенной степени служить причиной поражения сердечно-сосудистой системы у этих больных.

Превращение гомоцистеина обратно в метионин (реметилирование) и транссульфуривание в цистеин являются метаболическими путями, снижающими концентрацию гомоцистеина в клетках и крови. Ключевая роль в регуляции содержания гомоцистеина принадлежит SAM. Нагрузка метионином вызывает значительное повышение концентрации S-аденозилметионина, который снижает реметилирование гомоцистеина путем ингибирования метилентетрагидрофолатредуктазы и бетаин-гомоцистеинметилтрансферазы [11, 20]. При низкой клеточной концентрации SAM снижается активность цистатионин-β-синтазы, следовательно, снижается активность реакций транссульфуривания. Наоборот, при высоком клеточном содержании SAM происходит ингибирование синтеза 5-метилтетрагидрофолата и активация синтеза цистатионина и далее цистеина. Таким образом, нагрузка метионином может выявить дефект пути транссульфуривания гомоцистеина.

При нагрузке метионином в контрольной группе на фоне повышения уровня гомоцистеина происходит существенное снижение концентрации цистеина, что согласуется с данными, полученными в других исследованиях [15, 22, 26, 28]. Это, возможно, свидетельствует о преимущественном протекании реакций реметилирования гомоцистеина. В то же время у больных подагрой на фоне повышения содержания гомоцистеина уровень цистеина не снижался, что говорило об активном использовании пути транссульфуривания гомоцистеина и затруднении реутилизации гомоцистеина по пути реметилирования.

Цистеин не только имеет схожие химические свойства с гомоцистеином, но и присутствует в плазме крови в концентрациях в 20 раз более высоких и может являться потенциальным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 10, 18]. Выявлено, что у лиц с коронарной болезнью сердца уровень цистеина в плазме крови выше, чем у здоровых [10]. O. Parodi и соавт. изучали влияние окислительно-восстановительно-тиолового статуса плазмы на функцию эндотелия после НТМ

у 35 субъектов с факторами риска атеросклероза. При мультивариантном анализе постнагрузочный общий цистеин ($\beta=-0,008$, $P=0,002$) и общий глутатион ($\beta=0,21$, $P=0,005$) являлись независимыми вариантами, связанными с постнагрузочной потокозависимой вазодилатацией (ПЗВД). Эндотелиальная функция после НТМ отрицательно коррелировала с уровнем цистеина и положительно с уровнем глутатиона. На основании полученных данных O. Parodi и соавт. сделали вывод, что цистеин плазмы крови являлся независимым маркером эндотелиальной дисфункции после НТМ [23].

Концентрация таурина в плазме крови у больных подагрой после НТМ более чем в 2 раза превышала аналогичные показатели в контрольной группе. Если в контрольной группе после НТМ наблюдалось снижение концентрации таурина на 43%, то у пациентов с подагрой содержание таурина повысилось. Таурин — многофункциональная аминокислота, основными биологическими свойствами которой являются: стабилизация нейрональных и синаптических мембран, влияние на распределение вне- и внутриклеточных потоков ионов кальция, осморегуляция, антиоксидантное действие [3]. Он также обладает антиаритмическим, хронотропным, инотропным свойством, снижает артериальное давление [25]. Установлено, что таурин может действовать как антиоксидант, связывая активные формы кислорода [4]. Кроме того, есть данные, что усиление активности цитокинов при сердечной недостаточности повышает потребность в цистеине и таурине [16]. Можно предположить, что при подагре концентрация таурина может повышаться для компенсации патологических сдвигов, так как данная болезнь представляет собой хронический воспалительный процесс.

Исходя из вышесказанного можно констатировать различие в метаболизме серосодержащих аминокислот между здоровыми и больными подагрой. Однако механизм метаболических изменений у пациентов с подагрой после нагрузки пока неизвестен. Возможно, это нарушение реакций трансметилирования вследствие накопления SAH при повышенной концентрации аденозина и гомоцистеина [1]. Установлено, что в присутствии аденозина гомоцистеин активно конвертируется в SAH, потенциальный ингибитор метилтрансфераз [14]. Трансметилирование происходит при синтезе фосфолипидов, нуклеиновых кислот, аминов и других нейротрансмиттеров, регулирует экспрессию генов и модифицирует функцию белков [1]. Основной механизм неблагоприятных действий гомоцистеина — это гипометилирование через накопление SAH [14, 24]. Учитыв-

Динамика изменения содержания серосодержащих аминокислот после нагрузки метионином (мкмоль/л)

Аминокислота	До нагрузки метионином		После нагрузки метионином	
	здоровые	больные	здоровые	больные
Цистеин	256,14±23,01	292,92±19,87	191,52±22,94**	282,27±29,2*
Гомоцистеин	9,40±0,87	13,10±1,06*	13,47±1,18**	18,82±1,25***
Цистеинил-глицин	35,29±9,04	39,56±6,81	25,02±4,58**	33,77±5,22***
Глутатион	3,94±1,5	6,43±3,19	4,76±2,37	7,14±3,9
Таурин	106,15±8,64	167,79±20,59*	72,40±5,62**	190,87±20,59*
Метионин	27,53±2,53	22,64±1,76	191,38±8,58**	224,19±14,92***
Цистатионин	8,90±1,1	8,08±0,98	10,25±2,04	8,75±0,94

*Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, $P<0,05$.

**Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми до нагрузки, $P<0,05$.

вая, что у больных подагрой происходит нарушение метаболизма компонентов пуринового обмена и их накопление, можно предположить, что повышенный уровень аденозина в таких случаях будет приводить к сдвигу реакций в сторону образования SAH. Кроме того, недавно было выявлено, что гомоцистеин в присутствии аденозина ингибирует рост эндотелиальных клеток путем снижения карбоксиметилирования p21^{ras} [31]. Можно предположить более выраженное неблагоприятное действие гомоцистеина у больных подагрой на состояние эндотелия сосудов и на параметры эндотелийзависимой вазодилатации.

Выводы

1. У больных подагрой отмечается нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот, которое проявляется повышением концентраций метионина, гомоцистеина, цистеина, цистеинил-глицина и таурина. Повышенный уровень цистеина после нагрузки метионином, возможно, является дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов. Повышение содержания таурина в плазме крови, вероятно, является результатом ускоренного катаболизма серосодержащих аминокислот.

2. Проведение нагрузки метионином позволяет выявлять скрытые нарушения обмена серосодержащих аминокислот, изучение которых может послужить основой для разработки профилактических мероприятий при подагре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наумов А. В. // Журн. Гродненского государственного медицинского университета.— 2007.— № 1.— С. 4—7.
2. Пицко Д. В., Пырочкин В. М. // Журн. Гродненского государственного медицинского университета.— 2009.— № 1.— С. 62—65.
3. Шейбак В. М., Шейбак Л. Н. // Мед. новости.— 2005.— № 10.— С. 15—18.
4. Шейбак Л. Н., Шейбак В. М. // Мед. новости.— 2000.— № 4.— С. 17—20.
5. Araki A. et al. // *Atherosclerosis*.— 1989.— Vol. 79.— P. 139—146.
6. Austin R. C. et al. // *Cell Death Differ.*— 2004.— Vol. 11.— P. 56—64.
7. Bostom A. G. et al. // *Atherosclerosis*.— 1995.— Vol. 116, № 1.— P. 147—151.
8. Cheng T. T. et al. // *Clin. Rheumatol.*— 2005.— Vol. 24, № 2.— P. 103—106.
9. Dudman N. P. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1993.— Vol. 13.— P. 1253—1260.
10. El-Khairi L. et al. // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 2544—2549.
11. Finkelstein J. D. // *J. Nutr. Biochem.*— 1990.— Vol. 1.— P. 228—237.
12. Graham I. M. et al. // *JAMA*.— 1997.— Vol. 277, № 22.— P. 1775—1781.
13. Hopkins P. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1995.— Vol. 15.— P. 1314—1320.
14. Hultberg B. et al. // *Toxicol.*— 2000.— Vol. 147.— P. 69—75.
15. Istok R. et al. // *J. Rheumatol.*— 1999.— Vol. 26, № 9.— P. 2068—2069.

16. Keith M. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1998.— Vol. 31.— P. 1352—1356.
17. Landgren F. // *J. Int. Med.*— 1995.— Vol. 237.— P. 381—388.
18. Mansoor M. A. et al. // *Clin. Chem.*— 1992.— Vol. 38.— P. 1316—1321.
19. Medina M. et al. // *Eur. J. Biochem.*— 2001.— Vol. 268.— P. 3871—3882.
20. Miller J. W. et al. // *Am. J. Clin. Nutr.*— 1993.— Vol. 59.— P. 1033—1039.
21. Nygard O. et al. // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 133.— P. 230—236.
22. Obeid O. et al. // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2004.— Vol. 58.— P. 105—109.
23. Parodi O. et al. // *Clin. Biochem.*— 2007.— Vol. 40.— P. 188—193.
24. Perna A. F. et al. // *Miner. Electrol. Metab.*— 1999.— Vol. 25.— P. 95—99.
25. Sole M. J., Jeejeebhoy K. N. // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*— 2000.— Vol. 3.— P. 417—424.
26. Suliman M. E. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2001.— Vol. 16.— P. 102—110.
27. Tsutsumi Z. et al. // *J. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 29, № 8.— P. 1805—1806.
28. Ubbink J. B. et al. // *J. Clin. Invest.*— 1996.— Vol. 98.— P. 177—184.
29. Van den Berg M. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol. 25.— P. 176—181.
30. Van der Griend R. et al. // *Lab. Clin. Med.*— 1998.— Vol. 132, № 1.— P. 67—72.
31. Wang H. et al. // *J. Biol. Chem.*— 1997.— Vol. 272.— P. 25380—25385.
32. Weinhold B. // *Environ. Health Perspect.*— 2006.— Vol. 114.— P. A160—A167.
33. Zhang C. et al. // *J. Biol. Chem.*— 2001.— Vol. 276.— P. 35867—35874.

Поступила 15.09.09.

EARLY DIAGNOSIS OF SULFUR CONTAINING AMINO ACIDS METABOLISM IN GOUTY PATIENTS

D. V. Pitsko, A. V. Naumov, Ye. M. Doroshenko, V. M. Pyrochkin, V. M. Sheibak

Objective. Studying of sulfur containing amino acids concentrations after methionine load in gouty patients.

Material and methods. Methionine load tests were performed in fourteen gouty patients. The control group was formed of ten practically healthy persons comparable by age and sex lacking hereditary predisposition to cardiovascular diseases.

Results. The gouty patients' plasma biochemical parameters analysis showed increased homocysteine levels (13.10 ± 1.06 mmol/l; $p < 0.05$) as compared with those in the control group (9.14 ± 0.87 mmol/l). But in 35.7% of patients the homocysteine levels did not exceed the similar parameter in the control group. The postload plasma total homocysteine concentrations increased both in the gouty patients (18.82 ± 1.25 mmol/l) and the control group (13.47 ± 1.19 mmol/l). And still that parameter values were higher in the gouty patients than in the practically healthy subjects. In addition the cysteine (282.27 ± 29.2 mmol/l; $p < 0.05$), the cysteinylglycine (33.77 ± 5.22 mmol/l; $p < 0.05$), the methionine (224.19 ± 14.92 mmol/l; $p < 0.05$), and taurine (190.87 ± 20.59 mmol/l; $p < 0.05$) levels were increased in the gouty patients.

Conclusion. The metabolic changes spectrum revealed can serve a basis for gouty early (pre-symptomatic) diagnosis and requires attention both for the disease causes and development mechanisms further study and for cardiovascular diseases prevention in gouty patients.

Key words: gout, methionine, S-adenosylmethionine, homocysteine, hyperhomocystinemia, cysteine, taurine, endothelium.



А. К. УСОВИЧ, В. А. ТЕСФАЙЕ, А. А. КОРОТИН

РЕДКИЙ ВАРИАНТ РАСПОЛОЖЕНИЯ ЛЕВОЙ ЖЕЛУДОЧНОЙ АРТЕРИИ

Витебский государственный медицинский университет

В статье описан редкий вариант ветвления желудочных артерий, когда типичная левая желудочная артерия отсутствует и правая желудочная артерия является доминирующей в кровоснабжении органа в сравнении с левой, что существенно отличается от общепринятых классических описаний.

Ключевые слова: редкий вариант ветвления желудочных артерий, кровоснабжение органа.

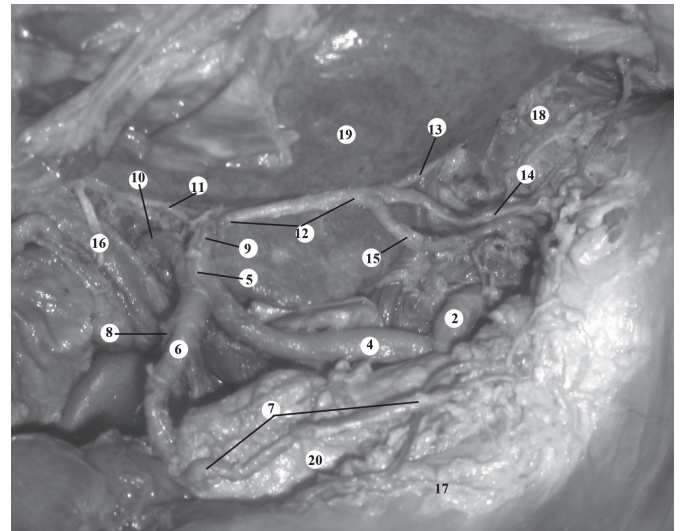
Левая желудочная артерия, *a. gastrica sinistra*, чаще всего (55—82% случаев) начинается от чревного ствола. Реже (20—23% случаев) она развивается общим стволом совместно с другими артериями (селезеночная, печеночная, нижняя диафрагмальная, гастродуоденальная и т. д.) от чревного ствола или аорты и очень редко (2—5% случаев) — непосредственно от аорты [1, 2]. В 18% случаев Е. В. Якубовская обнаружила отхождение левой желудочной артерии от левого печеночно-желудочного ствола [1].

При исследовании гепатодуоденальной зоны мужчины 68 лет на секционном материале обнаружен вариант отхождения левой желудочной артерии только от левой печеночной (рис.). В этом случае чревный ствол длиной 13 мм разделился на общую печеночную, селезеночную и дорсальную панкреатическую артерию. Общая печеночная артерия длиной 36 мм проходила над поджелудочной железой и, поднимаясь в печеночно-привратниковую связку, делилась классически на гастродуоденальную и собственную печеночную артерию. Последняя длиной 10 мм поднималась в направлении ворот печени и делилась на правую и левую ветвь. Левая ветвь длиной всего 9 мм поднималась к венозной связке печени и разделялась на ветвь к левой доле печени и левую желудочную артерию. Левая желудочная артерия диаметром 2,2 мм и длиной 23 мм расположена высоко под печенью, направлялась влево и на расстоянии 32 мм от правого края кардии желудка разделялась на 3 ветви: прилежащую к левой доле печени пищеводную и 2 ветви к малой кривизне желудка. Верхняя из этих ветвей, отдав ветвь к кардии, спускалась вдоль передней стенки желудка, а нижняя направлялась к задней стенке. Эти желудочные ветви разветвлялись в пределах верхних 35% длины малой кривизны желудка.

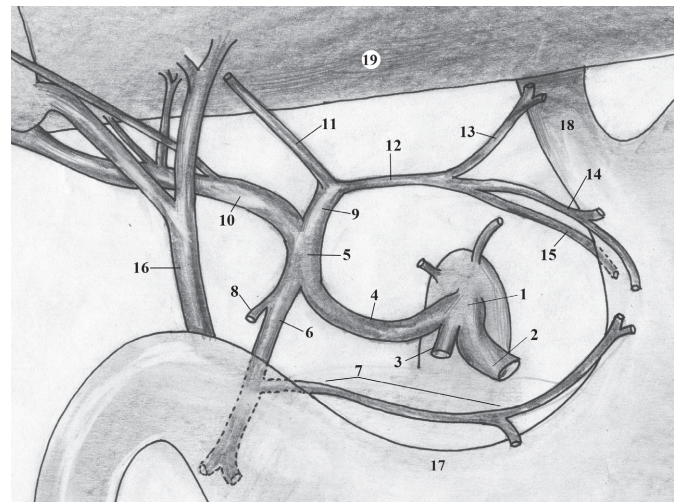
Правая желудочная артерия, *a. gastrica dextra*, по существующим описаниям, чаще всего (70% случаев) начинается от собственной печеночной артерии, реже (15—25% случаев) — от общей печеночной, очень редко (4—8% случаев) — от гастродуоденальной, в единичных случаях от ветвей собственной печеночной артерии, а в 3% случаев вообще отсутствует [2, 3]. По другим данным, правая желудочная артерия является ветвью левой пе-

ченочной в 40% случаев [2]. Правая желудочная артерия обычно имеет длину 20—50 мм и диаметр 1—2 мм [2]. Обычно эта артерия распространяется справа налево между листками малого сальника, отступая на 3—10 мм от малой кривизны желудка, и кровоснабжает только пилорическую часть желудка [4, 5].

В описываемом случае правая желудочная артерия позади верхнего края луковицы двенадцатиперст-



А



Б

Расположение артерий в печеночно-желудочной зоне.

А — фото препарата, Б — схема ветвления артерий:

- 1 — чревный ствол; 2 — селезеночная артерия; 3 — дорсальная панкреатическая артерия; 4 — общая печеночная артерия; 5 — собственная печеночная артерия; 6 — гастродуоденальная артерия; 7 — правая желудочная артерия; 8 — задняя верхняя панкреатодуоденальная артерия; 9 — левый печеночно-желудочный ствол; 10 — правая печеночная артерия; 11 — левая печеночная артерия; 12 — левая желудочная артерия; 13—15 — ветви левой желудочной артерии (13 — пищеводная ветвь; 14 — передняя ветвь; 15 — задняя ветвь); 16 — общий желчный проток; 17 — малая кривизна желудка; 18 — брюшная часть пищевода; 19 — левая доля печени; 20 — тело поджелудочной железы

ной кишки отходила влево от гастродуоденальной артерии на расстоянии 28 мм от начала последней. Правая желудочная артерия у начала имела диаметр 29 мм, располагалась вначале позади верхнего края привратника желудка. На расстоянии 14 мм от начала она поднималась над привратником и проходила, отдавая ветви к желудку, между листками печеночно-желудочной связки вдоль малой кривизны до середины расстояния между вырезкой и кардиальной частью желудка, где делилась на конечные ветви к передней и задней стенке органа. Ветви правой желудочной артерии разветвлялись в пределах нижних 65% длины малой кривизны желудка.

Таким образом, обнаружен вариант ветвления желудочных артерий, когда типичная левая желудочная артерия отсутствует и правая желудочная артерия является доминирующей в кровоснабжении органа в сравнении с левой, что существенно отличается от общепринятых классических описаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Якубовская Е. В. // *Вестн. хирургии.*— 1959.— № 2.— С. 17—22.
2. Кованов В. В., Аникина Т. И. *Хирургическая анатомия артерий человека.*— М., 1974.
3. Michels N. A. *Blood Supply and Anatomy of the Upper Abdominal Organs.*— Philadelphia, 1955.
4. Сибуль У. Ф. *Артериальные сосуды желудка и их значение при расширенной резекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.*— Л.—Таллин, 1966.
5. Симорот Н. И. *Кровеносная система желудочно-кишечного тракта и ее адаптационные свойства при резекциях и гастрэктомиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.*— М., 1972.

Поступила 07.07.09.

RARE VARIANT OF LEFT GASTRIC ARTERY LOCATION

A. K. Usovich, V. A. Tesfaye, A. A. Korotin

A rare variant of gastric arteries (a. gastrica sinistra) branching when the typical left gastric artery is absent and the right gastric artery dominates in the organ blood supply is described. The variant presented differs significantly from the well known classic descriptions.

Key words: rare variant of gastric arteries (a. gastrica sinistra) branching, organ blood supply.

Медицинская литература России

Новик Г. А. **Бронхиальная астма у детей: Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.**— СПб., 2009.

Новосельцев С. В. **Введение в остеопатию: Частная краниальная остеопатия: Практ. руководство для врачей.**— СПб., 2009.

Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. **Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.**— М., 2009.

Омельяненко Н. П., Слуцкий Л. И. **Соединительная ткань: Гистофизиология и биохимия: Т. 1.**— М., 2009.

Онкология / Под ред. Д. Касчиато.— М., 2008.

Онкология для практикующих врачей: Учеб. пособие для вузов / Под ред. С. С. Чистякова.— М., 2009.

Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской.— М., 2009.

Офтальмология в вопросах и ответах: Учеб. пособие для вузов / Под ред. Х. П. Тахчиди.— М., 2009.

Пальцев М. А., Хаитов Р. М., Алексеев Л. П. **Иммуногенетика человека и биобезопасность.**— М., 2009.

Патологическая физиология: Терминолог. словарь / Сост. И. И. Некрасовой.— Ставрополь, 2009.

Патология: Учебник для вузов: В 2 т. / Под ред. В. А. Черешнева, В. В. Давыдова.— М., 2009.

Педиатрия / Под ред. А. А. Баранова.— М., 2009.

Пестрикова Т. Ю., Юрасов И. В., Юрасова Е. А. **Воспалительные заболевания в гинекологии.**— М., 2009.

Плечев В. В. и др. **Профилактика осложнений в хирургии сонных артерий.**— Уфа, 2009.

Полиевский С. А., Шафранская А. Н. **Общая и специальная гигиена: Учебник для вузов.**— М., 2009.

Практикум по лечению варикозной болезни / Под ред. Г. Д. Константиновой.— М., 2009.

Пропедевтика детских болезней: Учебник для вузов / Под ред. Н. А. Геппе, Н. С. Подчерняевой.— М., 2009.

Судебная медицина: Руководство к практическим занятиям: Учебное пособие для вузов / Под ред. Ю. И. Пиголкина.— М., 2009.

Суслина З. А., Варакин Ю. Я., Верещагин Н. В. **Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология, патогенетические механизмы, профилактика.**— М., 2009.

Таточенко В. К. **Педиатру на каждый день-2009: Справочник по диагностике и лечению.**— М., 2009.

Тахчиди Х. П. и др. **Офтальмология при общих заболеваниях.**— М., 2009.

Тополянский А. В. **Кардиология: Справочник практ. врача.**— М., 2009.

Травматология и ортопедия: Учебник для вузов / Под ред. Г. М. Кавалерского.— М., 2008.

Трико П. **Тканевой подход в остеопатии: Модель тела, наделенного сознанием: Руководство для врачей.**— СПб., 2008.

Триумфов А. В. **Топическая диагностика заболеваний нервной системы: Крат. руководство.**— М., 2009.

Тронстад Л. **Клиническая эндодонтия.**— М., 2009.



В. А. СНЕЖИЦКИЙ, В. П. ВДОВИЧЕНКО,
Д. В. КАЗАКЕВИЧ, М. С. ДЕШКО, Т. М. ПЕТРЕНКО,
М. П. ВИТКОВСКАЯ, Т. А. КОРШАК, В. В. ГОНЧАРУК

АНАЛИЗ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ВРАЧАМИ АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКИ

Гродненский государственный медицинский университет,
Медсанчасть ОАО «Гроднохимволокно», Гродненский
областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного
здоровья

Цель исследования. Традиционными методами оценки существующей практики лечения артериальной гипертензии является ретроспективный анализ амбулаторных карт и анкетирование практических врачей. Часть экспертов, однако, указывает на частичную недостоверность информации, содержащейся в амбулаторных картах из-за их небрежного оформления. Практическая ценность анкетирования в свою очередь во многом лимитируется дизайном исследования, в данном случае самой структурой анкеты. Поэтому представляется обоснованным попытаться сопоставить мнения врачей о надлежащей амбулаторной практике лечения артериальной гипертензии, полученные в ходе сбора информации с помощью оригинальной анкеты собственной разработки (группа А), и данные по лечению пациентов с артериальной гипертензией, полученные в ходе изучения амбулаторных карт (группа В).

Материал и методы. Изучали врачебные предпочтения (данные анкетирования (n=64) и врачебные назначения (данные амбулаторных карт (n=89), касающиеся как фармакологических классов веществ в целом, так и отдельных антигипертензивных средств).

Результаты. В обеих группах обнаружены сходные результаты: как позитивные (расширение перечня и доминирование в обеих группах современных пролонгированных антигипертензивных средств), так и негативные (назначение частью врачей заниженных дозирования эналаприла, применение короткодействующих препаратов нифедипина, миотропных спазмолитиков и нерациональное дозирование диуретиков). Особый практический интерес представляет декларируемая врачами группы А и осуществляемая в группе В практика монотерапии артериальной гипертензии вне зависимости от ее степени тяжести.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную анкету для мониторинга амбулаторного лечения артериальной гипертензии.

Ключевые слова: антигипертензивное лечение, анкетирование врачей, ретроспективный анализ амбулаторных карт, поликлиника.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной в мире сердечно-сосудистой патологией, лечение которой проводится пожизненно [1—5]. Как и при других заболеваниях, антигипертензивная терапия с течением времени претерпевает определенные, часто существенные, изменения [6—9]. В соответствии с изменениями фармакотерапии АГ должны меняться и взгляды врачей. Традиционными методами оценки существующей практики лечения является ретроспективный анализ амбулаторных карт и анкетирование практических врачей [2, 10]. Часть экспертов указывает на частичную недостоверность информации, содержащейся в амбулаторных картах из-за их небрежного оформ-

ления. Практическая ценность анкетирования, в свою очередь во многом лимитируется дизайном исследования, в данном случае самой анкетой. Поэтому представляется обоснованным попытаться сопоставить мнения врачей о надлежащей амбулаторной практике лечения АГ, полученные в ходе сбора информации с помощью оригинальной анкеты собственной разработки, и данные по лечению пациентов с АГ, полученные в ходе изучения амбулаторных карт. Для максимальной корректности такого сравнения сопоставляли данные близкого по количеству числа анкет и амбулаторных карт (64 и 89 соответственно), полученные практически в одно и то же время (первый квартал 2009 г. и последний квартал 2008 г. соответственно).

Целью проведенного исследования явилось изучение врачебных предпочтений (данные анкетирования) и врачебных назначений (данные амбулаторных карт), касающиеся как фармакологических классов веществ в целом, так и отдельных антигипертензивных веществ, а также сопоставление данных анкетирования с фактическим материалом, полученным в результате ретроспективного изучения амбулаторных карт пациентов с АГ.

Материал и методы

Анкетирование проведено в I квартале 2009 г. среди 64 участковых врачей (группа А) 4 поликлиник Гродно согласно разработанной анкете. Изучали вопросы врачебных предпочтений, касающиеся использования антигипертензивных средств. Вследствие ограниченности объема статьи приведены только те вопросы анкеты, которые касаются поставленных целей. Исследование амбулаторных карт (группа В) было выполнено в рамках целевого проекта «Исследование заболеваемости артериальной гипертензией работающих в ОАО «Гродно Химволокно», проведенного в III квартале 2008 г. в соответствии с приказом управления здравоохранения Гродненского облисполкома, Гродненского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (ГОЦГЭОЗ), Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ) от 24.03.08 № 190/66/23 и Соглашением о взаимодействии управления здравоохранения Гродненского облисполкома, ГОЦГЭОЗ, ГрГМУ и ОАО «Гродно Химволокно» от 07.04.08 № 715/3303. Из работающих в прядильном цехе № 2 (ПЦ-2) была сформирована основная группа (n=255). Работники заводоуправления (ЗУ) составили группу сравнения (n=140). Карты выявленных больных с АГ (n=89) были подвергнуты анализу на предмет соответствия национальным и международным рекомендациям лечения АГ.

Результаты и обсуждение

Результаты предпочтений основных классов антигипертензивных средств (вопрос 1) в анкетах врачей городских поликлиник группы А выглядят следующим образом: ингибиторы АПФ (65,6%) (иАПФ), β-адреноблокаторы (9,4%) (БАБ), нет предпочтения одного класса (25,0%). Таким образом, абсолютное большинство врачей предпочитает назначать класс иАПФ, однако 1/4 специалистов из группы А не отдали предпочтения

ни одному из классов антигипертензивных средств, выбрав сразу два (12,5%), три (9,4%) или четыре (3,1%). Предпочтения врачей МСЧ (группа В) были следующими: иАПФ (66,3%), БАБ (19,1%), диуретики (15,7%), блокаторы кальциевых каналов (БКК) (11,2%), комбинированные антигипертензивные (11,2%). Данный вопрос также можно интерпретировать и как «рейтинг доверия» врачей к тому или иному классу лекарственных средств. Как следует из полученных результатов, по вопросу номер 1 бесспорным лидером предпочтений врачей групп А и В (65,6% и 66,3% соответственно) были иАПФ. Примечательно, что в группе А диуретики и антагонисты кальция отдельно как группа выбора не фигурировали, но эти классы веществ отмечены 25% врачей группы А (БАБ — 40%, диуретики — 28%, антагонисты кальция — 8%), не выбравших конкретный класс антигипертензивных средств. Как предпочтительный класс антигипертензивных средств антагонисты рецепторов ангиотензина II не отмечены совсем. Это показывает, что в сущности рейтинг предпочтений антигипертензивных классов врачами поликлиник и МСЧ сходен и одновременно аналогичен результатам последних отечественных исследований [8].

При ответе на вопрос номер 2 (три наиболее часто прописываемые вещества при АГ) в группе А отмечены 32 вещества (включая комбинированные препараты), в группе В — 22 различных антигипертензивных препарата. Среди иАПФ бесспорным лидером в обеих группах были препараты эналаприла (45,3% и 42,7% соответственно), затем следовали (тоже практически без отличий между группами в показателях) препараты лизиноприла (20,3% и 22,5% соответственно). Кроме того, в анкетах группы А были отмечены периндоприл (3,1%), рамиприл и фозиноприл (по 6,2%), а в группе В — хинаприл (2,2%). Из этого следует, что из иАПФ врачи обеих групп предпочитают назначать только препараты эналаприла и лизиноприла.

В группе А отмечены 3 БАБ, но бесспорный лидер — препараты метопролола (29,7%), а именно эгилок (15,7%) — эгилок ретард (9,4%) и метопролол (4,6%). С большим отрывом второе место занимают препараты бисопролола (9,4%), включая конкор (6,3%) и бисопролол (3,1%). Упомянут также небиволол, или небилет (1,5%). Врачи группы В, наоборот, чаще назначали препараты бисопролола (11,2%), включая конкор (9%), бисопролол и бисокард (по 1,1%). Препараты метопролола использовали несколько реже: эгилок — 4,5%, корвитол — 3,4%. Что касается диуретиков, то в группе А лидировали чрезвычайно популярные препараты индапамида (32,8%), в частности индап (20,3%). Гипотиазид и фуросемид в группе А назначали нечасто (3,1% и 1,6% соответственно). В группе В при значительно меньших количественных показателях структура назначений диуретиков была следующая: индапамид с индапом — 9% и гидрохлортиазид с гипотиазидом и дисалунилом — 5,6% и 1,1% соответственно. Как следует из этого, индап был лидером в обеих группах врачей при двукратно меньшем количестве специалистов, назначавших его, в сравнении с упоминаниями в анкетах. Гипотиазид упоминали (3,1%) и назначали (5,6%) сходное количество врачей. Среди антагонистов кальция в обеих группах бесспорные лидеры препараты амлодипина. В группе А их предпочитали прописывать

1/4 всех анкетированных врачей, а в группе В их назначали 9% специалистов. На втором месте в группе А находился алтиазем РР — пролонгированный препарат дилтиазема (7,8%), на третьем — дилтиазем и пролонгированная форма нифедипина кордафлекс (по 1,5%). В группе В кроме препаратов амлодипина из антагонистов кальция применяли еще верапамил (1,1%). Среди представителей иных антигипертензивных средств в группе А упоминались (по 1,5%) как традиционные антигипертензивные препараты (клофелин), так и более новые: теветен (эпросартан) — представитель одной из пяти основных групп антигипертензивных средств, и физиотенз (моксонидин). В назначениях врачей группы В все эти средства отсутствовали. Среди представителей комбинированных средств в группе А упоминался только экватор (амлодипин + лизиноприл). В группе В лидировала комбинация квинаприла и гидрохлортиазида (аккузид) — 6,7%. Другие препараты, включая экватор и комбинации эналаприла с гидрохлортиазидом (энап Н, энап НЛ и эналаприл НЛ), назначали по 1,1% каждый. При ответе на вопрос номер 3 об оптимальной, с точки зрения эффективности, дозе эналаприла для лечения АГ подавляющее число респондентов группы А (57,8%) оптимальной считали небольшую дозу, а именно 5—10 мг в день. Дозу 10—20 мг в день считали оптимальной 37,5% врачей поликлиник из группы А, и только 4,7% специалистов указали, что предпочитают назначать 20—40 мг эналаприла в день. В группе В подавляющее большинство врачей (84,2%) тоже предпочитали монотерапию небольшими дозами эналаприла — 10 мг в день (68,7%) или 5 мг в день (31,3%). Примечательно, что 7,9% врачей, назначавших комбинированную фармакотерапию АГ, одновременно применяли и большие дневные дозы эналаприла (20 мг). Таким образом, данные обеих групп согласуются в том, что специалисты предпочитают назначать эналаприл в нижнем диапазоне рекомендуемых экспертами эффективных дозировок [9, 11, 12]. Сопоставляя этот факт с тем, что половина врачей из группы В, назначавших 5 мг эналаприла в день в качестве монотерапии, лечила им АГ II степени, можно с большой степенью вероятности предположить, что занижение дозировок эналаприла связано с недостаточной ориентацией врачей в вопросах рациональной фармакотерапии АГ. При ответе на вопрос 4 о лучших, с точки зрения соотношения эффективность/стоимость, препаратах эналаприла мнения врачей распределились следующим образом (в скобках приведен процент врачей группы А, отметивших конкретный препарат): берлиприл (60,9%), энан-ЛМ (28,1%), инворил (4,7%), энам (43,7%), энап (37,5%), эналаприл (12,5%), эналаприл-НТ (7,8%), энаренал (3,1%), ренитек (1,5%). Врачебные назначения группы В отличались значительно более коротким списком препаратов: энам (30,3%), эналаприл (11,2%) и энаренал (1,1%). Обращает на себя внимание тот факт, что эналаприл отечественного производства, отличающийся самой доступной для амбулаторных пациентов стоимостью, имел практически идентичные показатели в группах А и В: 12,5% и 11,2% соответственно. Вопрос номер 5 о предпочитаемых препаратах из группы БАБ в группе А выявил лидерство метопролола (60,9%). Если же учесть, что в группе А препараты метопролола врачи упоминали наряду с другими БАБ, то показатель популярности метопролола еще выше

— 87,5%. Небилет (небиволол) и препараты бисопролола (включая конкор) отметили по 7,8% анкетированных врачей. Атенолол в группе А упомянули только 4,7% опрошенных, несмотря на внесение его в стандарты лечения АГ. Другие представители БАБ не имели сколько-нибудь заметной популярности у анкетированных врачей (по 1,6%): локрен (бетаксолол), карведилол (кардил) и пропранолол. В структуре назначений группы В среди БАБ лидировали уже препараты бисопролола, а не метопролола: 58,6% и 41,4% соответственно (см. выше также вопрос 2). Вопрос номер 6 о предпочитаемых для назначения диуретиках выявил предпочтение специалистами препаратов индапамида перед препаратами гидрохлортиазида, несмотря на то, что последний по-прежнему считается стандартным диуретиком для лечения АГ [2—4, 12]. Так, если препараты гидрохлортиазида назначали лишь 25% опрошенных врачей группы А, а индапамида — 93,7%, то в группе В эти показатели составили 6,8% и 9% соответственно. Это означает, что в группе А часть врачей назначала оба диуретика, не отдавая предпочтения ни одному из них, а в группе В каждый из диуретиков — незначительное количество врачей (менее 10%). Фуросемид применяли 3,1% врачей группы А, что тоже довольно много. Вопрос номер 8 (предпочтения, касающиеся дозировок гидрохлортиазида) выявил, к сожалению, что в группе А 4,9% врачей предпочитали назначать гидрохлортиазид 2 раза в неделю. Реальные назначения (группа В) тоже подтвердили эту тенденцию, так как 2/5 врачей тоже не назначали гидрохлортиазид ежедневно. Таким образом, при назначении диуретиков сохраняется негативная тенденция избегать их ежедневно назначения. Возможно, что это объясняется опасением перед побочным действием тиазидов — гипокалиемией, хотя известно, что дозы гидрохлортиазида до 25 мг в день совершенно безопасны в этом плане [4]. Вопрос номер 10 (предпочитаемые для назначения антагонисты кальция) в группе А выявил абсолютного лидера среди дигидропиридиновых производных — кордафлекс ретард (46,9%). При этом другие препараты нифедипина отмечены меньшим числом врачей: коринфар ретард (17,2%), фенигидин (14,1%), нифедипин (6,4%), кордафен (3,1%). Также обращает на себя внимание достаточно обширный список препаратов амлодипина (калчек, норваск, амлодин, нормодипин, васкопин, кардилопин, амлодипин, стамло), отмеченных 87,5% анкетированных врачей, и явное предпочтение длительно действующих (ретардных) препаратов (ретардные формы нифедипина и все препараты амлодипина). Вместе с тем различные короткодействующие препараты нифедипина назначала почти 1/4 часть анкетированных врачей, что указывало на сохранение стабильной, хотя и небольшой, части специалистов, приверженцев лечения короткодействующими препаратами нифедипина. В группе А 39% респондентов не назначали препараты нифедипина, а 12,5% — препараты амлодипина. Среди других антагонистов кальция в группе А популярностью (78,1%) пользовался препарат дилтиазема пролонгированного действия (алтиазем РР), что можно объяснить информированностью врачей о его преимуществах в лечении АГ. Верапамил отметили в качестве предпочтительного препарата менее 1/3 опрошенных (29,7%), причем без упоминания о ретардных формах. Специалисты группы В назначали почти исключи-

тельно (верапамил 1,1%) препараты амлодипина. Большинство врачей группы А (87,5%) при ответе на вопрос номер 11 (другие используемые средства) упоминали препараты других классов антигипертензивных веществ. Высокую популярность (62,5%) сохранял клофелин (клонидин), что можно попытаться объяснить его широким применением пациентами в качестве эффективной помощи в домашних условиях при гипертонических кризах. Активно назначали «традиционные» антигипертензивные средства: дибазол (32,8%), папазол (15,6%), адельфан (14,1%), резерпин (3,6%) и комбинированные седативные препараты (17,2%): корвалол, валокордин. Следует учитывать при этом, что слабые миотропные вазодилаторы (дибазол, папаверин, папазол) за рубежом не используют из-за недоказанной эффективности их при АГ, подтвержденной в контролируемых исследованиях [2—4, 13]. Известно, что корвалол, валокордин вообще не относятся к антигипертензивным средствам. Поэтому назначение при АГ подобных комбинированных седативных средств, содержащих фенобарбитал, способных вызвать лекарственную зависимость, не является разумной клинической практикой [4, 6]. В группе В почти половина врачей (42,7%) назначали седативные средства как компонент антигипертензивной терапии, однако клофелин, папазол, адельфан, резерпин в назначениях отсутствовали. Появление моксонидина (физиотенз) в группе А можно объяснить стремлением к расширению ассортимента антигипертензивных препаратов (в частности, комбинированных) для лечения АГ на фармацевтическом рынке республики. Отдельно следует выделить обнаруженную тенденцию перехода от назначения комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих симпатолитик (адельфан) в группе А к современным комбинированным препаратам в группе В, что является правильным фармакотерапевтическим выбором [13]. Так, 11,2% врачей последней группы назначали комбинированные гипотензивные средства: аккузид (6,7%), энап Н (1,1%), энап НЛ (1,1%), эналаприл НЛ (1,1%). Распределение ответов врачей на вопрос 12 (отношение к комбинированию антигипертензивных средств) представлено в таблице.

Отношение врачей к комбинированию антигипертензивных средств

Комбинация препаратов	Группа (А/В),%
Монотерапия	7,8/52,7
Два препарата	32,8/36,4
Три препарата	29,6/10,9
Четыре препарата	12,6/0

Примечание. Для корректности сравнения для группы В выбраны результаты анализа лечения только при АГ II степени, исходя из того, что при ней требуется комбинированная лекарственная терапия.

Данные таблицы показывают, что в реальности (группа В) врачи предпочитают монотерапию, а если и комбинируют препараты, то в подавляющем большинстве ограничиваются комбинацией двух средств. Данные по комбинированию двух препаратов в обеих группах практически идентичны. Резкое расхождение результатов по вопросу монотерапии АГ показывает, что хотя врачи осведомлены о комбинированной терапии АГ, но в реальности они по каким-то причинам избегают ее назначать. Этот вопрос требует дополнительного изу-

чения, так как наиболее вероятными объяснениями этому могут быть как чисто экономические причины (возрастание стоимости антигипертензивной терапии при лечении комбинацией нескольких препаратов), так и боязнь возрастания побочных эффектов лекарств при их комбинировании. Косвенными аргументами, подтверждающими последнее предположение, являются приведенные выше данные о предпочтении низких доз эналаприла и нежелании части врачей назначать диуретик ежедневно. На вопрос номер 13 (пять лучших антигипертензивных препаратов, присутствующих в аптеках) врачи группы А уклонились от ответа или привели больше или меньше 5 названий. В ответах на этот вопрос в группе А под международным или торговым названием отмечено 52 антигипертензивных средства. Очевидно, под фирменным названием (берлиприл, эгилок) врачи упоминали средства, когда маркетинговая политика фармацевтических компаний проводилась активно и последовательно. Так, в группе А лидерами были берлиприл и эгилок. В первой десятке в этой же группе препаратами-лидерами стали (в скобках указан процент врачей, отметивших препарат): эгилок (25,0), экватор (18,7), алтиазем РР=диротон (15,6), физиотенз (14,1), индап (12,5), индапамид (10,9), амлодипин=эналаприл -НТ=конкор (9,4). В реальной практике (группа В) последовательность иная: лидировали энам (32%) и диротон (14%), затем следовали эналаприл (11%), лизиноприл=конкор=индап (9%), аккузид (7%), амлодипин—гипотиазид (6%), эгилок (5%). Примечательно, что в обеих группах конкор имел одинаковый показатель (9%) предпочтений и назначений, а показатели диротона, индапа и амлодипина в обеих группах отличались несущественно. Можно предположить, что при лечении АГ (группа В) превалировала тенденция замены более дорогостоящих средств (физиотенз, экватор, алтиазем РР, берлиприл) на более дешевые (энам, эналаприл, гипотиазид).

Выводы

1. Использование метода анкетирования позволяет достаточно адекватно оценить основные вопросы фармакотерапии артериальной гипертензии и может быть рекомендовано для ее мониторинга в амбулаторной практике.

2. Лидером предпочтений у врачей поликлиник (группа А) и МСЧ назначений (группа В) среди антигипертензивных средств были ингибиторы АПФ, а именно препараты эналаприла. Данные обеих групп совпадают в том, что врачи предпочитают назначать эналаприл в нижнем диапазоне эффективных дозировок.

3. Лидерами врачебных предпочтений и назначений среди β-адреноблокаторов являются препараты метопролола и бисопролола.

4. Вопрос о предпочитаемых для назначения диуретиках выявил смещение врачебных предпочтений и назначений от препаратов гидрохлортиазида к препаратам индапамида.

5. Выявлен позитивный факт предпочтения в обеих группах длительно действующих (ретардных) препаратов антагонистов кальция. В целом, лидерами вра-

чебных предпочтений и назначений являются препараты амлодипина. Вместе с тем в группе респондентов присутствовала небольшая часть врачей, предпочитавших назначать короткодействующие препараты нифедипина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1) // Клиническая фармакология и терапия.— 2000.— № 9.— С. 5—30.
2. Khan G. M. *Cardiac Drug Therapy*.— Humana Press, 2007.
3. Cooper D. H., Krainik A. J., Lubner S. J., Reno H. E. L.. *The Washington Manual™ of Medical Therapeutics*.— Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
4. Moser M. *Clinical Management of Hypertension*.— PCI, 1997.
5. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure* // JAMA.— 2003.— Vol. 289.— P. 2560—2571.
6. Жмаева А. А. // Сб. материалов межрегиональной науч.-практ. конф. молодых ученых.— Воронеж, 2004.— С. 40—42.
7. Леонова М. В., Белоусов Д. Ю. // Кардиология.— 2003.— № 11.— С. 23—26.
8. Нечесова Т. А., Павлова О. С., Ливенцева М. М. и др. // Сб. материалов V Международной конф. «Артериальная гипертензия в аспекте решения проблемы демографической безопасности».— Витебск.— 2009.— С. 75—78.
9. Сидоренко Б. А., Преображенский М. А. // Кардиология.— 1997.— № 2.— С. 84—89.
10. Шварц Ю. Г., Наумова Е. А. // Клинич. фармакология и терапия.— 2000.— № 4.— С. 19—21.
11. Moser M. // *J. Hypertens*.— 1990.— Vol. 8 (Suppl. 2).— S9—S16.
12. *Tarascon Pocket Pharmacopoeia*.— Loma Linda, 2008.
13. Нечесова Т. А., Митьковская Н. П., Лачимова Т. И. и др. // Лечеб. дело.— 2008.— № 1.— С. 1—4.

Поступила 19.10.09.

ANALYSIS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS PRESCRIPTION BY AMBULATORY DOCTORS

V. A. Snezhitsky, V. P. Vdovichenko, D. V. Kazakevich, M. S. Deshko, T. M. Petrenko, M. P. Vitkovskaya, T. A. Korshak, V. V. Goncharuk

Objective. Traditional methods of arterial hypertension (AH) evaluation in current practice consist in out-patient cards retrospective analysis and in practical doctors questioning. Some experts point at a partial reliability of the information the out-patient cards contain because of their negligent filling and registration. The practical value of questioning is limited in many respects by the research design, i.e. the questionnaire structure. Therefore it is expedient to try to compare the doctors' opinions of the appropriate out-patient practice of AH treatment obtained by means of the original questionnaire developed by the authors (group A) and with the data on AH patients management obtained while studying the out-patients cards (group B).

Material and methods. The medical preferences (analyzed by the questionnaire (n=64) information and medicines prescriptions learned from the out-patient cards (n=89)) concerning both the substances pharmacological classes as a whole and separate antihypertensive drugs were studied.

Results. In two groups similar results were determined – both positive (modern prolonged antihypertensive drugs domination in both groups and their list extension) and negative (prescription by some doctors of Enalapril low doses, application of Nifedipine short-term preparations, myotropic spasmolytics and diuretics irrational doses). Practice of AH monotherapy declared by the doctors of group A and carried out in group B independent on the hypertension severity are of a particular practical interest.

Conclusion. The results obtained allow recommend the questionnaire developed for the AH out-patient treatment monitoring.

Key words: antihypertensive treatment, doctors questioning, out-patient cards analysis, city polyclinics.

И. Д. ПАШКОВСКАЯ, Н. И. НЕЧИПУРЕНКО,
Л. А. ВАСИЛЕВСКАЯ

ЭФФЕКТЫ ИНФРАКРАСНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

РНПЦ неврологии и нейрохирургии
Минздрава Республики Беларусь

Цель исследования. Изучить водно-электролитный обмен в организме, микроэлементный состав крови, показатели кожной микрогемодинамики и транспорта кислорода в коре головного мозга у кроликов после моделирования локальной ишемии головного мозга под воздействием внутривенного лазерного облучения крови в инфракрасном диапазоне с различной мощностью.

Материал и методы. Исследования проведены на половозрелых белых кроликах. Локальную ишемию головного мозга моделировали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий продолжительностью 3 ч. Для внутривенного лазерного облучения крови использовали инфракрасный лазер с длиной волны 860 нм с выходной мощностью 2,0 или 8,5 мВт. Параметры транспорта кислорода исследовали на поверхности коры теменной доли больших полушарий мозга полярографически. Показатели микрогемодинамики кожных покровов головы определяли спекл-оптическим методом, содержание калия и натрия в плазме крови и структурах мозга — методом пламенной фотометрии, содержание воды в структурах мозга — методом высушивания, химические элементы в крови — методом атомно-эмиссионной спектрометрии.

Результаты. Предварительное однократное внутривенное лазерное облучение крови инфракрасным лазером мощностью 2,0 мВт до моделирования локальной ишемии головного мозга не препятствует снижению скорости транспорта кислорода в ишемизированной зоне мозга через 2 ч от начала реперфузии. Курсовое воздействие инфракрасным лазером мощностью 2 мВт на 5-е сутки постишемического периода у кроликов приводило к нормализации содержания воды в тканях головного мозга, железа и бериллия в крови при сохранении сниженного уровня калия в зоне ишемизации. Увеличение мощности инфракрасного лазера до 8,5 мВт приводило к ухудшению состояния кожной микрогемодинамики, что проявлялось снижением суммарной мощности спектра у кроликов с локальной ишемией головного мозга.

Заключение. Установлен позитивный эффект курса внутривенного лазерного облучения крови излучением инфракрасного лазера мощностью 2 мВт, который проявляется деградацией мозговых структур и улучшением кожной микрогемодинамики. Курс внутривенного лазерного облучения крови инфракрасным лазером мощностью 8,5 мВт оказывает негативное действие на состояние кожных микрогемодинамических процессов, подтверждая дозозависимый эффект лазерного излучения.

Ключевые слова: внутривенное лазерное облучение крови, локальная ишемия головного мозга, метаболические нарушения, кожная микрогемодинамика.

Согласно современным представлениям, острая ишемия головного мозга приводит к взаимосвязанным циркуляторным, метаболическим и нейротрофическим нарушениям вследствие дефицита кислорода, снижения энергетического обмена с нарушением активного транспорта различных ионов через клеточные мембраны, избыточного выброса глутамата в структуры мозга, повышения уровня ионизированного кальция в нейроне [1—3]. На фоне развивающегося метаболическо-

го ацидоза отмечается активация реакций окислительно-стресса с дальнейшим нарушением ионного транспорта, что способствует развитию клеточного отека и оказывает цитотоксическое действие, изменяя физико-химические свойства мембран нейронов и сосудистого эндотелия [4—7]. Неясной остается роль макро- и микроэлементов при ишемии головного мозга. Они могут активировать реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, участвовать в регуляции сосудистого тонуса, процессах внутриклеточной передачи сигнала, апоптоза нейронов, что в свою очередь влияет на течение и исход ишемических повреждений головного мозга [8—9].

В многочисленных исследованиях выявлено антигипоксическое действие низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Многоплановый терапевтический эффект НИЛИ обусловлен его фотоактивирующим и нормализующим действием на активность важнейших ферментов метаболизма, биосинтез белков, ДНК, РНК, регенерацию тканей, состояние иммунной системы и микрогемодинамику [10—15]. Широкое применение НИЛИ в клинической практике обусловило необходимость выработки критериев биологических эффектов лазерного излучения с целью оценки не только его позитивного действия на организм, но и выявления негативных моментов его применения.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение водно-электролитного обмена в организме, микроэлементов крови, показателей кожной микрогемодинамики и транспорта кислорода в коре головного мозга у кроликов после моделирования церебральной ишемии под воздействием внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) в инфракрасном диапазоне длин волн с различной выходной мощностью.

Материал и методы

Исследования проведены на 134 половозрелых белых кроликах обоего пола массой 2,5—3,5 кг. Локальную ишемию головного мозга (ЛИГМ) у животных моделировали путем билатеральной окклюзии общих сонных артерий продолжительностью 3 ч под внутривенным тиопенталовым наркозом (50—70 мг/кг). Объективизацию модели ЛИГМ проводили при внутривенном введении раствора метиленового синего по методу В. И. Кулинского и соавт. [16]. У кроликов с ЛИГМ в лобно-теменной доле (ЛТД) больших полушарий величина концентрации раствора метиленового синего была в 4—6 раз меньше, чем в затылочной доле (ЗД) и варолиевом мосту (ВМ), что свидетельствовало о значительном нарушении заполняемости сосудов красителем в очаге ишемии. В то же время у ложнопрооперированных животных эта величина во всех анализируемых отделах головного мозга была одинаковой.

Выполнены следующие экспериментальные серии: 1) ЛИГМ, острый эксперимент, предварительное ВЛОК ИКЛ мощностью 2 мВт однократно (n=5); 2) контрольная группа — 5-е сутки после моделирования ЛИГМ (n=30); 3) опытная группа — ЛИГМ, 5 сеансов ВЛОК ИКЛ с выходной мощностью 2,0 мВт (n=22); 4) опытная группа — ЛИГМ, 5 сеансов ВЛОК ИКЛ мощностью 8,5 мВт (n=24). Нормальные показатели изучены у 28 интактных животных.

Лазерное облучение крови животных проводили с помощью световода, вводимого в краевую вену уха через иглу для внутривенных инъекций. Использовали инфракрасный лазер марки ЛМР070 с длиной волны, равной 860 нм. Мощность излучения на конце световода составляла 2,0 или 8,5 мВт. ВЛОК у кроликов с ЛИГМ начинали через 30 мин после снятия зажимов с сонных артерий и проводили по одной 10-минутной процедуре в течение 5 сут.

Показатели транспорта кислорода изучали на поверхности левой теменной области после удаления твердой мозговой оболочки в исходном состоянии, в момент окончания трехчасовой ЛИГМ и через 2 ч после восстановления кровотока по сонным артериям. Максимальную скорость транспорта кислорода при его парциальном давлении 150 мм рт. ст. (V_{150}) определяли по методу Э. П. Титовца и соавт. [17]. Данные обрабатывали на персональном компьютере с использованием программ Excel и T-Curve.

Изучение кожной микрогемодинамики (МГД) проводили с помощью лазерного диагностического аппарата «Спеклометр» (совместная разработка НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии и Института физики им. Б. И. Степанова НАН Беларуси) [18].

Показатели МГД кожных покровов записывали в 4 симметричных точках головы (верхушка уха, точка в основании уха) и по 1 точке на затылке и темени после предварительной депиляции. Оптимальным диапазоном частот для оценки состояния МГД считали 1—1000 Гц и 50—1000 Гц. Анализировали среднюю частоту спектра $\langle F \rangle$ и мощность спектра (МС), равную площади под спектральной кривой.

Содержание K^+ и Na^+ в плазме крови, взятой из наружной яремной вены, и структурах головного мозга изучали методом пламенной фотометрии. Уровни калия и натрия исследовали в области ишемизации: коре ЛТД (билатерально), в интактных областях головного мозга — коре ЗД и мозжечке (также билатерально) — и в центральном отделе ВМ. Содержание воды в этих же структурах мозга определяли методом высушивания при температуре 105—110°C в течение 2 ч.

Концентрацию химических элементов (Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Al и Be) определяли в цельной крови, взятой из краевой вены уха, методом атомно-эмиссионной спектроскопии [19].

При статистической обработке результатов использовали параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показано на рис. 1а, скорость транспорта кислорода в зоне ишемизации (теменная область коры головного мозга) снижалась на 20% к моменту окончания ЛИГМ и на 48% ($P < 0,001$) по сравнению с исходными данными в период реперфузии. Предварительное однократное ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт перед окклюзией сонных артерий практически не влияло на показатели транспорта кислорода по сравнению с данными контрольной группы (рис. 1б).

К 5-м суткам после моделирования ЛИГМ у кроликов контрольной группы отмечали повышение уровня

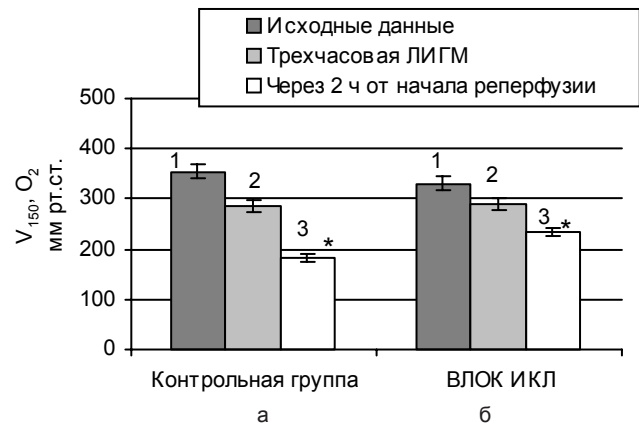


Рис. 1. Показатели максимальной скорости транспорта кислорода в коре головного мозга у интактных кроликов (1), после моделирования ЛИГМ (2) и через 2 ч от начала реперфузии (3). *Достоверность различий показателей по сравнению с исходными данными, $P < 0,05$

калия в плазме крови и тенденцию к гипернатриемии (табл. 1).

Таблица 1

Содержание калия и натрия в плазме крови у кроликов контрольной и опытной групп при ВЛОК мощностью 2,0 мВт

Показатель	Интактные кролики (n=7)	Контрольная группа (n=9)	ЛИГМ+курс ВЛОК (n=6)
Na^+ , ммоль/л	138,3±1,5	152,3±6,7	126,8±6,2**
K^+ , ммоль/л	2,9±0,1	3,4±0,2*	3,6±0,2*

*Здесь и в табл. 2 достоверность различий показателей в сравнении с таковыми у интактных животных, $P < 0,05$; **достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, $P < 0,05$.

Выявлено достоверное увеличение содержания воды во всех изученных структурах мозга с тенденцией к снижению концентрации калия в зоне ишемизации (табл. 2). Анализ состояния водно-электролитного баланса в организме после моделирования ЛИГМ в условиях применения ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт показал его нормализующее действие на содержание воды во всех исследованных областях мозга, включая зону ишемизации, и концентрацию натрия в плазме крови. Полное разрешение отека церебральных структур после применения ВЛОК происходило на фоне гиперкалиемии и снижения уровня калия в области ЛТД (см. табл. 1, 2). Следовательно, ВЛОК ИКЛ с выходной мощностью 2,0 мВт в постишемический период оказывает выраженное дегидратирующее действие.

Анализ макро- и микроэлементного состава крови у кроликов контрольной группы показал на 5-е сутки пост-ишемического периода значимое снижение уровня кальция на 38%, магния на 48% ($P < 0,01$; $n=21$), железа на 71% ($P < 0,001$; $n=21$) и цинка на 42% ($P < 0,01$; $n=21$) по сравнению с нормальными значениями. Содержание меди имело тенденцию к уменьшению, уровень алюминия не изменялся, а бериллия повысился в 2 раза ($P < 0,01$) по сравнению с нормой (рис. 2).

При воздействии курса ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт у животных после моделирования ЛИГМ уровень железа в крови приближался к нормальным значениям ($P < 0,05$, $n=9$) по сравнению с данными контрольной

Содержание калия, натрия и воды в тканях головного мозга у кроликов контрольной и опытной групп при ВЛОК мощностью 2,0 мВт

Показатель	Объект исследования	Интактные кролики	Контрольная группа	ЛИГМ+ВЛОК ИКЛ
Калий, ммоль/кг сухой ткани	ЛТД	430,2±18,5 (21)	373,1±20,9 (16)	312,1±15,0* (12)
	ЗД	358,2±10,4 (11)	385,6±24,6 (13)	302,3±16,1* (11)
	Мозжечок	278,7±37,2 (8)	312,4±26,4 (7)	209,2±29,5 (6)
	ВМ	153,1±11,4 (8)	213,4±30,1 (8)	107,5±11,8 (6)
Натрий, ммоль/кг сухой ткани	ЛТД	308,2±13,1 (17)	289,2±15,3 (16)	272,5±23,1 (12)
	ЗД	304,4±14,3 (22)	262,9±14,7 (16)	267,7±25,9 (11)
	Мозжечок	203,7±23,6 (8)	201,6±16,8 (7)	162,5±29,4 (6)
	ВМ	128,3±9,9 (7)	151,0±14,8 (8)	93,3±5,4 (6)
Вода, г/кг сырой ткани	ЛТД	766±4 (30)	805±3* (17)	778±6** (12)
	ЗД	765±7 (15)	801±3* (16)	781±8** (11)
	Мозжечок	740±8 (10)	786±7* (8)	769±5 (6)
	ВМ	696±7 (8)	737±8* (8)	677±9** (6)

Примечание. В скобках указано число определений.

группы (см. рис. 2). Содержание цинка снизилось на 75% ($P<0,001$, $n=9$) по сравнению с нормальными значениями. Концентрация алюминия статистически отличалась от данных нормы и контрольной группы ($P<0,001$ и $P<0,05$ соответственно). Уровень бериллия достигал нормальных значений ($P<0,05$, $n=9$) по сравнению с контрольной группой.

Воздействие курса ВЛОК ИКЛ с мощностью 8,5 мВт у животных после моделирования ЛИГМ приводило к недостоверному повышению уровня магния и снижению содержания бериллия до нормальных значений ($P<0,05$, $n=18$) по сравнению с контрольной группой. Концентрация цинка и железа оставалась сниженной на 53% и 29% соответственно ($P<0,001$, $n=18$) по сравнению с нормой (см. рис. 2).

Следовательно, после курсового воздействия ИКЛ мощностью 2,0 мВт на 5-е сутки постишемического периода происходит нормализация содержания железа и бериллия в крови при сохранении сниженного уров-

ня цинка, что, по-видимому, обусловлено включением этого микроэлемента в каталитические центры супероксиддисмутазы и других ферментов. Следует отметить, что снижение содержания магния и цинка является характерным признаком гипоксического повреждения и сохраняется на 5-е сутки постишемического периода на фоне значительных метаболических и энергетических нарушений в тканях головного мозга, вызывающих недостаточность трофического обеспечения структур мозга.

При одинаковой направленности сдвигов в содержании микроэлементов под воздействием ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 и 8,5 мВт, за исключением уровня алюминия, после моделирования ЛИГМ показано, что при использовании ИКЛ мощностью 2,0 мВт происходит улучшение показателей водного обмена, кислотно-основного состояния, кислородтранспортной функции крови, гемостаза, процессов ПОЛ [20, 21]. В то же время при увеличении мощности ИКЛ до 8,5 мВт в ранее выполненных работах не установлено его позитивного влияния на показатели АОС, гемостаза и коагуляционные свойства крови, кислотно-основное состояние и кислородтранспортную функцию крови [21]. При этом наблюдалось сохранение гиперкоагуляционного синдрома, снижение сродства гемоглобина к O_2 со сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и ухудшение процессов утилизации O_2 тканями, что обусловлено, скорее всего, высокой мощностью лазерного излучения, оказывающего негативное действие на эти показатели и усугубляющего реперфузионные патологические сдвиги [20].

При изучении функционального состояния процессов микрогемодинамики у животных контрольной группы на 5-е сутки после моделирования ЛИГМ отмечалась тенденция к уменьшению МС на 26—41% и 26—37% в частотных диапазонах 1—1000 Гц и 50—

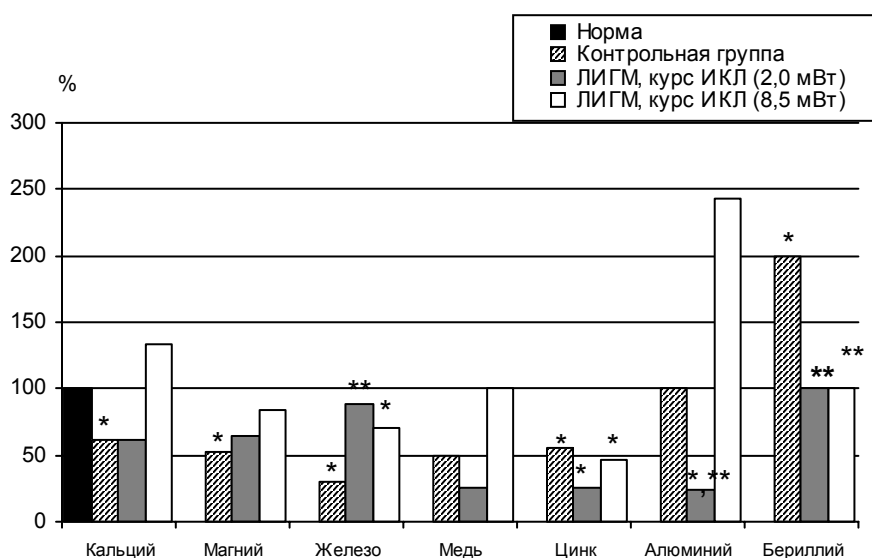


Рис. 2. Изменение содержания химических элементов крови под влиянием курса ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт и 8,5 мВт у кроликов на 5-е сутки после моделирования ЛИГМ. *Достоверность различий показателей по сравнению с нормой, $P<0,05$.

**Достоверность различий по сравнению с контрольной группой, $P<0,05$.

Нормальные значения интактных животных приняты за 100%

Таблица 3

Характеристика кожного кровотока у кроликов контрольной и опытной групп при ВЛОК мощностью 2,0 мВт

Область измерения	Диапазон частот 1—1000 Гц			Диапазон частот 50—1000 Гц		
	интактные, n=8	контроль, ЛИГМ n=15	ЛИГМ+ИКЛ, n=7	интактные, n=8	контроль, ЛИГМ n=15	ЛИГМ+ИКЛ, n=7
	Мощность спектра, отн. ед.					
Верх уха	2525±309	1888±585	4464±1281	1775±209	1315±399	3194±842
Основание уха	3172±246	1894±412	6799±2425	2427±117	1539±362	5845±1806*
Темя	2833±296	1940±418	5931±2959	2122±152	1580±312	5487±1977
Затылок	3026±362	1888±296	6498±2031*	2352±230	3006±775	5000±1503
	Средняя частота спектра, Гц					
Верх уха	255±10,6	272±16,9	272±23,6	353±7,9	358±14,3	344±20,7
Основание уха	281±8,3	294±22,3	292±24,9	360±7,6	350±16,2	358±17,9
Темя	263±11,3	285±16,2	284±18,7	340±7,7	352±11,2	348±14,3
Затылок	272±8,3	295±18,7	289±17,6	342±6,7	359±14,2	356±13,6

* Достоверность различий показателей в сравнении с таковыми в контрольной группе, $P < 0,05$.

1000 Гц соответственно. Величина средней частоты спектра в контрольной группе имела тенденцию к сдвигу в область высокочастотных колебаний в диапазонах 1—1000 Гц и 50—1000 Гц, за исключением области основания ушей, по сравнению с интактными животными (табл. 3).

У животных после моделирования ЛИГМ, получавших курс ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт, нормализовалось состояние процессов кожной МГД. Установлено статистически значимое возрастание МС в области затылка ($P < 0,05$) в диапазоне частот 1—1000 Гц и в области основания ушей ($P < 0,05$) в диапазоне 50—1000 Гц по сравнению с данными контрольной группы (см. табл. 3). Показатели средней частоты спектра у животных с ВЛОК существенно не отличались от <F> кроликов контрольной группы.

Таким образом, изменения спекл-оптических показателей кожной МГД у кроликов с ЛИГМ после курса ВЛОК ИКЛ мощностью 2,0 мВт отражают активацию процессов микрогемодиализации в кожных покровах под влиянием лазерного воздействия, значительно превышая амплитудные параметры спектральной кривой у животных контрольной группы без существенных различий средней частоты.

При сравнительном анализе изменений спекл-оптических характеристик кожной МГД у кроликов с ЛИГМ контрольной группы и подопытных животных, которым в постишемический период проведено ВЛОК ИКЛ мощностью 8,5 мВт, у последних установлено значительное ухудшение состояния поверхностного кровотока. Это выражалось в уменьшении значения суммарной МС на 75% ($P < 0,05$, $n=6$) по сравнению с исходными данными после 5 сеансов лазерного облучения. Суммарная МС у кроликов контрольной группы в эти же сроки наблюдения снижалась на 60% (рис. 3).

Выраженное снижение МС отражает ухудшение кровоснабжения тканей, возможно, связанное с резким спазмом сосудов, появлением гиповаскулярных зон и выраженным нарушением гемодинамики, установленным некоторыми авторами при микроангиографическом изучении реакций различных в функциональном отношении органов и тканей в ответ на высокие дозы инфракрасного лазерного излучения [22].

Следовательно, курсовое воздействие ВЛОК ИКЛ мощностью 8,5 мВт не оказывает позитивного действия

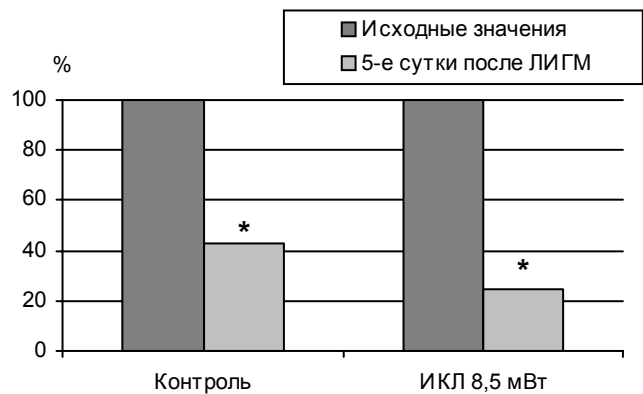


Рис. 3. Изменение суммарной МС кожных покровов головы у кроликов с ЛИГМ без воздействия и в условиях курсового ВЛОК ИКЛ мощностью 8,5 мВт. *Достоверность различий показателей по сравнению с исходными значениями, $P < 0,05$

на состояние микрогемодиализаторных процессов в кожных покровах у кроликов с ЛИГМ, вызывая значительное снижение МС. Такая различная векторность изменений спекл-оптических показателей кожной МГД у кроликов с ЛИГМ в условиях ВЛОК ИКЛ разной мощности обусловлена не только дозой облучения, но и состоянием функционального резерва микроциркуляторного русла при моделировании ЛИГМ. При этом происходит развитие отрицательных микрогемодинамических реакций, когда дополнительный раздражитель вызывает дальнейшее снижение исходно пониженного показателя.

Таким образом, изучение эффектов НИЛИ инфракрасного диапазона с различной мощностью при ишемическом повреждении головного мозга позволяет дифференцированно оценить характер этого влияния на важнейшие гомеостатические константы организма, что имеет не только теоретическую, но и практическую значимость для подбора оптимальных доз и спектральных характеристик лазерного источника при лечении больных с цереброваскулярной патологией ишемического генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение.— СПб., 2002.

2. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга.— М., 2001.
3. Kimelberg H. K. // *J. Neurosurg.*— 1995.— Vol. 83.— P. 1051—1059.
4. Лукьянова Л. Д. // *Вестн. РАМН.*— 2000.— № 9.— С. 3—12.
5. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний.— М., 1988.
6. Behrmanesh S., Kempiski O. // *Am. J. Physiol.*— 2000.— Vol. 279.— P. 1512—1517.
7. Siesjo B. K. // *Crit. Care Med.*— 1998.— Vol. 16, № 10.— P. 954—963.
8. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и патологии человека.— М., 2004.
9. Кудрин А. В., Громова О. А. Микроэлементы в неврологии: обучающие программы ЮНЕСКО.— М., 2006.
10. Карагезян К. Г., Секоян Э. С., Бояджан В. Г. и др. // *Докл. АН РФ.*— 1996.— Т. 350, № 6.— С. 837—841.
11. Карагезян К. Г., Секоян Э. С., Караган А. Т. и др. // *Биохимия.*— 1998.— Т. 63, № 10.— С. 1439—1446.
12. Волотовская А. В. Мембраноклеточные эффекты лазерного облучения крови (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2001.
13. Нечипуренко Н. И., Маслова Г. Т. // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.*— 2001.— Вып. 3.— С. 104—112.
14. Марочков А. В. Внутрисосудистое лазерное облучение крови, механизмы взаимодействия и клиническое применение.— Минск, 1996.
15. Скупченко В. В., Маховская Т. Т. // *Журн. неврологии и психиатрии.*— 1999.— № 4.— С. 37—42.
16. Кулинский В. И., Михельсон Г. В., Суфланова Г. З. и др. // *Нейрохимия.*— 1996.— Т. 13, № 1.— С. 56—60.
17. Титовец Э. П., Пархач Л. П. Способ исследования массопереноса кислорода в биологических тканях.— М., 1998.
18. Танин Л. В., Мархевида И. В., Кумейша А. А. и др. // *Достижения мед. науки Беларуси.*— Минск, 1997.— Вып. 2.— С. 117—118.
19. Зажогин А. П., Червяковский К. И., Булойчик Ж. И., Маслова Г. Т. // *Вестник БГУ.*— 2001.— Серия 1, № 2.— С. 3—7.
20. Мусиенко Ю. И. Кислородтранспортная функция крови и показатели гемостаза при церебральной ишемии в условиях лазерной гемотерапии (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Минск, 2005.
21. Нечипуренко Н. И., Василевская Л. А., Маслова Г. Т., Мусиенко Ю. И. // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии.*— 2003.— Вып. 5.— С. 107—114.

22. Каплан М. А. // *Laser and Health, 97: The 1—st Intl Congr. Limassol, 1997.*— P. 88—92.

Поступила 04.11.09.

EFFECT OF INFRARED LASER IRRADIATION UNDER EXPERIMENTAL CEREBRAL ISCHEMIA

I. D. Pashkovskaya, N. I. Nechipurenko, L. A. Vasilevskaya

Objective. To study the aqueous-electrolytic metabolism in the organism, the microhemodynamics and oxygen transport in rabbit's brain under intravenous laser infrared blood irradiation of various powers after cerebral local ischemia modeled.

Material and methods. The studies were performed on mature white rabbits. Cerebral local ischemia was modeled through bilateral occlusion of the common carotid artery for three hours. The intravenous laser blood irradiation was realized by a infrared laser with wave length 860 nm and the output power 2.0 or 8.5 mVt. The oxygen transport parameters on the big cerebral hemispheres cortex parietal lobe surface were studied polarographically. The head common integument microhemodynamic characteristics were determined by the speckle-optic method. The plasma and cerebral structures potassium and sodium levels were determined by the flame photometry. The cerebral structures water concentrations were determined by the drying method. The blood chemical elements were determined in the atom-emission spectrometry.

Results. A preliminary single intravenous laser infrared blood irradiation with 2.0 mVt before the cerebral local ischemia had been modeled was shown not to interfere with the oxygen transport rate in the brain ischemic zone in two hours after the perfusion had started. A course infrared irradiation with 2 mVt had resulted in the rabbit's brain tissues water levels as well as in the blood iron and beryllium concentrations normalization on the 5-th day of the post-ischemic period the potassium level in the ischemic zone remaining unchanged. The infrared laser power increasing to 8.5 mVt led to the dermal microhemocirculation worsening shown in the total power spectrum reduction in rabbits with brain local ischemia.

Conclusion. A course intravenous laser blood irradiation by an infrared laser with power 2 mVt was determined to have a positive effect shown by the cerebral structures dehydration and the dermal microhemodynamics improvement. A course intravenous laser blood irradiation by an infrared laser with power 8.5 mVt effected negatively on the dermal microhemocirculation processes confirming the laser irradiation dose-dependent effect.

Key words: intravenous laser blood irradiation, cerebral local ischemia, metabolic disorders, dermal microhemodynamics.

О. Н. ХАНИНКО

ПРИЧИНЫ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Цель исследования. Анализ информации о возрастной структуре пострадавших, причинах возникновения ожогов, степени тяжести повреждения.

Материал и методы. Проведен анализ 1237 историй болезней пациентов в возрасте 0—17 лет (734 мальчика, 503 девочки), находившихся на стационарном лечении в Республиканском ожоговом центре в 2006—2007 гг.

Результаты. Определена роль отдельных факторов внешней среды как причины возникновения ожоговой травмы у детей разного возраста, локализация термических ран, а также степень повреждения тканей.

Заключение. Среди пострадавших доля мальчиков в 1,5 раза превышала долю девочек. Основным этиологическим аген-

том ожоговой травмы у детей являлась горячая жидкость. Наиболее тяжелые термические повреждения возникали в результате воздействия открытого пламени, электрического тока, прямого контакта с горячими предметами.

Ключевые слова: ожоги, дети, степень ожоговых поражений, локализация ран.

Ожоговый травматизм у детей остается одной из актуальных проблем здравоохранения, что обусловлено высоким уровнем данного вида повреждений, тяжелым клиническим течением, сопровождающимся развитием осложнений (сепсис, пневмония и др.), угрожающих жизни пациента [1, 2, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Европейского региона термические повреждения занимают 13-е место среди ведущих причин смертности детей в возрасте 0—19 лет и составляют около 4% всех случаев смерти от непреднамеренных травм [3, 6]. В Республике Беларусь ежегодно обращается за медицинской помощью около 30 000 пострадавших с

ожогами, при этом на долю детей приходится свыше 15% [4].

С целью организации адекватных мероприятий по профилактике ожогового травматизма, а также лечения и реабилитации необходимо располагать информацией о возрастной структуре пострадавших, причинах возникновения ожогов, степени тяжести повреждения, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Материал и методы

По результатам анализа 1237 историй болезни пациентов в возрасте 0—17 лет, находившихся на стационарном лечении в Республиканском ожоговом центре в 2006—2007 гг., изучен возрастной состав пострадавших, роль отдельных факторов внешней среды в причинении травмы, доля больных с ожогами разной степени, локализация ожоговых ран. Полученные цифровые данные обработаны статистически с использованием приемов, адекватных поставленным задачам и объемам выборочных совокупностей.

Результаты и обсуждение

Из 1237 пациентов в возрасте 0—17 лет мальчиков было 734 человека (59,3±1,4%), что в 1,5 раза превышало численность девочек (40,7±1,3%, $P \leq 0,001$). Среди пострадавших преобладали дети в возрасте 0—2 года, на долю которых пришлось 2/3 всех случаев (873 человека, или 70,6±1,3%). Но наиболее многочисленной, а следовательно, и наиболее высокой по степени риска получения ожоговой травмы стала группа детей годовалого возраста (табл. 1).

Подавляющее большинство пострадавших было травмировано в результате воздействия горячей жидкости. На втором месте по частоте оказались ожоги от контакта с другими горячими предметами (электрические плиты, утюги и т. д.). Открытое пламя послужило причиной травмы у 77 человек, а поражение электрическим током — у 41. С ожогами, вызванными химическими агентами, за анализируемый период госпитализировано 26 пострадавших, солнечными лучами — 11.

Роль отдельных факторов внешней среды, причинно связанных с возникновением ожоговой травмы, была неодинаковой в зависимости от возраста пострадавшего. В частности, если горячая жидкость послужила причиной ожогов у 86,8±2,2% детей в возрасте до 1 года и у 84,5±1,4% в возрасте 1—3 лет, то у 4—10-летних пациентов этот показатель был в 1,3 раза статистически достоверно ниже ($P \leq 0,001$) и составил 63,6±3,5%, а в группе 11—17-летних еще ниже — 43,2±4,4%. Анало-

гичная закономерность прослеживалась и в отношении травм, полученных от контакта с горячими предметами. В то же время с возрастом достоверно увеличивалось число лиц, пострадавших от воздействия открытого пламени и электрического тока (табл. 2).

С учетом площади и глубины термического повреждения тканей, определяющих степень ожога, установлено, что больше всего пациентов (51,6±1,4%) имели травму I—II—IIIА степени. На втором месте по частоте были ожоги I—II степени. У остальных пациентов термическая травма носила более тяжелый по обширности и глубине повреждения тканей характер (табл. 3).

Следует отметить, что степень ожога в определенной степени зависела от травмирующего фактора. В частности, горячие жидкости чаще вызывали более легкие по клиническому течению ожоги (I—II степени), чем открытое пламя или прямой контакт ребенка с другими горячими предметами (табл. 4).

Из 1237 пациентов у 583 (47,1±1,4%) ожоги локализовались на одном участке, преимущественно на верхних (у 296 человек, или 50,6±2,1%) и нижних (227 человек, или 38,9±2,0%) конечностях. Значительно реже оказывалось травмированным лицо (6,0±1,0%) и грудная клетка (2,4±0,6%). Детей с ожоговой травмой на других участках тела было еще меньше. Например, кожа спины была обожжена у 3 человек (0,5±0,3%), живота — у 3 (0,5±0,3%), промежности — у 2 (0,3±0,2%), ягодичной области — у 2 (0,3±0,2%) и шеи — у 1 ребенка (0,2±0,2%).

Таблица 1

Возрастной состав детей, находившихся на стационарном лечении по поводу ожогов

Возраст, лет	Пострадавшие дети	
	абс.	%
До 1 года	235	19,0±1,1
1	525	42,4±1,4
2	113	9,1±0,8
3	52	4,2±0,6
4	43	3,5±0,5
5	25	2,0±0,4
6	19	1,5±0,3
7	28	2,3±0,4
8	26	2,1±0,4
9	21	1,7±0,4
10	25	2,0±0,4
11	15	1,2±0,3
12	23	1,9±0,4
13	27	2,2±0,4
14	8	0,6±0,2
15	12	1,0±0,3
16	27	2,2±0,4
17	13	1,1±0,3
Всего...	1237	100

Таблица 2

Частота ожогов у детей в зависимости от травмирующего фактора и возраста

Травмирующий фактор	Пострадавшие дети			
	до 1 года, абс. (%)	1—3 года, абс. (%)	4—10 лет, абс. (%)	11—17 лет, абс. (%)
Горячая жидкость	204 (86,8±2,2)	583 (84,5±1,4)	119 (63,6±3,5)	54 (43,2±4,4)
Другие горячие предметы	27 (11,5±2,1)	70 (10,1±1,1)	17 (9,1±2,1)	8 (6,4±2,2)
Открытое пламя	1 (0,4±0,4)	6 (0,9±0,4)	30 (16,0±2,7)	40 (32,0±4,2)
Электрический ток	1 (0,4±0,4)	20 (2,9±0,6)	10 (5,3±1,6)	10 (8,0±2,4)
Химические агенты	2 (0,9±0,6)	6 (0,9±0,4)	7 (3,7±1,4)	11 (8,8±2,5)
Солнечные лучи	0 (0,0)	5 (0,7±0,3)	4 (2,1±1,0)	2 (1,6±1,1)
Всего...	235	690	187	125

Множественные ожоги, локализовавшиеся на нескольких участках тела, отмечены у 654 (52,9±1,4%) пациентов.

Выводы

1. Среди пациентов в возрасте 0—17 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу ожоговой травмы, большинство (2/3) составляли дети до 3 лет. Среди пострадавших доля мальчиков в 1,5 раза больше, чем девочек.

2. Основным этиологическим агентом ожоговой травмы у детей является горячая жидкость. При этом роль отдельных травмирующих факторов неодинакова в различных возрастных группах.

3. Степень ожога зависит от травмирующего фактора, у половины пациентов (52,2%) она соответствовала I—II—IIIА степени. Наиболее тяжелые термические повреждения возникали в результате воздействия от-

Таблица 3

Степень ожога у пострадавших детей

Степень ожога	Пострадавшие дети	
	абс.	%
I—II	334	27,0±1,3
II	8	0,6±0,2
I—II—IIIА	638	51,6±1,4
II—IIIА	35	2,8±0,5
I—II—IIIАБ	143	11,6±0,9
II—IIIАБ	22	1,8±0,4
IIIАБ	11	0,9±0,3
IIIА—IIIБ—IV	4	0,3±0,2
IIIБ	5	0,4±0,2
IIIБ—IV	9	0,7±0,2
I—II—IIIА—IIIБ—IV	13	1,1±0,3
II—IIIА—IIIБ—IV	10	0,8±0,3
IIIА	2	0,2±0,1
II—IIIА—IV	2	0,2±0,1
IV	1	0,1±0,1
Всего...	1237	100,0

Таблица 4

Распределение пострадавших в зависимости от травмирующего фактора и степени ожога

Степень ожога	Травмирующий фактор					
	горячая жидкость абс. (%)	горячие предметы абс. (%)	открытое пламя абс. (%)	электротравма абс. (%)	химический агент абс. (%)	солнце абс. (%)
I—II	285 (29,7±1,5)	13 (10,7±2,8)	8 (10,4±3,5)	3 (7,3±4,1)	18 (69,2±9,1)	7 (63,6±15,2)
II	3 (0,3±0,2)	0 (0,0)	1 (1,3±1,3)	0 (0,0)	1 (3,8±3,8)	3 (27,3±14,1)
I—II—IIIА	538 (56,0±1,6)	55 (45,1±4,5)	36 (46,8±5,7)	7 (17,1±5,9)	1 (3,8±3,8)	1 (9,1±9,1)
II—IIIА	13 (1,4±0,4)	15 (12,3±3,0)	2 (2,6±1,8)	2 (4,9±3,4)	3 (11,5±6,4)	0 (0,0)
I—II—IIIАБ	100 (10,4±1,3)	19 (15,6±3,3)	15 (19,5±4,5)	7 (17,1±5,9)	2 (7,7±5,3)	0 (0,0)
II—IIIАБ	11 (1,1±0,4)	5 (4,1±1,8)	4 (5,2±2,5)	2 (4,9±3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIАБ	4 (0,4±0,2)	4 (3,3±1,6)	2 (2,6±1,8)	1 (2,4±2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIА—IIIБ—IV	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3±1,3)	3 (7,3±4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIБ	2 (0,2±0,2)	2 (1,6±1,1)	0 (0,0)	1 (2,4±2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIБ—IV	0 (0,0)	5 (4,1±1,8)	0 (0,0)	3 (7,3±4,1)	1 (3,8±3,8)	0 (0,0)
I—II—IIIА—IIIБ—IV	1 (0,1±0,1)	1 (0,8±0,8)	6 (7,8±3,1)	5 (12,2±5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
II—IIIА—IIIБ—IV	1 (0,1±0,1)	2 (1,6±1,1)	1 (1,3±1,3)	6 (14,6±5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
IIIА	1 (0,1±0,1)	1 (0,8±0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II—IIIА—IV	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,3±1,3)	1 (2,4±2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
IV	1 (0,1±0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Всего...	960	122	77	41	26	11

крытого пламени, электрического тока, прямого контакта с горячими предметами.

4. Более половины пациентов имели множественные очаги ожоговой травмы, локализовавшиеся одновременно на нескольких участках тела.

ЛИТЕРАТУРА

- Будкевич Л. И., Воздвиженский С. И., Окатьев В. С. и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.— 2004.— Т. 49, № 4.— С. 51—54.
- Заина И. А., Цаприлова Н. Н. // Сб. науч. трудов II съезда комбустиологов России.— М., 2008.— С. 20—21.
- Исследования глобального бремени болезней: обновленная информация, 2004 год [веб-сайт], Женева. Всемирная организация здравоохранения, 2008 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_rehort_2004update_ful.pdf, accessed 21 November 2008).
- Кошельков Я. Я., Пикиреня И. И., Галиновский М. М. и др. // Сб. науч. трудов II съезда комбустиологов России.— Москва, 2008.— С. 24—25.
- Часнойть Р. А., Хулуп Г. Я., Кошельков Я. Я. и др. // Актуальные проблемы лечения термических поражений и их последствий: Ма-

териалы республиканской науч.-практ. конф., посвященной 40-летию Белорусского республиканского ожогового центра на базе УЗ «ГК БСМП» / Под ред. О. Н. Почепень.— Минск, 2008.— С. 31—36.

6. Hadjiiski O. et al. // Ann. Burns Fire Dis.— 1999.— Vol. 12.— P. 15—18.

Поступила 23.11.09.

CAUSES OF BURN TRAUMA IN CHILDREN

O. N. Khanenko

Objective. Analysis of information concerning the age structure of the traumatized patients, the causes of burns, the damage severity.

Material and methods. Twelve hundred and thirty seven case reports of patients aged 0-17 (734 boys, 503 girls) treated in the Republican Burn Center in 2006-2007 were analyzed.

Results. Significance of some environment factors as the cause of burn trauma in children of various ages, the thermal wounds localization as well as the tissue damage severity were determined.

Conclusion. The number of the boys burned was 1.5-fold larger as compared with the number of girls. Combustible fluids were the most often met etiological agent of the burn associated trauma. The most severe thermal damages developed under the open flame exposure, electric current action and after a direct contact with hot objects.

Key words: burns, children, burn damage severity, wound localization.