

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №1

2016



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2016, Т.15, №1**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Официальный сайт журнала – <http://sgma.info/ru>

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

Подписано в печать 05.05.2016 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

в ООО «СГТ»
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; профессор; В.Е. Шарбаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

А.М. Миронов, докт. мед. наук, профессор (Италия), И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Болехан А.В., Шабанов П.Д. Противовоспалительная и иммуномодулирующая активность метапрота, трекрезана и полиоксидония и их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс 5

ОБЗОРЫ

Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция 14

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Переверзева Е.В., Гулько А.Ю., Вабищевич Ю.Э., Вэлком М.О., Переверзев В.А. Сопоставление показателей скорости клубочковой фильтрации, определённых разными методами, у мужчин призывного возраста с артериальной гипертензией 23

Пузырева Л.В., Брюханова Н.С., Мордык А.В., Гудинова Ж.В. Психогигиеническое сопровождение процесса лечения больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания 29

Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В. Непосредственные и отдаленные результаты лечения огнестрельных ранений магистральных сосудов конечностей гражданского населения в условия локальных военных конфликтов 35

Корнева Ю.С., Доросевич А.Е., Копьёва В.М. Морфологические аспекты ремоделирования интактных отделов сердца при организации инфаркта миокарда левого желудочка 41

Сычугов Г.В., Дивисенко А.С., Шиман И.Н. Анализ структурной организации и ресурсного обеспечения патологоанатомической службы Челябинской области 47

Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Егерь Ю.В., Кречикова О.И., Литвинов А.В., Мильягин В.А., Шпунтов М.Г. Реальная практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Смоленске 54

Кулешова Д.А., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Бабич Е.Н. Акушерские и перинатальные исходы у первородящих женщин старше 40 лет 62

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

Zarubina I.V., Mokrenko E.V., Bolekhan A.V., Shabanov P.D. Anti-inflammatory and immune stimulant activity of metaprot, trekrezan and polyoxidonium and their combinations in bronchopulmonary inflammation in experimental rats 5

REVIEWS

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Mitochondrial nitric oxide synthase in mechanisms of cell adaptation and its pharmacological regulation 14

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Pereverzeva E.V., Gulko A.Yu., Vabishevich Yu.E., Welcome M.O., Pereverzev V.A. Comparison of different methods of glomerular filtration rates in military age males with arterial hypertension 23

Puzyreva L.V., Bryukhanova N.S., Mordyk A.V., Gudanova Zh.V. Psychohygienic maintenance of process of treatment for the first time the revealed patients with tuberculosis of respiratory organs 29

Maslyakov V.V., Barsukov V.G., Uskov A.V. Direct and remote results of treatment of gunshot wounds of major vessels of extremities in civilians in local military conflicts 35

Korneva Yu.S., Dorosevich A.E., Kopyeva V.M. Morphological basis of remote heart zones remodeling in myocardial infarction healing 41

Sychugov G.V., Divisenko A.S., Shiman I.N. Structural organization analysis and facilities of Chelyabinsk region pathology service 47

Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Eger U.V., Krechikova O.I., Litvinov A.V., Milyagin V.A., Shpuntov M.G. Experience in management of infectious endocarditis in the city of Smolensk 54

Kuleshova D.A., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Krukovsky C.B., Babich E.N. Obstetric and perinatal outcomes in nulliparous women over 40 years of age 62

ОБЗОРЫ

Суконко О.Г., Данилова Л.И., Шиманец С.В. Рак предстательной железы у пациентов с метаболическими нарушениями 67

Родин А.В., Плешков В.Г. Интраоперационная оценка жизнеспособности кишки при острой кишечной непроходимости 75

ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ

Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Оригинальная методика пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца: результаты использования у пациентов с инфарктом миокарда 82

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Коган Е.Г., Елагина Е.М., Кисилёва А.Н. Сравнительный анализ анатомо-диагностических признаков листа копеечника кустарникового (*Hedysarum Fruticosum* Pall.) и копеечника альпийского (*Hedysarum Alpinum* L.) 88

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Покусаева В.Н., Амалицкий В.Ю., Сехин С.В., Рафальский В.В., Никифоровская Е.Н., Вахрушина А.С., Габор Н.В., Анощенко Л.В., Абрамова Е.С., Никифоровский Н.К. Гипергликемия в 1 триместре беременности и риск развития гестационного сахарного диабета: пилотное исследование 94

Нарезкин Д.В., Безалтынных А.А., Сергеев А.В., Шахбазян О.Г., Кузьменков А.Ю. Факторы неблагоприятного исхода при перфоративных пилородуоденальных язвах 100

REVIEWS

Sukonko O.G., Danilova L.I., Shymanets S.V. Prostate cancer in patients with metabolic disorders

Rodin A.V., Pleshkov V.G. Evaluation of the viability of the intestine during surgical treatment in the course of acute intestinal obstruction

PATENTS, INVENTIONS, DISCOVERIES

Osmolovsky A.N., Babyenkova L.V. Innovative technique of puncture temporary artificial pacemaker of the heart: results in patients with myocardial infarction

PHARMACEVTIC SCIENCE

ORIGINAL ARTICLES

Kogan E.G., Elagina E.M., Kisilyova A.N. Comparative analysis of anatomical-diagnostic features of *Hedysarum Fruticosum* Pall. and *Hedysarum Alpinum* l. leaves

PROPHYLACTIC MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

Pokusaeva V.N., Amalitsky V.Y., Sekhin S.V., Rafalsky V.V., Nikiforovskaya E.N., Vakhrushina A.S., Gabor N.V., Anostchenkova L.V., Abramova E.S., Nikiforovsky N.K. Hyperglycemia in the first trimester of pregnancy and the risk of gestational diabetes: a pilot study

Narezkin D.V., Bezalтынnykh A.A., Sergeev A.V., Shahbazyan. O.G., Kuzmenkov A.Y Factors of adverse outcome in perforated pyloroduodenal ulcers

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.988.5-001.18-097-084-085.37:615.37:615.771.7

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАПРОТА, ТРЕКРЕЗАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ ВОСПАЛЕНИИ У КРЫС© Зарубина И.В.¹, Мокренко Е.В.^{1,2}, Болехан А.В.¹, Шабанов П.Д.^{1,3}¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Россия, 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 10³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова 12

Резюме: в работе сравнивали противовоспалительное и иммуностимулирующее действие метапрота (25 мг/кг), трекрезана (25 мг/кг) и полиоксидония (0,75 мг/кг) при моделировании бронхолегочного воспаления у крыс. При экспериментальной бронхопневмонии, вызванной введением скипидара в бронхи животных, все три препарата при курсовом применении (5 дней) выявили противовоспалительный эффект, заключающийся в повышении выживаемости животных и улучшении морфологической картины легких. Иммуностимулирующее действие также отмечено для всех исследуемых препаратов в тестах реакции торможения миграции лимфоцитов с митогенами фитогемагглютинином и конканавалином А, повышения механизмов неспецифической защиты по показателям фагоцитоза, лизосомально-катионном тесте (ЛКТ) и тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). При монотерапии экспериментальной бронхопневмонии препараты располагаются по возрастанию их иммуностимулирующего действия в следующем порядке: метапрот < трекрезан < полиоксидоний < метапрот + полиоксидоний = метапрот + трекрезан. Кроме того, метапрот, в отличие от трекрезана, полиоксидония и их комбинации с метапротом, усиливал флуоресценцию флавопротеидов и снижал флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток.

Ключевые слова: антигипоксанты, иммуномодуляторы, метапрот, трекрезан, полиоксидоний, экспериментальная пневмония, противовоспалительное действие, иммуностимулирующее действие, легкие, лимфоциты, крысы

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNE STIMULANT ACTIVITY OF METAPROT, TREKREZAN AND POLYOXIDONIUM AND THEIR COMBINATIONS IN BRONCHOPULMONARY INFLAMMATION IN EXPERIMENTAL RATSZarubina I.V.¹, Mokrenko E.V.^{1,2}, Bolekhan A.V.¹, Shabanov P.D.^{1,3}¹Kirov Military Medical Academy, Russia, 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6²Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx St., 10³Institute of Experimental Medicine, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: anti-inflammatory and immune stimulant properties of metaprot (25 mg/kg), trekrezan (25 mg/kg) and polyoxidonium (0.75 mg/kg) have been compared with bronchopulmonary inflammation in experimental rats. In bronchopulmonary inflammation due to administration of turpentine into the trachea of the experimental rats, all three drugs following a course of their administration (in 5 days) demonstrated anti-inflammatory effect that performed in survival of rats and in improvement of morphological picture of the pulmonary tissue. Immune stimulating effect was revealed in administration of all drugs studied in reaction of inhibition of lymphocytes migration with mitogens phytohaemagglutinine and concanavalin A, activation of mechanisms of nonspecific defense in phagocytosis indexes, lysosome-cation test and a test of recovery of nitroblue tetrazolium. Monotherapy of induced bronchopulmonary inflammation managed to reveal the following regularity in immune stimulating effect of the drugs: metaprot < trekrezan < polyoxidonium < metaprot + polyoxidonium =

metaprot + trekrezan (in the order of increase). Metaprot contrary to trekrezan, polyoxidonium and their combinations, strengthened fluorescence of flavoproteids and decreased fluorescence of recovered pyridine dinucleotides in alveolar macrophages and blood lymphocytes of rats that indicated an increase of oxidation intensity in cells.

Key words: antihypoxants, immunomodulators, metaprot, trekrezan, polyoxidonium, experimental pneumonia, anti-inflammatory action, immune stimulant action, lungs, lymphocytes, rats

Введение

Арсенал иммуностимулирующих средств в последние годы пополнился эффективными отечественными иммуномодуляторами метапротом, трекрезаном и полиоксидонием [4, 12, 16, 17]. Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид; бемитил) является типичным представителем класса антигипоксантов, хорошо изучен и широко применяется при острой и хронической гипоксии, для повышения работоспособности, для активации иммунитета, прежде всего клеточного и фагоцитарного звена [4, 5]. Трекрезан (триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксиуксусной кислоты) представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с широким спектром адаптогенного, иммуностимулирующего и антиоксидантного действия [6, 16, 17]. Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (LD_{50} для крыс $> 3,7$ г/кг при внутривенном и $> 6,5$ г/кг при пероральном введении препарата), оказывает стресспротекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, обладает способностью ускорять репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора. Препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью и иммуностимулирующими свойствами [6]. Перспективным иммунокорректором рассматривается новый препарат полиоксидоний, представляющий собой сополимер N-окси 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазина бромид с молекулярной массой 100 КД. Этот препарат относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов [7, 12]. Он активизирует неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет.

Одним из основных биологических свойств полиоксидония является способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активизирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. Наряду с иммуномодулирующими свойствами полиоксидония следует выделить антиоксидантный, антиоксидантный и мембраностабилизирующие эффекты препарата [12]. Эффекты указанных веществ оценивались в разных моделях иммунодефицита в экспериментальных и клинических условиях. Среди наиболее распространенных форм вторичного иммунодефицита следует выделить бронхолегочное воспаление (пневмонию), эффективность лечения которой определяется не только назначением средств антибактериальной терапии, но и состоянием иммунной защиты организма [1, 2, 15]. Это определяет во многом достижение излечения при данном воспалительном процессе или же приводит к затяжному характеру течения болезни и его хронизации [3].

Цель исследования заключалась в сопоставлении противовоспалительного и иммунокорректирующего действия метапрота, трекрезана и полиоксидония, а также их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс.

Методика

Эксперименты выполнены на 106 крысах самцах Вистар массой 200-250 г., полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания. Исследования осуществляли в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [14].

Острое бронхолегочное воспаление (бронхопневмонию) моделировали следующим образом: под эфирным наркозом хирургическим путем обнажали трахею и уколком между двумя хрящевыми полукольцами иглой диаметром 0,8 мм в ее просвет вводили 0,1 мл живичного скипидара. Разрез на шее ушивали. Непосредственно сразу после операции и далее на протяжении 5 дней животным опытной группы внутривенно вводили раствор одного из исследуемых препаратов: метапрота (25 мг/кг; ЗАО «Сотекс», Москва), трекрезана (25 мг/кг; ОАО «Усолье-Сибирский ХФЗ, Иркутская область) или полиоксидония (0,75 мг/кг; ГНЦ «Институт иммунологии» МЗ РФ,

Москва) либо их комбинации, используя те же дозы. Выбор доз определялся на основании проведенных ранее исследований и доказательств действия препаратов именно в этих дозах как иммуномодуляторов. На пятые сутки эксперимента животных декапитировали. Определяли выживаемость крыс на пятые сутки опыта, морфологически исследовали ткань легкого и проводили иммунологические исследования по показателям крови животных. Дополнительно оценивали состояние флавиновых и пиридиновых нуклеотидов в иммунокомпетентных клетках крови методом их прижизненной флуориметрии в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах.

Иммунологические исследования проводили в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [14]. Для изучения клеточного звена иммунитета использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с митогенами. В качестве последних применяли фитогемагглютинин (ФГА) и конканавалин А (Кон А). Состояние механизмов неспецифической защиты организма оценивали по показателям фагоцитоза, лизосомально-катионного теста (ЛКТ), теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

РТМЛ с митогенами характеризует функциональное состояние Т-лимфоцитов. РТМЛ основана на способности сенсibilизированных Т-лимфоцитов в специфических реакциях с антигеном *in vitro* выделять биологически активные субстанции или лимфокины, в том числе факторы, ингибирующие миграцию лейкоцитов. РТМЛ выполняли в капиллярах по [13]. Результаты реакции выражали в виде индекса миграции (ИМ; длина зоны миграции в присутствии митогена / длина зоны миграции в контроле) или как процент миграции.

Уровень нейтрофильного фагоцитоза по отношению к микробной тест-культуре изучали по [10]. Поглотительную способность фагоцитов оценивали по фагоцитарному показателю (ФП) – проценту фагоцитов из числа сосчитанных нейтрофилов, фагоцитарному числу (ФЧ) – среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом. Для оценки переваривающей функции определяли показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ; общее количество переваренных микробов $\times 100\%$ / общее количество поглощенных микробов (переваренных и непереваренных)), выраженный в процентах.

Степень активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцита оценивали с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ) [13]. Принцип метода основан на цитохимическом выявлении неферментных лизосомальных катионных белков, относительное содержание которых в исследуемых клетках позволяет судить о представительстве указанных антимикробных систем.

Внутриклеточное содержание катионных белков крови оценивали по величине среднего цитохимического коэффициента (СЦК), вычисляемого по формуле:

$$\text{СЦК} = \frac{3a + 2b + 1,5c + 1d + 0,5e}{100}, \text{ где}$$

a-e – количество однотипных клеток с определенной степенью окрашиваемости цитоплазмы прочным зеленым, а цифры показывают степень выраженности и интенсивности окрашивания.

Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) основан на восстановлении поглощенного фагоцитом растворимого красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием супероксид-аниона, образующегося в НАДФН-оксидазной реакции. Отложение синевioletовых гранул диформаза в фагоцитирующей клетке соответствует локализации НАДФН-оксидазы. При этом размеры диформазановых отложений являются показателем суммарной активности НАДФН-оксидазы, инициирующей процесс стимуляции фагоцита. НСТ-тест, таким образом, интегрально характеризует кислородзависимые антиинфекционные системы фагоцита, степень активации глюкозомонофосфатного шунта и связанное с ним образование свободных радикалов кислорода [8, 9].

В НСТ-тесте, в отличие от большинства цитохимических реакций, исследуют живые клетки, которые фиксируют лишь после инкубации с цитохимическим индикатором респираторного взрыва – нитросиним тетразолием. Это выполняется без дополнительной стимуляции (спонтанный НСТ-тест) или при стимуляции нейтрофилов *in vitro* (индуцированный или стимулированный НСТ-тест). Спонтанный НСТ-тест отражает степень функциональной активации клеток *in vivo*, индуцированный – функциональный резерв клетки и позволяет судить о дефектах бактерицидной системы фагоцитов [11].

Индекс активации нейтрофилов (ИАН) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИАН} = \frac{A \times 0 + B \times 1 + C \times 2 + D \times 3}{100}, \text{ где}$$

A – число клеток, не содержащих диформазановых отложений или содержащих их в виде пылевидных немногочисленных включений;

B – число клеток, в которых площадь отложений диформазана не превышает 1/3 площади ядра;

C – число клеток, в которых отложения диформазана занимают от 1/3 до всей величины площади ядра;

D – число клеток с диформазановыми отложениями, по площади превосходящими площадь ядра.

Кровь для проведения прижизненной флуориметрии флавиновых и пиридиновых нуклеотидов исследования забирали из сердца после предварительного внутрибрюшинного введения крысам 0,5 мл 10% раствора тиопентала натрия; в качестве антикоагулянта использовали гепарин. Лимфоциты выделяли на градиенте плотности фиколл-урограф (ρ = 1,077 г/мл), рабочая концентрация которых составляла 1×10^6 клеток в 1 мл. Альвеолярные макрофаги получали в бронхоальвеолярных смывах с применением раствора Хенкса (pH 7,4). В работе использовали взвесь альвеолярных макрофагов, содержащую 1×10^6 клеток в 1 мл. Адгезия макрофагов на стекло достигалась 20-минутной инкубацией во влажной камере при 37°C. Состояние флавиновых (Фп) и пиридиновых нуклеотидов в выделенных иммунокомпетентных клетках крови до внесения препаратов и на фоне их действия изучали *in situ* методом люминесцентной микроскопии. Все препараты вносили в среду клеток в объеме 10 мкл в следующих концентрациях: метапрот – 0,1 мМ, трекрезан – 0,1 мМ, полиоксидоний – 500 мкг/мл. При комбинировании препаратов использовали те же концентрации [5]. Метод позволяет одновременно измерять собственную флуоресценцию НАДН и флавопротеидов в реальном времени. Интенсивность собственной флуоресценции нуклеотидов, измеряли с помощью установки, включающей люминесцентный микроскоп ЛЮМАМ-Р8.

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде $M \pm m$, где: M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического, n – число животных в группах.

Результаты исследования и их обсуждение

Патоморфологические и метаболические изменения при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс. У животных, получавших интратрахеально скипидар для моделирования острого бронхолегочного воспаления, при морфологическом исследовании макроскопически наблюдалось воспалительное поражение легких с типичной инфильтрацией и точечными кровоизлияниями в ткань. В большинстве случаев патологический процесс локализовался в нижней доле правого легкого. Существенных различий между особями по распространенности патологического процесса и характеру патоморфологических нарушений не наблюдали, что свидетельствовало о воспроизводимости и адекватности выбранной модели.

Микроскопически в легких интактных крыс межальвеолярные перегородки были обычного вида, кровеносные сосуды умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом. Введение крысам скипидара вызывало утолщение межальвеолярных перегородок. Кровеносные сосуды перегородок были расширены и полнокровны. Просветы альвеол заполнялись эозинофильной жидкостью с нейтрофильными лейкоцитами, встречались нити фибрина. В легком отмечали наличие экссудата смешанного характера: серозного, фибринозного, фибринозно-гнойного и гнойного. В незначительной части опытов наблюдали некроз легочной ткани. В прилежащих к некрозу альвеолах содержался преимущественно серозно-фибринозный экссудат.

Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на выживаемость крыс и структурные изменения в легких при остром бронхолегочном воспалении. Введение в течение 5 дней крысам с острым бронхолегочным воспалением метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций увеличивало выживаемость животных с бронхолегочным воспалением. Так, при бронхолегочном воспалении (контроль) выживаемость крыс в течение 5 дней составила $48 \pm 11\%$,

при лечении полиоксидонием – $58 \pm 10\%$, метапротом – $60 \pm 12\%$, трекрезаном – $65 \pm 11\%$, метапротом + полиоксидонием – $78 \pm 9\%$, метапротом + трекрезаном – $85 \pm 8\%$.

При введении животным с бронхолегочным воспалением метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций изменялась микроскопическая картина ткани легких. На фоне действия метапрота уменьшалось утолщение межальвеолярных перегородок и их полнокровие. Просветы альвеол содержали эозинофильную жидкость с нейтрофильными лейкоцитами и отдельные нити фибрина. В легком присутствовал серозный и фибринозный экссудат. Некротические участки ткани легкого не наблюдались. На фоне действия полиоксидония микроскопическая картина ткани легкого представлена умеренно полнокровными межальвеолярными перегородками, наличием серозно-фибринозного экссудата. Большинство альвеол заполнены воздухом. Применение трекрезана оказывало сходное с полиоксидонием влияние на структуру ткани легких. Микроскопически межальвеолярные перегородки незначительно утолщены и полнокровны. Большинство альвеол наполнены воздухом. Отсутствовали некротические участки ткани. В просветах альвеол отмечали серозно-фибринозный экссудат. При применении комбинации метапрота с полиоксидонием и, в большей степени, с трекрезаном микроскопическая картина ткани легких приближалась к нормальной: межальвеолярные перегородки были обычного вида, кровеносные сосуды их умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом.

Влияние метапрота, трекрезана, полиоксидония и их комбинаций на показатели иммунитета при остром бронхолегочном воспалении у крыс. Внутривентральное введение метапрота крысам с острым бронхолегочным воспалением приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с Кон-А на 19%, с ФГА – на 10%. Фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивалась на 7%, при этом фагоцитарное число, равное среднему числу микробов, поглощенных одним активным нейтрофилом, и показатель завершенности фагоцитоза снижались на 10% и 8% соответственно. Применение препаратов сопровождалось изменением кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующих степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов (табл. 1).

Таблица 1. Влияние метапрота, трекрезана и полиоксидония на иммунологические показатели у крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы животных			
	Бронхолегочное воспаление (контроль)	Бронхолегочное воспаление + метапрот	Бронхолегочное воспаление + трекрезан	Бронхолегочное воспаление + полиоксидоний
РТМЛ с КонА, %	$59,00 \pm 1,10$	$70,25 \pm 2,20$	$74,25 \pm 2,00^*$	$76,80 \pm 1,89^*$
РТМЛ с ФГА, %	$41,40 \pm 2,40$	$45,50 \pm 2,50$	$48,90 \pm 3,00^*$	$50,40 \pm 3,25^*$
ФП, %	$80,30 \pm 1,30$	$86,20 \pm 0,85$	$89,75 \pm 0,70^*$	$91,30 \pm 0,90^*$
ФЧ	$18,90 \pm 0,50$	$17,10 \pm 0,41$	$15,96 \pm 0,73^*$	$15,40 \pm 0,40^*$
ПЗФ, %	$30,75 \pm 0,79$	$28,30 \pm 0,9$	$25,38 \pm 0,96^*$	$24,00 \pm 0,80^*$
ЛКТ, усл.ед.	$1,32 \pm 0,01$	$1,38 \pm 0,01$	$1,41 \pm 0,03^*$	$1,44 \pm 0,01^*$
НСТ спонтанный, усл. ед.	$0,48 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,02^*$	$0,35 \pm 0,03^*$
НСТ стимулированный, усл. ед.	$0,70 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,03^*$

Примечания: РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия, * – $p < 0,05$ к контролю

При введении метапрота показатели спонтанного НСТ-теста снижались по сравнению с бронхолегочным воспалением на 17%, а стимулированного НСТ-теста – на 6% ($p < 0,05$). Наряду с этим, происходило увеличение активности кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов на 4%. Применение трекрезана у крыс с бронхолегочным воспалением сопровождалось повышением показателя РТМЛ с КонА на 26% и с ФГА – на 18%. Фагоцитарная активность увеличивалась на 12% на фоне снижения фагоцитарного числа на 16% и показателя завершенности фагоцитоза – на 17% ($p < 0,05$).

Наряду с этим снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 25% и стимулированного – на 10%, при этом активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 7%. По сравнению с нелечеными крысами, введение животным полиоксидония приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с КонА на 30%, а в РТМЛ с ФГА – на 22%. Наблюдалось увеличение фагоцитарной активности на 14%, при снижении фагоцитарного числа на 19% и показателя завершенности фагоцитоза – на 22% ($p < 0,05$).

Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 9% ($p < 0,05$). Показатели кислородзависимых антиинфекционных систем лимфоцитов, характеризующие степень активации гексозомонофосфатного шунта и связанное с этим образование свободных радикалов, в спонтанном НСТ-тесте снижались на 27%, а стимулированном – на 13% ($p < 0,05$).

Введение крысам с острым бронхолегочным воспалением комбинации метапрота и трекрезана сопровождалось повышением показателей РТМЛ с КонА на 37% и с ФГА – на 26%. Фагоцитарная активность возрастала на 17% на фоне снижения фагоцитарного числа – на 29% и показателя завершенности фагоцитоза – на 25% ($p < 0,05$). Снижались показатели спонтанного НСТ-теста на 40% и стимулированного – на 19%, при этом увеличивалась активность лизосомально-катионного теста на 12%.

Сочетанное применение метапрота и полиоксидония приводило к достоверному повышению лимфокинпродуцирующей функции лимфоцитов в РТМЛ с КонА на 38% и с ФГА – на 24%. Наблюдалось увеличение фагоцитарной активности на 17%, при снижении фагоцитарного числа на 30% и показателя завершенности фагоцитоза – на 26% ($p < 0,05$). Активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов увеличивалась на 11% ($p < 0,05$). Показатели спонтанного НСТ-теста достоверно снижались на 42% и стимулированного – на 17% (табл. 2).

Таблица 2. Влияние комбинации метапрота с трекрезаном и полиоксидонием на иммунологические показатели у крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	Группы животных		
	Бронхолегочное воспаление (контроль)	Бронхолегочное воспаление + метапрот + трекрезан	Бронхолегочное воспаление + метапрот + полиоксидоний
РТМЛ с КонА, %	59,00±1,10	80,87±2,39	81,13±1,67
РТМЛ с ФГА, %	41,40±2,40	52,40±3,30	51,50±3,70
ФП, %	80,30±1,30	93,75±1,06	94,20±0,85
ФЧ	18,90±0,50	12,50±0,36	12,70±0,48
ПЗФ, %	30,75±0,79	23,00±0,60	22,75±0,86
ЛКТ, усл.ед.	1,32±0,01	1,48±0,01	1,47±0,02
НСТ спонтанный, усл. ед.	0,48±0,02	0,29±0,01	0,28±0,02
НСТ стимулированный, усл. ед.	0,70±0,02	0,57±0,03	0,58±0,04

Примечания: РТМЛ – реакция торможения миграции лейкоцитов; Кон-А – конканавалин А; ФГА – фитогемагглютинин; ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза; ФП – фагоцитарный показатель; ФЧ – фагоцитарное число; ЛКТ – лизосомально-катионный тест; НСТ – тест восстановления нитросинего тетразолия. * – $p < 0,05$ к контролю

Таким образом, применение при остром бронхолегочном воспалении у крыс комбинации антигипоксанта с иммуномодулятором оказывает более выраженное иммуностропное действие, вследствие чего изучаемые иммунологические показатели восстанавливаются до значений, характерных для интактных животных. Исходя из полученных данных, при монотерапии исследуемые препараты можно расположить в ряду по возрастанию их иммуностропных свойств: метапрот < трекрезан < полиоксидоний. Применение комбинированной терапии сопровождалось более выраженным иммуномодулирующим действием. При этом эффекты комбинации метапрота с полиоксидонием или трекрезаном были сопоставимы.

Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на флуоресценцию флавиновых и пиридиновых нуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс. Внесение в среду альвеолярных макрофагов, выделенных у интактных крыс, метапрота сопровождалось снижением интенсивности флуоресценции НАДН на 47% и усилением на 32% флуоресценции флавопротеидов (рис. 1).

На фоне действия трекрезана в альвеолярных макрофагах крыс флуоресценция флавопротеидов снижалась на 15% по сравнению с исходным фоном, а флуоресценция НАДН возрастала на 31%. Параметр ξ снижался с 1,65 до 1,07, а показатель R имел отрицательное значение (-0,35).

Внесение в среду альвеолярных макрофагов полиоксидония сопровождалось более значительным снижением флуоресценции флавопротеидов (на 54%) и увеличением флуоресценции НАДН на 49%. Параметр ξ под влиянием полиоксидония снижался с 2,11 до 0,64, а показатель R был ниже, чем на фоне действия трекрезана (-0,69).

При внесении в среду альвеолярных макрофагов комбинации метапрота с трекрезаном или полиоксидонием также наблюдали снижение интенсивности флуоресценции в области спектра флавопротеидов и увеличение свечения в области пиридиннуклеотидов. При этом эффекты метапрота в сочетании с трекрезаном были сопоставимы с его комбинацией с полиоксидонием. Тем не менее, на фоне комбинации трекрезана или полиоксидония с метапротом показатель R был больше, чем при действии трекрезана и полиоксидония.

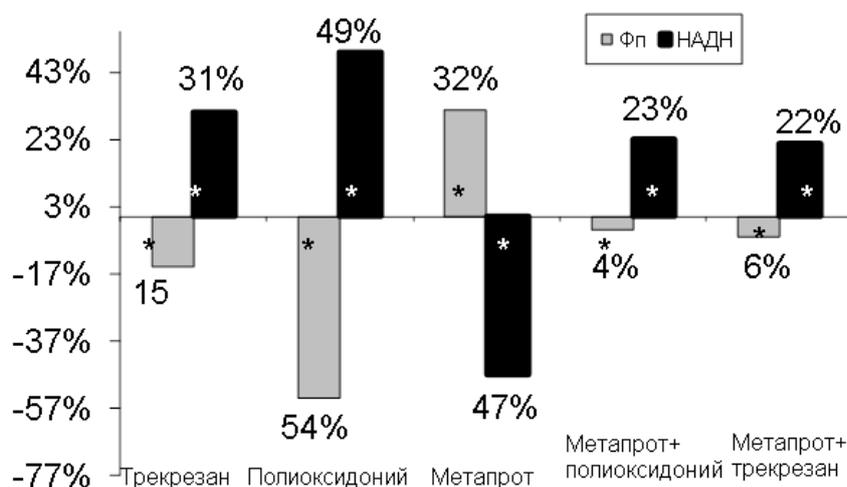


Рис. 1. Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинации на флуоресценцию флавопротеидов (Фп) и пиридиннуклеотидов (НАДН) в альвеолярных макрофагах крыс.

Примечание: * – $p < 0,05$ к контролю (изолиния)

Характер флуоресценции флавопротеидов и пиридиннуклеотидов в лимфоцитах крови интактных крыс на фоне действия метапрота, трекрезана, полиоксидония и их комбинаций сохранялся. На фоне действия метапрота в лимфоцитах крови крыс интенсивность флуоресценции в области спектра флавопротеидов была на 46% выше фоновой. При этом интенсивность флуоресценции НАДН в лимфоцитах снижалась на 23%. Это сопровождалось увеличением параметра ξ в два раза и положительным значением величины реакции метаболической системы лимфоцитов. На фоне действия трекрезана уровень свечения флавопротеидов снижался на 27% по сравнению с фоновым, а флуоресценция НАДН возрастала на 61%, что приводило к отрицательному значению величины реакции метаболической системы лимфоцитов. Внесение в среду лимфоцитов полиоксидония приводило к большему снижению свечения в области спектра флавопротеидов и увеличению интенсивности флуоресценции НАДН, чем при действии трекрезана. Параметр ξ при действии полиоксидония уменьшался в 2,8 раза по сравнению с фоном, величина реакции метаболической системы лимфоцитов имела отрицательное значение.

При внесении в среду лимфоцитов комбинации метапрота с полиоксидонием интенсивность флуоресценции в области спектра флавопротеидов снижалась на 24% по сравнению с фоном. Свечение в области пиридиннуклеотидов увеличивалось на 22%. Параметр ξ уменьшался в 1,6 раза, а величина реакции метаболической системы лимфоцитов (R) имела отрицательное значение. Сходные эффекты наблюдались при внесении в среду лимфоцитов метапрота в сочетании с

трекрезаном. Однако изменения флуоресценции флавопротеидов и пиридиннуклеотидов на фоне комбинаций препаратов были менее выраженными по сравнению с действием трекрезана и полиоксидония.

Таким образом, при внесении в среду альвеолярных макрофагов и лимфоцитов крови крыс метапрота усиливается флуоресценция флавопротеидов и снижается флуоресценция восстановленных пиридиннуклеотидов, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток. В отличие от метапрота трекрезан и полиоксидоний уменьшали интенсивность флуоресценции флавопротеидов и увеличивали флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс. На фоне комбинации трекрезана или полиоксидония с метапротом величина реакции метаболической системы клеток была больше, чем при действии трекрезана и полиоксидония.

Выводы

1. Метапрот, трекрезан, полиоксидоний и их сочетания при курсовом применении у крыс с экспериментальным острым бронхолегочным воспалением облегчают течение воспалительного процесса, что проявляется увеличением процента выживших животных, уменьшением количества экссудата в ткани легких, снижением полнокровности кровеносных сосудов, нормализацией морфологической картины легочной ткани (межальвеолярные перегородки обычного вида, все альвеолы наполнены воздухом).
2. На фоне действия метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций при остром бронхолегочном воспалении у крыс повышается лимфокинпродуцирующая функция лимфоцитов, фагоцитарная активность нейтрофилов, активность кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов, снижается фагоцитарное число, показатель завершенности фагоцитоза и активность кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов.
3. При монотерапии экспериментальной бронхопневмонии препараты располагаются по возрастанию их иммуностимулирующего действия в следующем порядке: метапрот < трекрезан < полиоксидоний < метапрот + полиоксидоний = метапрот + трекрезан.
4. Метапрот, в отличие от трекрезана, полиоксидония и их комбинации с метапротом, усиливает флуоресценцию флавопротеидов и снижает флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток.

Литература

1. Бизюкин А.В., Сеодаева С.К. Новый методический подход к изучению метаболизма фагоцитирующих клеток // Пульмонология. – 1995. – №1. – С. 46-49.
2. Вишнякова Л.А., Путов Н.В. Этиология острой пневмонии // Терапевтический архив. – 1990. – Т.62, №3. – С. 15-18.
3. Дангиг И.И., Скипский И.М., Смутьская Г.П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика // Тер. Архив. – 1999. – № 3. – С. 32 – 35.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантное действие полиоксидония и метапрота при бронхолегочном воспалении у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т.160, №8. – С.200-204.
5. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. – 368 с.
6. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. – Иркутск, 1996. – 224 с.
7. Козлов Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний // Terra medica nova. – 2005. – №1. – С. 2-5.
8. Маянский А.Н., Галиуллин А.Н. Реактивность нейтрофила. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1984. – 158 с.
9. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Наука, 1989. – 344 с.
10. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Методические рекомендации по проведению иммунологических исследований (методы оценки Т- и В-систем иммунитета). – Л., 1980. – 44 с.
11. Оценка иммунного статуса организма в лечебных учреждениях Советской Армии и Военно-морского Флота / Под ред. Е.В. Гембицкого. – М., 1987. – 62 с.
12. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор «полиоксидоний»: механизмы действия и аспекты клинического применения // Медлайн эксперецс. – 2005. – Т.177, №1. – С. 19-23.

13. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 287 с.
14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: МЗ РФ, 2000. – 398 с.
15. Фомина Т.Д., Походзей И.В. Иммунологическая реактивность организма и клинико-рентгенологическая картина острой пневмонии у взрослых // Терапевтический архив. – 1986. – №4. – С. 108-110.
16. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12-27.
17. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммуностимулирующие эффекты трекрезана при лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №2. – С. 34-42.

Информация об авторах

Зарубина Ирина Викторовна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: i.v.zarubina@inbox.ru

Мокренко Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ассистент кафедры терапевтической ортодонтии Иркутского государственного медицинского университета. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Болехан Анна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины. E-mail: pdshabanov@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТочНОЙ АДАПТАЦИИ И ЕЁ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в механизмах регуляции процессов адаптации клетки к воздействию экстремальных факторов активное участие принимает митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS). Она тесно функционально взаимосвязана с другими регуляторными митохондриальными факторами и участвует в реализации реакций адаптации клетки на гипоксию, ишемию и другие патогенные воздействия. В обзорной статье представлен анализ роли mtNOS в функционировании клетки в условиях гипоксии, ее влияние на апоптоз. Рассматриваются комплексные механизмы адаптации клетки с участием митохондриального оксида азота (NO). Отмечается, что митохондриальный NO является модулятором клеточного дыхания, синтеза АТФ, активности митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов, митохондриальной мегапоры и специфического белкового фактора адаптации к гипоксии. Обсуждается возможность фармакологической регуляции активности mtNOS. Такой подход представляется перспективным направлением поиска новых лекарственных средств для фармакотерапии заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии. Модулируя активность mtNOS и синтез митохондриального NO можно регулировать гомеостаз клетки, например, повышать резистентность к гипоксическому воздействию.

Ключевые слова: митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS), митохондриальный оксид азота (NO), гипоксия, ишемия, адаптация

MITOCHONDRIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN MECHANISMS OF CELL ADAPTATION AND ITS PHARMACOLOGICAL REGULATION

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

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

Summary: mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS) takes an active part in mechanisms of regulation of cell adaptation to extreme factors. It is closely interacted with other mitochondrial regulatory factors and is involved in adaptation reactions of cells to hypoxia, ischemia and other pathogenic action. Analysis of the role of mtNOS in cell functioning in hypoxia condition and its influence on apoptosis is presented in the article. Complex mechanism of cell adaptation with participation of mitochondrial nitric oxide (NO) is considered. Mitochondrial NO is a modulator of cell respiration, synthesis of ATP, activity of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, mitochondrial megapore and the specific protein factor to hypoxia adaptation. An opportunity of pharmacological regulation of mtNOS activity is discussed in the paper. This approach seems to be promising for searching new drugs for pharmacotherapy of diseases with hypoxia and ischemia in their pathogenesis. It is possible to regulate cell homeostasis, for example, resistance to hypoxia by modulating the activity of mtNOS and synthesis of mitochondrial NO.

Key words: mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS), mitochondrial nitric oxide (NO), hypoxia, ischemia, adaptation

Введение

В последние годы большую научно-практическую значимость приобрели вопросы повышения устойчивости организма к состояниям гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [11, 13, 24, 31, 34]. Благодаря успехам молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии вскрыты фундаментальные механизмы метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур, лежащих в основе формирования реакций клеточной адаптации [4, 10, 16, 23]. Выделен ряд молекулярных факторов, принимающих непосредственное участие в развитии и регуляции реакций адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 18, 20, 27]. Показано, что

функциональное состояние митохондрий имеет важнейшее значение в процессах клеточной адаптации к воздействию экстремальных факторов [12, 14, 15, 25]. Привычное представление о митохондриях как о специализированных органеллах, контролирующих энергетический обмен, в настоящее время дополнилось представлением о них, как об органеллах, в которых заключены регуляторные факторы, определяющие судьбу клетки [6, 33]. На митохондриях сходятся и регулируются большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как митохондриальный биогенез и пролиферацию клеток, так и, наоборот, запрограммированную гибель клетки путем ограничения окислительно-восстановительных реакций. Из этого следует, что митохондриальные факторы являются важными мишенями для фармакологического воздействия в условиях гипоксии и ишемии [19, 29].

Среди структурно-функциональных элементов митохондрий пристальное внимание ученых привлекает митохондриальный оксид азота (NO) и продуцирующий его фермент - митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS). Накоплен огромный экспериментальный и клинический материал о молекулярном механизме физиологического и патофизиологического эффектов оксида азота, а также сопряженность его эффектов с супероксидным радикалом в реализации окислительного стресса [28, 30]. Оксид азота способен оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на функцию митохондрий и метаболические процессы, протекающие в клетках организма человека. Несмотря на многочисленные исследования, значение митохондриального оксида азота в системной регуляции гомеостаза клеток и тканей до сих пор вызывает научные дискуссии.

Митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS)

Синтаза оксида азота представлена несколькими изоформами. По физиологическим свойствам изоформы синтазы оксида азота подразделяются на Ca^{2+} -кальмодулинзависимые «конститутивные» NOS (cNOS), включающие нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS), и Ca^{2+} -кальмодулиннезависимую «индуцибельную» (iNOS) [38]. Конститутивные изоформы NO-синтазы постоянно присутствуют в соответствующих клетках, связаны с мембранными белками клеток и имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого ими NO относительно невелико. Индуцибельная NOS не связана с мембранными белками и является цитозольным ферментом [32]. Индуцибельная NOS синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку и проявляет активность через 6-8 часов после внешнего воздействия. Это время необходимо для активации генов и начала синтеза фермента [46]. Индуцибельные NOS продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем cNOS) количества NO. Поскольку высокие дозы NO могут быть токсичны для клеток, эта изоформа фермента считается патологической, в отличие от cNOS.

Недавно во внутренней мембране митохондрий выявлено наличие конститутивной формы синтазы оксида азота, которая идентифицирована как nNOS и максимально проявляется в митохондриях головного мозга, участвует в обратимом ингибировании цитохром оксидазы, функционально связана с комплексом I митохондриальной дыхательной цепи [39, 42, 51]. Однако по основным характеристикам митохондриальная NOS (mtNOS) сходна с индуцибельной (iNOS), а не с конститутивной формой (cNOS). Вместе с тем, сравнивая скорости продукции NO интактными митохондриями, митохондриальным гомогенатом и субмитохондриальными частицами (1.4, 4.9 и 7.1 нмоль/мин на мг белка соответственно), установлено, что mtNOS фиксирована на внутренней мембране митохондрий, тогда как iNOS является цитозольным ферментом. Вопрос о том, что представляет собой mtNOS – отдельную изоформу фермента или же модифицированную во время трансляции или после нее индуцибельную NOS – остается открытым и по-разному трактуется авторами [2, 52]. В любом случае, выявление NOS в митохондриях открывает новые возможные пути исследований роли mtNOS и эндогенного NO в механизмах клеточной адаптации.

Продуцируемый mtNOS оксид азота регулирует активность митохондрий и редокс-гомеостаз [43, 54, 55]. Так, известно регуляторное действие оксида азота на митохондриальное дыхание. NO имеет высокий аффинитет к железосодержащей цитохромоксидазе – финальному акцептору в электронтранспортной цепи митохондрий. Ферменты митохондриальной дыхательной цепи входят в спектр биомишеней оксида азота и его метаболитов [37, 45]. Цитохромы митохондриальной цепи электронного транспорта способны реагировать с оксидом азота, но физиологические последствия этого взаимодействия пока не установлены.

mtNOS и гипоксия

Митохондриальная NOS имеет самое непосредственное отношение к функционированию клетки в условиях гипоксии. Тканевая гипоксия, с одной стороны, замедляет NOS-зависимый синтез NO из

L-аргинина и O_2 , так как O_2 одно из реагирующих веществ в реакции NOS-зависимого синтеза NO. С другой стороны, поскольку mtNOS является Ca-кальмодулин-зависимой изоформой, внутримитохондриальное накопление ионов кальция во время гипоксии активирует mtNOS. Имеются экспериментальные сведения о повышении ферментной активности mtNOS под влиянием гипоксии [47]. Вероятно, изменения активности mtNOS зависят от степени выраженности гипоксического состояния. Умеренная гипоксия приводит к активации цикла NO, что лежит в основе компенсаторно-приспособительных изменений в работе клетки в ответ на гипоксию. Так, во время курса гипоксической тренировки повышение продукции NO задерживает необратимые повреждения клеток из-за снижения митохондриальной активности. Синтезируемый mtNOS оксид азота, митохондриальное содержание которого увеличивается при гипоксии, приводит к открытию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (миток_{АТФ}) путем прямого воздействия или опосредованно через активацию протеинкиназы С пероксинитритом. Активация миток_{АТФ} каналов является одним из начальных этапов в процессе адаптации клетки к гипоксии и ишемии. Возможно, открытие миток_{АТФ} каналов снижает кальциевую перегрузку митохондрий, нормализует редокс-баланс клетки, обеспечивая ее приемлемую функциональную активность в условиях гипоксии [21]. Показано, что активация миток_{АТФ} каналов играет существенную роль в защите миокарда при ишемии [9, 50].

Среди факторов, влияющих на скорость NOS-зависимого синтеза NO в митохондриях можно назвать скорость транскрипции генов, ответственных за синтез mtNOS, содержание субстратов mtNOS (НАДФН, L-аргинина) и её кофакторов (ФАД, ФМН, ВН4). Кроме NO-синтазного механизма NO образуется в ходе нитрит-редуктазных реакций, роль которых возрастает в условиях гипоксии. Катализируются данные реакции восстановления, в частности, в митохондриях электронно-донорными системами с участием НАДН, НАДФ, флавопротеинов и цитохромоксидазы [7]. В эритроцитах данная реакция катализируется ещё и при участии дезоксигемоглобина, содержание которого повышается при внутриклеточном ацидозе, возникающем при гипоксии. В итоге, при недостатке кислорода происходит активация ферментативных и неферментативных (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота) систем, участвующих в образовании NO.

В условиях истощения L-аргинина митохондриальная NOS может переключиться на образование активных форм кислорода (АФК) вместо NO, что ведет к окислительному стрессу и открытию митохондриальной мегапоры (mPTP). Ca^{2+} -индуцированное открытие mPTP предотвращается в таком случае нейтрализацией АФК миметиками супероксиддисмутазы или при добавлении кофакторов mtNOS, таких как L-аргинин или тетрагидробиоптерин (ВН4). Поэтому поддержание физиологического уровня L-аргинина и ВН4 при гипоксии, окислительном стрессе оказывает кардиопротекторное действие, что имеет большое практическое значение при хронической сердечной недостаточности, при операциях на сердце [41]. Продуцируемый в митохондриях в результате синтазных реакций NO тормозит открытие mPTP при гипоксии, когда наблюдается высокая перегрузка ионами Ca^{2+} . Не до конца ясно, является ли этот эффект результатом непосредственного действия NO (например, прямого S-нитрозилирования тиоловых групп) в мегاپоре или является результатом нейтрализации АФК [47].

Гиперпродукция активных форм кислорода, что имеет место при многих патологических состояниях (стресс, гипоксия, ишемия и др.), ведет к их взаимодействию с NO с образованием мощного оксиданта пероксинитрита (ПН). В результате запускаются NO/ПН-индуцированные процессы: ингибирование аконитазы и железосодержащих центров I-III комплексов дыхательной цепи митохондрий, подавление синтеза АТФ и креатинфосфата, нитрозилирование мембранных тиолов с изменением проницаемости митохондриальных мембран, открытие mPTP, развитие митоптоза. При этом дисфункция митохондрий вызывает нарушения обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина), ионного транспорта, генерации и проведения импульсов [22, 44, 51].

Устойчивое повышение содержания АФК в компартментах клетки вызывает активацию системы iNOS/NO в митохондриях и подавление cNOS/NO в цитозоле тканей, что нарушает сбалансированный синтез NO изоформами NOS, приводящий к окислительному стрессу с образованием оксиданта пероксинитрита, дисфункции митохондрий, нарушениям энергетического баланса и нейротрансмиссии [28, 30]. При окислительном стрессе в клетках снижается уровень АТФ, повышается содержание гипоксантина и активность ксантиноксидазы, образующей прооксиданты. В условиях гипоксии и ишемии тканей при восстановлении кровотока происходит приток молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет образование свободных радикалов кислорода, возникающих в результате действия ксантиноксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе iNOS и mtNOS. Из этого следует, что оксид азота является одним из ключевых факторов в патофизиологии окислительного стресса.

Пероксинитрит анион участвует в реализации окислительного стресса. Он индуцирует повреждение ДНК и мутации, подавляет активность ферментов, участвующих в репликации ДНК, и может непосредственно повреждать ДНК. В результате такого действия на ДНК включаются защитные механизмы с активированием поли(АДФ-рибоза)-синтетазы, что приводит к истощению пула восстановленных пиридиннуклеотидов и еще больше снижает уровень АТФ, являясь одной из причин развития апоптоза [1, 40]. Показано, что избыточное образование NO и ПН стимулирует в клетке синтез белка p53, который индуцирует экспрессию апоптогенных белков Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein), а также перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин повышения выработки АФК и снижения трансмембранного потенциала на внутренней мембране митохондрий [1].

Изменение транслокации и активности mtNOS под действием различных физиологических и патологических состояний представляет собой один из возможных адаптивных механизмов клетки [42]. Оксид азота, будучи синтезирован в одних клетках, способен влиять на метаболические процессы, как в этих клетках, так и в других, расположенных по соседству. NO действует на клеточные структуры, в том числе и на митохондрии, и способен вызывать развитие не только адаптивных реакций клетки, но и ряда явлений, приводящих к апоптозу.

mtNOS и апоптоз

В действии оксида азота отмечается полифункциональность. Это проявляется разнонаправленным действием NO на функцию клетки, в результате чего ответ клетки на один и тот же стимул может существенно различаться [32]. В таком действии важное значение имеет соотношение активности различных изоформ NO-синтазы и место продукции NO в компартментах клетки. Повышение активности NO-синтазы и продукции NO может выполнять не только положительную роль, но и оказывать повреждающее действие на клетки, приводить к апоптозу [17, 28].

Влияние mtNOS и митохондриального оксида азота на апоптоз представляется довольно сложным и зависящим от многих факторов. Так как синтез NO из L-аргинина и O₂ с использованием НАДФ катализируется NOS, можно предположить участие mtNOS в регуляции апоптоза, особенно учитывая, что данный фермент может иметь отношение к производству АФК (супероксиданиона), пероксинитрита, а значит - к различным биологическим повреждениям [1]. Вместе с тем различные механизмы, регулирующие апоптоз, весьма тесно переплетены, и в действии какой-либо сигнальной молекулы очень трудно выделить про- или антиапоптотические составляющие. Поэтому нельзя однозначно указать роль mtNOS и митохондриального NO в регуляции апоптоза, как и функциональной активности клетки в целом [17, 19].

Действие mtNOS и митохондриального NO не ограничивается только цитотоксичностью, или, наоборот, защитным эффектом, а определяется соотношением стрессовых факторов и факторов выживания клетки, что и направляет NO по тому или иному пути [2, 8]. Например, считается, что митохондриальный NO влияет на открытие mPTP, выход цитохрома C в цитозоль, что запускает процесс апоптоза. Однако следует отметить, что эффект NO на проницаемость митохондриальных мембран является дозозависимым. В малых концентрациях оксид азота оказывает ингибирующее влияние на окислительное фосфорилирование митохондрий, обратимо связываясь с цитохромоксидазой электронтранспортной цепи, и блокирует mPTP. Существует представление, что блокада mPTP под действием NO объясняется именно ингибированием цитохромоксидазы. В больших концентрациях оксид азота дает противоположный эффект - наряду с угнетением синтеза АТФ, вызывает нитрозолирование тиоловых групп митохондриальных белков, что ведет к открытию mPTP, высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов, выходу цитохрома C и запуску каспазного пути апоптоза. Так, показано влияние NO на открытие mPTP в эксперименте при ишемии-реперфузии изолированного сердца [36].

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NOS и mtNOS, оксид азота может вызывать токсический эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты клетки, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита [28]. Токсический эффект NO проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению продукции АТФ, а также ферментов, участвующих в репликации ДНК. Кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК, что еще больше снижает уровень АТФ и может приводить к клеточной гибели. Повреждение ДНК под влиянием NO является одной из причин развития апоптоза. Известно, что при Ca²⁺-индуцированной активации mtNOS происходит усиление перекичного окисления липидов, выход цитохрома C в цитозоль и развитие картины типичного апоптоза, что связывают с образованием в митохондриях мощного оксиданта пероксинитрита, который необратимо подавляет ферменты дыхательной цепи, нитрозилируя их и отнимая железо [1].

Фармакологическая регуляция активности NOS

Фармакологическая регуляция активности NOS и продукции эндогенного NO предоставляет вполне реальную возможность направленного воздействия на фундаментальные механизмы клеточной адаптации, что в свою очередь расширяет возможности фармакотерапии многих заболеваний. Так, ингибиторы NOS могут иметь практическое значение в лечении патологических состояний, протекающих с избыточной продукцией NO (воспалительные и дегенеративные заболевания, сепсис, эндотоксемии), и проявлять широкий спектр фармакологических свойств, в том числе оказывать кардио- и нейропротекторное действие [17, 49]. Однако существуют объективные препятствия для клинического применения ингибиторов NOS, которые в значительной мере обусловлены сложностью самой организации эндогенного синтеза NO. Продуцирующие NO в тканях организма изоформы NOS существенно отличаются участием в различных процессах [56]. В этой связи практический интерес представляют соединения, избирательно ингибирующие отдельные изоформы NOS. Однако значимый уровень селективности проявляют не более 5% известных ингибиторов NOS.

Большинство известных сегодня ингибиторов NOS необратимо блокируют эти ферменты. А необратимое подавление активности NOS не всегда целесообразно и безопасно, поскольку эндогенный NO выполняет в клетках важнейшие физиологические функции. По этой причине многие необратимые ингибиторы NOS, в том числе и селективные, используются в экспериментальных исследованиях, в то время как их клиническое применение представляется сомнительным.

В настоящее время ведется активный поиск селективных ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота. Поскольку именно индуцибельная NOS обеспечивает продукцию больших количеств NO, при лечении заболеваний, характеризующихся избытком оксида азота в крови, в комплексную терапию все чаще включаются препараты, ингибирующие активность iNOS. Клиническое применение получили препараты аналоги L-аргинина, такие как N(омега)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), N(дельта)-монометил-L-аргинин (L-NMMA). Применяют глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), которые ингибируют транскрипцию iNOS и снижают содержание конечных метаболитов оксида азота в крови, что, по-видимому, и определяет их высокую терапевтическую активность при состояниях, характеризующихся гиперпродукцией оксида азота. Перспективными могут оказаться селективные ингибиторы NOS с обратимым субстрат-конкурентным действием. Среди соединений, обладающих такими свойствами, привлекают внимание линейные и циклические производные изотиомочевины, имеющие в своей молекулярной структуре тиамидиновый фрагмент, изостеричный гуанидиновой группе L-аргинина. Тиамидиновый фрагмент выполняет роль псевдосубстрата и позволяет таким соединениям конкурировать за активный центр NOS [26, 35].

Большую научно-практическую значимость имеет фармакологическая регуляция активности mtNOS, что предполагает разработку лекарственных веществ избирательного действия, которые можно было бы использовать, в частности, при ишемии-реперфузии миокарда. В экспериментах продемонстрирована повышенная активность mtNOS при ишемической болезни сердца (особенно в случае тяжелой гипоксии) и гипертрофии правого желудочка при индуцированной гипоксией легочной гипертензии. Показано, что ингибирование mtNOS приводит к увеличению сократимости миокарда у мышей с кардиомиопатией [47].

Кроме ингибиторов ведется поиск индукторов NOS. Для клинической практики большое значение имеют индукторы конститутивной NOS. Они могут быть эффективными протекторами при гипоксических состояниях, так как продуцируемый cNOS оксид азота выступает индуктором активности специфического белкового фактора адаптации к гипоксии (гипоксией индуцированный фактор, HIF-1). В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин; S-нитрозоглутатион) индуцировать накопление и активность HIF-1 [3]. Выявлено, что процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO независим от cGMP, связан с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (фосфатидилинозитол-3киназный сигнальный путь – контролирует ключевые функции клетки) и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксирования фактора адаптации к гипоксии [48, 53]. Это делает поиск индукторов конститутивной синтазы оксида азота, а также соединений, способных пролонгировать эффект оксида азота и обеспечивающих его транспорт к различным органам и тканям тоже актуальным.

Заключение

Таким образом, в сложной системе клеточной регуляции процессов адаптации к воздействию экстремальных факторов, включая состояния гипоксии и ишемии, самое активное участие принимает митохондриальная синтаза оксида азота. Митохондриальная NOS, по всей видимости, представляет собой самостоятельную изоформу NO-синтазы, индукция которой и синтез митохондриального NO возрастают при действии на клетку патогенных факторов. Она тесно функционально взаимосвязана в многообразных сигнальных путях регуляции ключевых функций клетки с другими регуляторными митохондриальными факторами, участвующими в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию, ишемию и другие патогенные воздействия. Продуцируемый mtNOS оксид азота является модулятором митохондриального дыхания, синтеза АТФ, активности митоКАТФ-зависимых каналов, mPTP, HIF-1. Полифункциональность и разнонаправленное действие NO на функцию клетки зависят не только от концентрации и места синтеза NO, но и от его взаимодействия с другими сигнальными молекулами, силы воздействия патогенного фактора на клетку и ее функционально-метаболического состояния. В результате ответ клетки на один и тот же стимул может существенно различаться. Разнообразие эффектов митохондриального NO в опытах *in vitro* не всегда позволяет предугадать их клинические проявления *in vivo*, что затрудняет возможность использования лекарственных веществ подобного действия.

Митохондриальная NOS является одним из наиболее регулируемых ферментов, но в тоже время и сложно устроенных, имеющих большое количество кофакторов. Вместе с тем митохондриальную NOS можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новое направление поиска эффективных лекарственных средств направленного регулирования процессов адаптации организма к гипоксии и ишемии. Подтверждением тому являются ингибиторы mtNOS, которые показали высокую эффективность при экспериментальной кардиомиопатии, а значит, могут найти практическое применение при ишемических заболеваниях. С помощью подобных лекарственных препаратов становится возможным избирательно воздействовать на отдельные изоформы NO-синтазы, в том числе mtNOS, и направленно изменять их активность. Модулируя активность mtNOS и синтез митохондриального NO можно регулировать гомеостаз клетки, например, повышать резистентность к гипоксическому воздействию, а можно, напротив, инициировать процесс апоптоза.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического preconditionирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455.
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
7. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксида азота в неврологии. – Харьков: СумДПУім. А.С. Макаренка, 2009. – 242 с.
8. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник РАМН. – 2007. – №2. – С. 25-34.
9. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 47.
10. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.

11. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
12. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
13. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
14. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
15. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
16. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.* – 2012. – Т.141, №20. – С. 130-134.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // *Вестник уральской медицинской академической науки.* – 2014. – Т.51, №5. – С. 132-138.
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21.
23. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2015. – Т.13, №3. – С. 9-17.
24. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Маркова Е.О., Илюхин С.А. Влияние антигипоксантов на развитие формалин-индуцированного воспаления // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2014. – №11. – С. 460-464.
25. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46.
26. Плотникова Е.Д., Нуриева Е.В., Перегуд Д.И. и др. Молекулярное моделирование, рентгеноструктурный анализ и изучение iNOS-ингибирующей активности гидрохлорида 3-имино-2,4-дiazобиккло[3.3.1]нонан-1-ола // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т.49, №8. – С. 1128-1131.
27. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №3. – С. 16-20.
28. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №4. – С. 29-35.
29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
30. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
31. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.

32. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи современной биологии. – 2002. – Т.122, №3. – С. 249-258.
33. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
34. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
35. Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023 // Молекулярная медицина. – 2015. – №1. – С. 61-64.
36. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Сагач В.Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – №3. – С. 121-126.
37. Шумаев К.Б., Свиряева И.В., Губкина С.А., Кривова Т.С., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рууге Э.К. Образование динитрозильных комплексов железа в митохондриях сердца // Биофизика. – 2010. – Т.55, № 3. – С. 460-466.
38. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochemical Journal. – 2001. – V.357. – P. 593-615.
39. Bolaños J.P., Heales S.J. R. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications // Front Neuroenergetics. – 2010. – V.2. – P. 1-9.
40. Brune B., von Knethen A., Sandau K.B. Nitric oxide and its role in apoptosis // European Journal of Pharmacology. – 1998. – V.351, N3. – P. 261-272.
41. Dedkova E.N., Blatter L.A. Trimetazidine effects on the mitochondrial metabolism during rabbit heart failure // The Journal of Physiology. – 2009. – V.587, N4. – P. 851-872.
42. Finocchietto P.V., Franco M.C., Holod S. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase: a masterpiece of metabolic adaptation, cell growth, transformation, and death // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2009. – V.234. – P. 1020-1028.
43. Forstermann U., Sessa W.S. Nitric oxide synthases: regulation and function // European Heart Journal. – 2012. – V.33, N7. – P. 829-837.
44. Gualano B., Artioli G.G., Poortmans J.R., Lancha A.H. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation // Amino Acids. – 2010. – V.38. – P. 31-44.
45. Guilivi C. Mitochondria as generators and targets of nitric oxide // Mitochondrial Biology: New Perspectives: Novartis Foundation Symposium. – 2007. – V.287. – P. 92-100.
46. Kolodziejcki P.J., Musial A., Koo J.S., Eissa N.T. Ubiquitination of inducible nitric oxide synthase is required for its degradation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2002. – V.99, N19. – P. 12315-12320.
47. Nagendran J., Michelakis E.D. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle // American Journal of Physiology. – 2009. – V.296, N6. – P. 1723-1726.
48. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – V.12, N21. – P. 2673-2688.
49. Omar S.A., Webb A.G. Nitrite reduction and cardiovascular protection // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2014. – V.73. – P. 57-69.
50. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K⁺ channels and their role in cardioprotection // Circulation Research. – 2004. – V.94. – P. 420-432.
51. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A., Vaccaro P.S., Ghafourifar P. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads to mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – V.367, N4. – P. 761-767.
52. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 // Molecular pharmacology. – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
53. Riobo N.A., Melani M., Sanjua N. etc. The Modulation of mitochondrial nitric-oxide synthase activity in rat brain development // The Journal of Biological Chemistry. – 2002. – V.277, N45. – P. 42447-42455.
54. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V.142, N3. – P. 306-315.
55. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V.30, N4. – P. 643-647.
56. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease // Free Radical Biology and Medicine. – 2010. – V.49, N3. – P. 307-316.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-008.331.1-055.1:616.611-07

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, ОПРЕДЕЛЁННЫХ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ, У МУЖЧИН ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ© **Переверзева Е.В.¹, Гулько А.Ю.¹, Вабищевич Ю.Э.¹, Вэлком М.О.²,
Переверзев В.А.¹**¹*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83*²*Федеральный медицинский центр, Нигерия, 560221, Инагуа, штат Баелса*

Резюме: у группы мужчин призывного возраста (18-27 лет), обследованных по протоколу «Артериальная гипертензия» и не страдающих первичными заболеваниями почек, оценена скорость клубочковой фильтрации пробой Реберга-Тареева и путем расчета по формулам Сокcroft-Gault, MDRD, СКD-EPI с дальнейшим сопоставлением полученных результатов. На избранной группе обследованных не имеют достоверных различий только средние значения скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по Ребергу и по Сокcroft-Gault – как исходные, так и стандартизированные на 1,73 м². Показатели скорости клубочковой фильтрации, рассчитанные по MDRD, СКD-EPI, были занижены по сравнению с результатом пробы Реберга-Тареева на 15,5% и 10,0% соответственно, а по сравнению с рассчитанной величиной по формуле Сокcroft-Gault на – 16,0% и 10,4%. Для определения скорости клубочковой фильтрации у больных артериальной гипертензией 1 степени с коротким анамнезом заболевания лучше применять традиционные методы – пробу Реберга-Тареева или формулу Сокcroft-Gault.

Ключевые слова: скорость клубочковой фильтрации, формулы расчета MDRD, СКD-EPI

COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF GLOMERULAR FILTRATION RATES IN MILITARY AGE MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSIONPereverzeva E.V.¹, Gulko A.Yu.¹, Vabishevich Yu.E.¹, Welcome M.O.², Pereverzev V.A.¹¹*Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 220116, Minsk, Ave Dzerzhinsky, 83*²*Federal Medical Centre, 560221, Yenagoa, Bayelsa State, Nigeria*

Summary: glomerular filtration rate was investigated in group of young men of military age (18-27 years) with various tests. The individuals did not have any primary diseases of the kidney according to a medical protocol “Arterial hypertension”: Rehberg test, Cockcroft-Gault formula, MDRD formula, MDPvD formula, CKD-EPI formula with comparison of the received results. The study showed that the values obtained with the Rehberg and Cockcroft-Gault had no significant differences. In the studied group, there was no significant difference in the mean values of glomerular filtration rate calculated only by Rehberg and Cockcroft-Gault – at the initial and when standardized by 1.73 m². Indicators of glomerular filtration rate calculated by the MDRD, CKD-EPI were reduced compared with the result of the Rehberg-Tareev by 15.5% and 10.0%, respectively, whereas when compared with the values calculated by the Cockcroft-Gault formula, it was reduced by 16.0% and 10.4%, respectively. To determine glomerular filtration rates in 1st degree hypertensive patients with a short history of the disease, traditional methods such as Rehberg-Tareev test or the Cockcroft-Gault formula are more beneficial.

Key words: glomerular filtration rate, Cockcroft-Gault formula, MDRD, CKD-EPI

Введение

Согласно национальному руководству по кардиологии (2015) «всем больным артериальной гипертензией (АГ) необходимо определять уровень креатинина в сыворотке крови и рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ), так как поражение почек при АГ является сильным и часто встречающимся предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности» [6]. Рассчитывать СКФ можно по результатам выполнения пробы Реберга-Тареева [5] после

определения уровней креатинина мочи и плазмы крови или же по формулам на основе только одного установления содержания креатинина в плазме крови [3, 4, 6]. Широко известная для расчётов СКФ формула Cockcroft-Gault [7, 8] учитывает наряду с уровнем креатинина в крови также возраст, массу тела и пол пациента. В последние годы широко рекомендуются для использования в кардиологической практике сокращённые формулы расчёта СКФ: MDRD, СКD-EPI [3, 6, 9]. Если первые две формулы расчёта СКФ (по Ребергу-Тарееву и по Cockcroft-Gault) взяты из фамилий авторов их предложивших, то две последние формулы MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) взяты из названий исследований, которые проводились в нефрологии и при которых были разработаны эти новые формулы. Имеются убедительные доказательства того, что расчёт СКФ по сокращённым формулам (MDRD, СКD-EPI) неприемлем в следующих ситуациях [1, 4]: 1) размеры тела и мышечная масса пациента резко отклоняются от средних величин (культуристы, пациенты с ампутацией конечностей); 2) выраженные истощение и ожирение (ИМТ <15 и >40 кг/м²); 3) беременность; 4) заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофии); 5) параличи/ парезы конечностей; 6) вегетарианская диета; 7) быстрое снижение функции почек (острый или быстропрогрессирующий нефритический синдром); 8) лабораторные исследования с целью решения вопроса о дозировке нефротоксичных препаратов; 9) принятие решения о начале заместительной почечной терапии; 10) состояние после пересадки почки.

Обратим внимание на тот факт, что при составлении сокращённых формул данные были получены на обследованных дальнего зарубежья; последнее может иметь значение при использовании этих формул на этносах, не включённых в исходное исследование [4]. Нам представлялось интересным провести сравнение показателей СКФ, рассчитанных разными методами для группы жителей молодого возраста Республики Беларусь.

Целью исследования явилось сопоставление показателей СКФ, определённых разными методами, у лиц призывного возраста с коротким анамнезом АГ, не имеющих первичных заболеваний почек и признаков почечной недостаточности по данным пробы Реберга-Тареева. Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Зафиксировав СКФ, рассчитанную традиционным методом Реберга-Тареева у лиц призывного возраста, провести перерасчёт СКФ₁ на 1,73 м².
2. Рассчитать СКФ у лиц призывного возраста по формуле Cockcroft-Gault. Провести перерасчёт СКФ₂ на 1,73 м².
3. Рассчитать СКФ₃ у лиц призывного возраста по формуле MDRD (мл/мин/1,73 м²).
4. Рассчитать СКФ₄ у лиц призывного возраста по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²).
5. Провести сравнение СКФ, рассчитанных по Cockcroft-Gault, по MDRD (мл/мин/1,73 м²), по СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) с СКФ₁, рассчитанной традиционным методом по Ребергу-Тарееву, принимая его как наиболее точный для избранной однородной группы обследованных мужского пола, не имеющих почечной недостаточности.

Методика

В процессе выполнения работы был проведен анализ историй болезни; все пациенты осматривались и опрашивались. Данные, необходимые для обработки в соответствии с заявленными задачами включали для каждого пациента: пол, возраст, рост, массу тела, уровень креатинина крови, результат расчёта пробы Реберга-Тареева, диагноз. Для подтверждения обоснованности диагноза в рабочих таблицах учитывались: уровень микроальбуминурии, некоторые данные суточного мониторирования артериального давления, липидограмма, индекс массы тела, данные анамнеза.

В качестве инструментов исследования использовались известные формулы расчёта СКФ [1, 5]: формула Cockcroft-Gault; формула MDRD (мл/мин/1,73 м²); формула СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²). Для обеспечения корректности сравнения рассчитанную по формуле Cockcroft Gault СКФ стандартизировали на 1,73 м² площади тела, так как в формулах MDRD и СКD-EPI подразумевается такая стандартизация. С целью унификации единиц измерения был проведен перевод показателей креатинина плазмы из мкмоль/литр в мг/децилитр по общеизвестной формуле – там, где требовалось. Структура использованных сокращённых формул для расчёта СКФ приведена ниже.

1) Формула Cockcroft-Gault (мл/мин) [1,5]:

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст}_{\text{годы}}) \times (\text{МТ}_{\text{кг}}) \times 0,85 \text{ (для женщин)} / (\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л}} \text{ ПК}) \times 0,8$$

, где: МТ – масса тела; ПК – плазма крови.

Формулы стандартизации СКФ по Cockcroft-Gault на 1,73 м² площади тела [1,5]:

$$\text{СКФ}_{\text{стандартная (мл/мин/1,73 м}^2)} = \text{СКФ}_{\text{исходная (мл/мин)}} \times 1,73 / S$$

, где S – площадь тела (м²); $S = 0,007184 \times \text{рост}_{(\text{см})}^{0,725} \times \text{масса тела}_{(\text{кг})}^{0,425}$

2) Формула MDRD_(мл/мин/1,73 м²) [1,5]:

$$\text{СКФ} = 186,3 \times (\text{креатинин}_{\text{мг/дл плазмы крови}})^{-1,154} \times (\text{возраст}_{\text{годы}})^{-0,203} \times 1,212 \text{ (для негроидов)} \times 0,742 \text{ (для женщин)}$$

Формула перевода показателей креатинина плазмы из «мкмоль/л» в «мг/децилитр»:

$$\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л}} / 88,4 = \text{креатинин}_{\text{мг/децилитр}}$$

3) Формула СКD-EPI (мл/мин/1,73 м²) [1]:

$$\text{СКФ} = a \times [\text{креатинин}_{\text{мкмоль/л плазмы крови}} / b]^c \times 0,993^{\text{возраст, годы}}$$

Коэффициенты формулы СКD-EPI зависят от пола и уровня креатинина плазмы крови (табл. 1).

Таблица 1. Значения коэффициентов формулы СКD-EPI

Пол	a	b	c, зависит от креатинина плазмы	
			≤62 мкмоль/л	>62 мкмоль/л
Женщины	144	61,9	-0,329	-1,209
Мужчины	141	79,6	-0,411	-1,209

Выбор вышеупомянутых формул, для которых требовался единственный лабораторный показатель – уровень креатинина крови – обеспечил доступность проведения сравнения на избранной группе пациентов. Для расчётов СКФ применены электронные таблицы Excel. Статистическая обработка и анализ результатов проведены традиционными методами математической статистики с применением коэффициента Стьюдента [2].

В исследование было включено 32 мужчины, обследованных по программе «АГ». Средний возраст обследованных – 22,7 года (от 18 до 27 лет). Диагноз консилиума: АГ I степени – 30 человек, АГ II степени – 2 человека. Микроальбуминурия у обследованных не обнаружена. Избыток массы тела зарегистрирован у 10 человек. Нарушение жирового обмена I степени выявлено у 6 человек. Других сопутствующих заболеваний у обследованных лиц по данным историй болезней не имелось. В группу исследования не включались пациенты, для которых расчёт СКФ по формулам является некорректным. Параметры исключения из исследования (в контексте работы с лицами призывного возраста) были следующими: 1) резкое отклонение от средних величин размеров тела и мышечной массы пациента (культуристы); 2) выраженные истощение и ожирение (ИМТ <15 и >40 кг/м²); 3) применение обследуемым вегетарианской диеты.

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки СКФ разработаны и используются различные методы [1, 2, 4-6], причём к эталонным относят клиренсовые методы с применением введения экзогенных веществ. Последние должны обладать необходимыми, оптимальными характеристиками (выводиться из крови только путем клубочковой фильтрации, не подвергаться реабсорбции или секреции в почечных канальцах). Так проводится оценка почечной фильтрации по скорости выведения инулина, 51Cr-ЭДТА, 125 I-йоталамата или йогексола. Внедрение методик в рутинную клиническую практику ограничено их сложностью, необходимостью условия внутривенного введения чужеродных для организма веществ, а также высокой стоимостью.

Расчёт СКФ с использованием только уровня эндогенного креатинина – проба Реберга-Тареева относится к клиренсовым экспресс-методам и обладает преимуществом простоты выполнения, так как не требует внутривенного введения исследуемого вещества [5]. Как известно, образующийся в мышцах креатинин выводится из крови у здорового человека преимущественно путем клубочковой фильтрации, не подвергаясь обратному всасыванию или секреции в почечных канальцах. Оценка СКФ на основе измерения уровней креатинина плазмы крови и креатинина

мочи при учёте рассчитанного минутного диуреза в течение многих лет являлась и остаётся общепринятой; формула СКФ по Ребергу-Тарееву (V плазмы крови в минуту):

$$\text{СКФ} = U \times V / P$$

, где: U – креатинин мочи; V – минутный диурез; P – креатинин плазмы крови.

Как показали наши исследования СКФ у испытуемых определенная методом Реберга-Тареева составила $126,8 \pm 5,43$ мл/мин (рис.), а при её стандартизации на $1,73 \text{ м}^2$ – $105,7 \pm 3,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. Недостатком пробы Реберга-Тареева является, прежде всего, искажение результата на поздних стадиях почечной недостаточности, когда креатинин начинает секретироваться в почечных канальцах [1, 4]. Дополнительным неудобством для пациента является необходимость сбора мочи, выделяемой в течение суток; нарушение правил сбора мочи часто приводит к ошибочному результату [1, 4, 5]. Но у здоровых людей или больных без почечной недостаточности для точного определения СКФ метод Реберга-Тареева остается актуальным [1, 5].

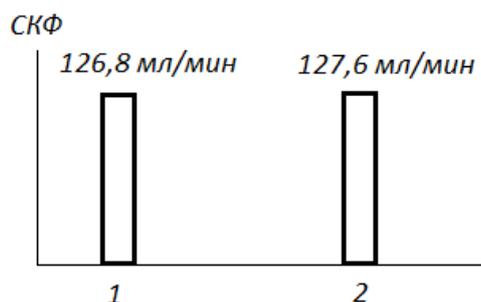


Рис. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенные с помощью пробы Реберга-Тареева (1) и рассчитанные по формуле Соккрот-Голта (2)

Национальные рекомендации по диагностике и лечению АГ приводят формулу Соккрот-Голта для расчёта СКФ [3, 6]. Формула предложена в 1976 г.; она проста и широко используется [1, 7, 8]; за столь длительный срок выявлены и недостатки методики [1, 4]. За прошедшее время обнаружено, что формула Соккрот-Голта не вполне надёжно отражает СКФ у лиц с мальнутрицией, у вегетарианцев, у больных с ампутированными конечностями, у обездвиженных, например, при повреждении спинного мозга. Неточность результата вероятна также при нарушении жирового обмена, у имеющих гипертрофированную соматическую мускулатуру, при чрезмерном употреблении мяса или пищевых добавок с креатином, а также у лиц с лабильной функцией почек и у пожилых пациентов. Формула Соккрот-Голта, тем не менее, применяется в рутинной практике до настоящего времени [1, 5]. В частности, она остаётся методом выбора для расчёта СКФ при решении вопроса о дозировках вводимых препаратов, а также при диагностике поражения почек при АГ [1, 3, 6].

Результаты проведенного исследования на молодых пациентах мужского пола с коротким анамнезом АГ 1 и 2 степени без поражения почек (нет микроальбуминурии) показывают отсутствие у них различий между показателями СКФ, определенными пробой Реберга-Тареева и рассчитанными по формуле Соккрот-Голта (рис.). Эти факты указывают на целесообразность применения формулы Соккрот-Голта для рутинного расчёта СКФ при АГ у молодых пациентов с коротким анамнезом заболевания. Однако АГ нередко коморбидно с переизбытком, с нарушением жирового обмена, с пожилым возрастом. Поэтому потребность в обеспечении клиницистов более надёжным экспресс-методом определения СКФ сохраняется, как и интерес к его поиску.

Известно ещё несколько формул расчёта СКФ. Они применяются для классификации хронической болезни почек (ХБП). ХБП отражает наличие повреждения почки и/или характеристику СКФ. Причём критериями ХБП являются: наличие маркёров повреждения почки более 3-х месяцев (или любые маркёры необратимого структурного повреждения, выявленные однократно) со снижением или без снижения СКФ; либо снижение СКФ менее 60 мл/мин длительностью более 3-х месяцев с наличием повреждения почки или без него [1, 4]. В нижеприведенной классификация ХБП К/DOQI 2006 года (табл. 2) первая стадия ХБП не констатирует снижение уровня СКФ, а только указывает на наличие болезни почек. Широко используемые в настоящее время для диагностики ХБП являются следующие экспресс-формулы: MDRD, СКД-ЕРІ [1, 4]. Эти же методы экспресс-расчёта СКФ рекомендуются для применения и в кардиологической практике [3, 6].

Таблица 2. Классификация хронической болезни почек K/DOQI 2006 г. [1, 4]

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин /1,73 м ²
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почек с лёгким снижением СКФ	60-89
3	Умеренное снижение СКФ	30-59
4	Выраженное снижение СКФ	15-29
5	Почечная недостаточность	<15

Формула MDRD получена в клиническом исследовании Modification of Diet in Renal Disease. Она даёт недостаточную точность расчетов в области значений 60-90 мл/мин/1,73 м²), в связи с чем нередко применяется её модификация – формула MDPvD [1, 4]. Наши исследования (табл. 3) показали, что у молодых пациентов с коротким анамнезом АГ 1 и 2 степени без микроальбуминурии (т.е. без поражения почек) СКФ, рассчитанная по формуле MDRD составляет менее 90 мл/мин/1,73м² и соответствует 2-й стадии ХБП (табл. 2). Расчёт СКФ по формуле MDRD у этих молодых пациентов занижал её показатели на 15,5% (p<0,001) к результатам пробы Реберга-Тареева и на 16,0% (p<0,001) к показателю СКФ, рассчитанному по Cockcroft-Gault. Таким образом, наши исследования подтверждают представления [1, 4] о недостаточной точности расчётов СКФ в области 60-90 мл/мин/1,73м² по формуле MDRD и предпочтительности использования формулы Cockcroft-Gault у молодых пациентов АГ с коротким анамнезом заболевания.

Ещё одной широко используемой в настоящее время экспресс-формулой расчёта СКФ является формула СКД-EPI (расшифровка аббревиатуры – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Она рекомендуется к применению как наиболее пригодный в амбулаторной и клинической практике скрининговый метод оценки СКФ, в том числе у больных с АГ [6, 9]. Результаты наших исследований (табл. 3) показали меньшую точность определения СКФ по формуле СКД-EPI по сравнению с формулой её расчёта по Cockcroft-Gault у молодых пациентов с АГ 1 и 2 степени с коротким анамнезом заболевания. Различия показателей СКФ рассчитанных по формуле Cockcroft-Gault с референтным методом Реберга-Тареева составило всего 0,6% (т.е. различий не было), а по экспресс-формуле СКД-EPI эта разница достигала -10,0% (p<0,025) (табл. 3).

Таблица 3. Показатели скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с артериальной гипертензией, полученные при выполнении пробы Реберга-Тареева, и рассчитанные у этих же пациентов при помощи экспресс-формул

№	Методики расчёта СКФ	СКФ, М±m	Достоверность различий к СКФ (1 или 2)		% от СКФ ₁	% от СКФ ₂
1	Проба Реберга-Тареева (в пересчёте на мл/мин/1,73м ²) – СКФ ₁	105,7±3,6	-	-	100	-
2	Формула Cockcroft-Gault (в пересчёте на мл/мин/1,73м ²) – СКФ ₂	106,3±2,8	t ₂₋₁ =0,110	p>0,05	100,6	100
3	Формула MDRD – СКФ ₃ (мл/мин/1,73м ²)	89,3±2,1*▲	t ₃₋₁ =3,905 t ₃₋₂ =4,816	p<0,001 p<0,001	84,5*	84,0▲
4	Формула СКД-EPI – СКФ ₄ (мл/мин/1,73м ²)	95,2±2,4*▲	t ₄₋₁ =2,431 t ₄₋₂ =2,846	p<0,05 p<0,025	90,0*	89,6▲

Примечания: * – достоверность различий по отношению к СКФ₁, рассчитанной по методу Реберга-Тареева; ▲ – достоверность различий по отношению к СКФ₂, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault

Из вышеизложенного следует, что рутинное применение формул расчёта СКФ (MDRD, СКД-EPI), составленных для пациентов с длительным анамнезом заболеваний почек и, соответственно с наличием ХБП, не целесообразно для точного определения фильтрационной функции почек во всей популяции. На избранной нами ограниченной группе обследованных молодого возраста, не имеющих патологии почек, определён показан, что рассчитанная по формулам MDRD, СКД-EPI скорость клубочковой фильтрации не отражает (достоверно занижает) функциональное состояние почек, которое было определено пробой Реберга-Тареева. Можно полагать, что при необходимости точной оценки СКФ у здоровых лиц и пациентов с коротким анамнезом АГ (без патологии почек) следует избегать применения MDRD, СКД-EPI формул и предпочесть либо

экспресс-расчёт по Cockcroft Gault – там, где нет ограничений для применения; либо провести пробу Реберга-Тареева.

Вывод

При необходимости точной оценки СКФ у молодых пациентов АГ 1 или 2 степени с коротким анамнезом заболевания (без патологии почек) лучше применять традиционные методы – пробу Реберга-Тареева или формулу Cockcroft-Gault, так как использование новых экспресс-формул расчёта СКФ MDRD и СКД-EPI занижает результаты фильтрационной функции почек на 10,0-16,0%.

Литература

1. Бова А.А. Хроническая почечная недостаточность и хроническая болезнь почек: соотношение терминов // Военная медицина. – 2012. – №1. – С. 25-34.
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб.: Фолиант, 2006. – 432 с.
3. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2009. – 389 с.
4. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Клиническая нефрология. – 2012. – №4. – С. 4-26.
5. Царёв В.П. Лабораторный практикум по пропедевтике внутренних болезней. – Мн.: БГМУ, 2004. – 114 с.
6. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э. Артериальная гипертензия // Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. – С. 382-398.
7. Cockcroft D.W, Gault M.H. Prediction of creatine clearance from serum creatinine // Nephron. – 1976. – V.16, N1. – P. 31-41.
8. Gault M.H. et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine // Nephron. –1992. – N2. – P. 249-256.
9. Matsushita K., Mahmodi B.K., Woodward M. et al. Comparison of the risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate // JAMA. – 2012. – V.307. – P. 1941-1951.

Информация об авторах

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

Гулько Анастасия Юрьевна – студентка 4 курса лечебного факультета Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: anastasia_gulko@list.ru

Вабищевич Юлия Эдуардовна – студентка 4 курса лечебного факультета Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: julia2880061@mail.ru

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, врач Федерального медицинского центра г. Инагуа (Нигерия, штат Баелса). E-mail: menimed1@yahoo.com

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: PereverzevVA@bsmu.by

УДК 616-002.5-082.5

ПСИХОГИГИЕНИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПРОЦЕССА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

© Пузырева Л.В.², Брюханова Н.С.¹, Мордык А.В.², Гудинова Ж.В.²

¹Клинический противотуберкулезный диспансер №4, Россия, 644050, Омск, ул. Химиков 8а

²Омский государственный медицинский университет, Россия, 644090, Омск, ул. Ленина, 12

Резюме: с целью повышения эффективности лечения туберкулеза легких среди впервые выявленных социально-сохранных больных была набрана группа в количестве 60 человек, для проведения постоянного, контролируемого комплекса психогигиенических мероприятий согласно методическим рекомендациям «Твой путь к исцелению». В данной группе проводились индивидуальные занятия с психологом, с инструктором лечебной физкультуры, с врачом-гигиенистом по вопросам правильного питания больных туберкулезом. Группу сравнения составили пациенты в том же количестве, с которыми не проводилось никаких индивидуальных занятий. При сравнении результатов в основной группе были получены статистически достоверные результаты, что позволило авторам сделать вывод: индивидуальные занятия по методическим рекомендациям «Твой путь к исцелению» повысили эффективность лечения туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез, профилактика, туберкулез у социально сохранных больных, эффективность лечения

PSYCHOHYGIENIC MAINTENANCE OF PROCESS OF TREATMENT FOR THE FIRST TIME THE REVEALED PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF RESPIRATORY ORGANS

Puzyreva L.V.², Bryukhanova N.S.¹, Mordyk A.V.², Gudinova Zh.V.²

¹Clinical antitubercular clinic N4, Russia, 644050, Omsk, Himikov St. 8a,

²Omsk State Medical University, Russia, 644090, Omsk, Lenin St., 12

Summary: for the purpose of increase of efficiency of treatment of tuberculosis of lungs among for the first time the revealed socially safe patients the group in number of 60 people, for carrying out a constant, controlled complex of psychohygienic actions according to methodical recommendations "Your way to healing" was gathered. In this group individual classes with the psychologist, with the instructor of physiotherapy exercises, with the doctor-hygienist concerning healthy nutrition of patients with tuberculosis were given. The group of comparison was made by patients in the same quantity with whom it wasn't given any individual classes. When comparing results in the main group statistically reliable results that allowed authors to draw a conclusion were received: individual classes in methodical recommendations "Your way to healing" increased efficiency of treatment of tuberculosis of lungs.

Key words: tuberculosis, prevention, tuberculosis at socially safe patients, efficiency of treatment

Введение

Одной из основных задач противотуберкулезных учреждений является профилактическая направленность не только на раннее выявление больного, но и предупреждения заболевания среди контактных лиц в очагах инфекции, и всего населения в целом [10, 12]. Профилактические мероприятия включают в себя соблюдение санитарно-гигиенических норм [4], повышение иммунитета [1, 13], правильного питания [9], ведение здорового образа жизни [11, 14],

Одним из актуальных вопросов современной фтизиатрии остается изучение эффективности лечения больных туберкулезом и факторов, влияющих на результаты химиотерапии у больных различны категории [7, 12]. Значимость вопроса обусловлена сохраняющейся напряженности эпидемиологической ситуации по туберкулезу [10], с существующими колебаниями в уровнях заболеваемости и смертности в странах с высоким и низким уровнем жизни населения [12, 14].

По мнению Е.М. Богородской (2009) на эффективность лечения больных туберкулезом легких отрицательно влияют две основные причины. Первая из них – социальная, в виде уклонения больных от лечения. На неё приходится 41% неблагоприятных исходов. Вторая причина –

биологическая. Она обусловлена множественной устойчивостью возбудителя туберкулеза к противотуберкулезным препаратам [1], непереносимостью противотуберкулезных препаратов, отказами больных от оперативного лечения, дефектами схем терапии [13].

Постановка диагноза туберкулеза становится началом новой жизненной ситуации у всех больных [8]. Нарушение адаптации, которая происходит в результате дисгармоничного отношения больного к своему заболеванию, встречается у 89,3% впервые выявленных социально-сохранных больных инфильтративным туберкулезом легких, что крайне негативно сказывается на эффективности лечения данной группы пациентов [2].

Целью исследования явилась оценка эффективности методики психогигиенического сопровождения процесса лечения больных с впервые выявленным туберкулезом, применяющейся для улучшения результатов лечения туберкулеза и предотвращения случаев заболевания контактных лиц в очагах.

Методика

Исследование проводилось на базе Казенного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер №4» в период с 01.02.2010 по 30.11.2010 гг. Коллективом авторов были разработаны методические рекомендации для больных туберкулезом «Твой путь к исцелению». В рекомендациях был указан комплекс дыхательных упражнений, советы психиатра, уделялось внимание вопросам питания. Тем самым предполагалось достичь скорейшего выздоровления больного, а также предупредить заражение и заболевание туберкулезом окружающих, членов семей; обучение больных и членов их семей правилами поведения в сложившейся ситуации.

В группу исследования было набрано 60 больных, находившихся на лечении в условиях стационара в КУЗОО «КПТД №4». Группу сравнения составили пациенты, также в количестве 60 человек, не ознакомленных с методическими рекомендациями.

Критерии включения в группу исследования: впервые выявленные больные туберкулезом органов дыхания; пациенты с инфильтративным туберкулезом легких с распадом и бактериовыделением; возраст больных от 18 до 60 лет; ведущие социальный образ жизни (социально-сохранные); больные, имевшие мотивацию к лечению.

Критерии исключения: пациенты, ранее болевшие туберкулезом; лица, ведущие асоциальный образ жизни; пациенты, не имеющие мотивацию к лечению; больные с явлениями иммунодефицита, ВИЧ-инфекцией; лица с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поражением центральной нервной системы (парезы, параличи); наличие психических заболеваний; возраст больных моложе 18 и старше 60 лет.

Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных пациентов и осуществлялась с их информированного предварительного согласия на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе, на основании приказа Минздрава РФ №266 (2003). Работа одобрена локальным этическим комитетом ОмГМА.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, на второй неделе госпитализации были розданы методические рекомендации для ознакомления. Через 3 нед. после нахождения в стационаре индивидуально проводились занятия дыхательной гимнастики с инструктором ЛФК в течение 3 мес. Также проводились беседы с психотерапевтом, на которых пациент избавлялся от своих страхов и сомнений по поводу выздоровления и дальнейшего образа жизни. Лечащий врач беседовал с больными 2 раза в неделю, выясняя возникшие вопросы по методическим рекомендациям. Давались советы по правильному сбалансированному питанию для больного туберкулезом, правильному проведению гигиенических мероприятий в очаге инфекции.

Статистическая обработка и анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат. В связи с наличием распределения отличного от нормального были применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2 . Статистическая значимость результатов выражалась в виде $p=0,000$, результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Лиц женского пола, принимавших участие в исследовании, было больше, чем мужчин в обеих группах ($\chi^2=0,29$; $p=0,5$). Наибольший удельный вес составили лица в возрасте от 18 до 34 лет

($\chi^2=1,8$; $p=0,7$). В обеих группах наибольший процент больных имели лист временной нетрудоспособности, официально не работавших в группе сравнения было меньше, чем в группе контроля ($\chi^2=2,3$; $p=0,6$).

У всех больных был инфильтративный туберкулез легких, с распадом и бактериовыделением. В группах исследования больных с множественной лекарственной устойчивостью было одинаковое количество и составило 16,6%.

В результате сочетания антибактериальной химиотерапии с дыхательной гимнастикой, беседами с психиатром и лечащим врачом в контрольной группе было достигнуто прекращение бактериовыделения у 76,6%, а закрытие полостей распада у 66,6% впервые выявленных больных туберкулезом. У 66,6% больных прекращение бактериовыделения было подтверждено бактериологическим методом посева мокроты на микобактерии туберкулеза (табл. 1). В группе сравнения прекращение бактериовыделения наблюдалось у 53,3% ($\chi^2=3,59$; $p=0,04$), зарегистрированное методом посева мокроты только у 33,0% ($\chi^2=4,67$; $p=0,03$), а закрытие полостей распада только у 40,0% больных ($\chi^2=4,34$; $p=0,03$).

Таблица 1. Эффективность лечения туберкулеза в группе исследования

Признак	Группа исследования				χ^2 / p
	Контрольная группа		Группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Бактериовыделение сохраняется	14	23,3	28	46,6	3,59
Бактериовыделение прекратилось:	46	76,6	32	53,3	0,04
методом микроскопии мокроты	6	10,0	14	23,3	4,67
методом посева мокроты	40	66,6	18	30,0	0,03
Распад легочной ткани сохраняется	20	30,0	36	60,0	4,34
Распад легочной ткани закрылся	40	66,6	24	40,0	0,03

Наибольший процент прекращения бактериовыделения у больных туберкулезом органов дыхания в контрольной группе был зарегистрирован через 3 мес. от начала лечения в стационаре ($\chi^2=7,7$; $p=0,006$). Закрытие полостей распада наблюдалось в сроке от 3 до 5 мес. нахождения в стационаре. В группе сравнения прекращение бактериовыделения у большинства пациентов, было достигнуто только после спустя 4 мес. интенсивного лечения, а закрытие полостей распада только через 5 мес. лечения в стационаре (табл. 2).

Таблица 2. Сроки эффективности лечения туберкулеза в группе исследования

Признак	Группа исследования				χ^2 / p
	Контрольная группа		Группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
После лечения в стационаре бактериовыделение прекратилось:					
через 2 мес.	8	13,3	4	6,6	0,1 / 0,6
через 3 мес.	30	50,0	8	13,3	7,7 / 0,006
через 4 мес. и более.	8	13,3	20	33,3	2,3 / 0,1
После лечения в стационаре распад легочной ткани закрылся:					
через 3 мес.	10	16,7	2	3,3	1,6 / 0,1
через 4 мес.	18	30,0	4	6,6	4,0 / 0,04
через 5 мес.	12	20,0	18	30,0	0,3 / 0,5

Следовательно, сроки достижения эффекта в лечении отразились на сроках пребывания в стационаре. Так в контрольной группе у 33,3% больных лечение в стационаре завершилось в срок до 6 мес., в группе сравнения 20,0% лечились до 8 мес., 26,7% даже до 10 мес. в стационаре ($\chi^2=15,8$; $p=0,001$) (табл. 3). У лиц, находившихся на лечении в стационаре более 12 мес., эффекта от лечения не достигнуто в обеих группах.

Таблица 5. Сроки нахождения больных в стационаре

Признак	Группа исследования				χ^2 / p
	Контрольная группа		Группа сравнения		
	Абс.	%	Абс.	%	
Лечение в стационаре: от 2 до 4 мес.	6	10,0	0	0,0	15,8 / 0,001
от 4 до 6 мес.	20	33,3	4	6,6	
от 6 до 8 мес.	16	26,7	12	20,0	
от 8 до 10 мес.	6	10,0	16	26,7	
от 10 до 12 мес.	0	0	8	13,3	
более 12 мес.	12	20,0	20	33,3	

Госпитализация пациентов в связи с туберкулезом легких воспринимается ими как очередной тяжелый стресс (после объявления им диагноза), который сопровождается страхом перед социальными контактами, снижением активности и другими проявлениями дезадаптации. При длительном лечении происходит усугубление личностных черт и нарушений психологического статуса пациентов, обусловленное сомнениями в выздоровлении. Лечение туберкулеза легких на современном этапе требует комплексного решения проблемы за счет сочетания медикаментозной терапии и психокоррекционного воздействия. Имеются исследования по проведению комплексной терапии больных туберкулезом тенотена, что позволило купировать основные проявления тревоги у большинства больных в ранние сроки и позитивно отразилось на результатах противотуберкулезной терапии [2].

Коллективом авторов проводилось исследование по оценке предикторов и влиянию эмоциональной сферы пациента на закрытие полостей распада при туберкулезе. Было выявлено, что при наличии депрессивной утомляемости и суицидальных мыслей вероятность закрытия деструкции в легочной ткани снижается. Наиболее благоприятные сроки закрытия полостей распада – первые 4 нед. противотуберкулезной терапии [3]. Другим коллективом, проводилось изучение психологических и нейропсихологических особенностей больных туберкулезом легких, определяющих возникновение и степень выраженности у них психоэмоциональных нарушений. Данное исследование позволило ближе подойти к пониманию патогенетических механизмов туберкулеза легких. Авторы делают выводы, что применение комплекса психологической и нейропсихологической коррекции психоэмоционального состояния пациентов во фтизиатрической клинике обеспечило улучшение и стабилизацию их психического состояния, способствовало повышению эффективности лечебного процесса [15].

По данным исследований Н.А. Жук (2003) женщины более мотивированы к лечению, что отражается на физиологических иммунозащитных механизмах пациенток. Социальное положение заболевших туберкулезом оказывает существенное влияние на эффективность лечебно-оздоровительных мероприятий [5]. Поэтому в нашем исследовании асоциальное положение в обществе явилось критерием исключения. Если учесть мнение, Е.М. Богородской (2009), то в данном исследовании была устранена одна из причин – социальная, которая влияет на эффективность лечения туберкулеза [1]. Указанная причина снижает эффективность на 41%, и ежедневно, повышая мотивацию к лечению (беседы с психологом и лечащим врачом), возможно, это позволило добиться хороших результатов.

Существующий подход к организации психосоциальной помощи фтизиатрическим пациентам, с одной стороны, отражает практику взаимодействия клинической психологии и медицины в целом, с другой – свидетельствует об отсутствии системы психологической реабилитации во фтизиатрии. Последнее является существенным препятствием осуществления эффективной терапии туберкулеза легких. Н.В. Золотова и В.В. Стрельцов (2013) предлагают заболевание туберкулезом легких рассматривать как психотравмирующую ситуацию, обуславливающую специфические эмоциональные реакции, поведение, и способную изменять мировоззрение, отношение человека к действительности. «Потрясение» при сообщении диагноза во многом обусловлено и социальной стигматизацией заболевания – распространёнными стереотипными ассоциациями туберкулеза с социальным неблагополучием, асоциальным образом жизни. Возникающий страх за свое здоровье и здоровье близких в связи с возможностью их заражения также усиливает психологическую травматизацию [6]. Таким образом, полученные результаты совпадают с данными других исследователей, и подтверждают, что психологическая составляющая оказывает влияние на сроки и качество выздоровления пациентов с туберкулезом легких.

Заключение

Учитывая полученные результаты, можно сделать следующие выводы. В результате индивидуальных занятий по разработанной методике психогигиенического сопровождения процесса лечения среди впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания в сочетании с общепризнанными методами химиотерапии, чаще достигалось абациллирование и закрытие полостей распада, что повлияло на сокращение сроков нахождения в стационаре. Низкая комплаентность больных туберкулезом в группе сравнения не позволила добиться высоких результатов лечения.

Компетентное психологическое сопровождение медикаментозной терапии способствует снижению у больных интенсивности переживаний психического и соматического неблагополучия, улучшению способности к саморегуляции собственного состояния и межличностного взаимодействия в условиях стационара. Информационную и эмоциональную поддержку со стороны врача-фтизиатра, а также создание соответствующей атмосферы во фтизиатрическом лечебном учреждении необходимо рассматривать в качестве важнейших реабилитационных психологических факторов в процессе выздоровления и восстановления социально-психологического статуса личности пациентов.

Литература

1. Богородская Е.М. Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – Т.86, №2. – С. 3-10.
2. Брюханова Н.С., Антропова В.В. Медико-психологическое сопровождение противотуберкулезной терапии и его влияние на психический статус впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т.72, №6. – С. 81-84.
3. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Дударова Т.П. и др. Предикторы закрытия полостей распада в туберкулезный инфильтратах в динамике консервативного лечения инфильтративного туберкулеза легких // Клиническая медицина. – 2013. – Т.91, №1. – С. 54-61.
4. Гудинова Ж.В., Мордык А.В., Пузырева Л.В. и др. Исследование жилищных условий в очагах туберкулезной инфекции // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2012. – Т.19, №3. – С. 72-75.
5. Жук Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №4. – С. 34-39.
6. Золотова Н.В., Стрельцов В.В. Психологическая реабилитация больных туберкулезом легких в фазе интенсивного лечения // Консультативная психология и психотерапия. – 2013. – №1. – С. 10-19.
7. Киселева Ю.Ю., Васильева И.А., Казенный Б.Я. Актуальные вопросы лечения больных туберкулезом в современных условиях и факторы, влияющие на эффективность химиотерапии // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – №9. – С. 16-19.
8. Мельник В.М., Валецкий Ю.Н., Липко Л.С. Эволюция психоневротических расстройств у неэффективно леченных больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 2004. – №9. – С. 28-31.
9. Мордык А.В., Гудинова Ж.В., Пузырева Л.В. и др. Оценка возможностей питания больного туберкулезом на амбулаторном этапе лечения // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.102, №3. – С.105-108.
10. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Аксютин Л.П. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.22, №22. – С. 92-98.
11. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Подкопаева Т.Г. Социальный статус пациентов противотуберкулезного диспансера и его влияние на отношение к лечению // Социология медицины. – 2011. – №2. – С. 44-47.
12. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т.90, №12. – С. 40-49.
13. Паролина Л.Е., Баринбойм О.Н., Докторова Н.П. Приверженность к лечению впервые выявленных больных лекарственно-устойчивы туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С. 100-101.
14. Сельцовский П.П., Рыбка Л.Н., Кочеткова Е.Я. и др. Анализ особенностей эпидемической ситуации по туберкулезу и системы защиты населения от туберкулеза в г. Москве // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №6. – С. 10-16.

15. Стрельцов В.В., Сиресина Н.Н., Золотова Н.В. и др. Изменение психоэмоционального состояния больных туберкулезом легких на фоне психологического и нейропсихологического сопровождения противотуберкулезной терапии // Проблемы туберкулеза. – 2009. – Т.86, №4. – С. 31-36.

Информация об авторах

Пузырева Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Минздрава России. E-mail: puzirevalv@mail.ru (данный автор ведет переписку)

Брюханова Надежда Сергеевна – кандидат медицинских наук, врач психиатр-нарколог КУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер №4», г. Омск.

Мордык Анна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет», Минздрава России. E-mail: amordik@mail.ru

Гудинова Жанна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены с курсом гигиены детей и подростков ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрав России. E-mail: gigena@omsk-osma.ru

УДК616.1-001.45-089-036.8-052-092.11/12 (045)

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЙ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ КОНЕЧНОСТЕЙ ГРАЖДАНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ВОЕННЫХ КОНФЛИКТОВ

© Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В.

Частное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский медицинский университет «РЕАВИЗ», Россия, 410012, Саратов, ул. Верхний рынок, корп. 10

Резюме: проведено изучение результатов лечения пациентов с огнестрельными ранениями сосудов в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах. Работа основана на анализе течения ближайшего послеоперационного периода 110 пациентов, находившихся на лечении в 9-й городской больницы г. Грозного (Чеченская республика) в период с 2000 по 2005 гг. по поводу огнестрельных ранений конечностей с повреждениями магистральных сосудов. Из общего количества пациентов ранения верхних конечностей были зарегистрированы в 67 (60,9%) случаях, нижних конечностей – 43 (39,0%) пациентов. Исследование сосудов включало реовазографию, доплерографию, ультразвуковое ангиосканирование и фотоплетизмографию. В результате проведенного исследования установлено, что наибольшее количество осложнений в ближайшем послеоперационном периоде отмечено у пациентов с перевязкой артерий. В тоже время в отдаленном послеоперационном периоде показано, что выполнение резекции участка сосуда к значительному снижению периферического кровоснабжения конечностей. При этом перевязка сосудов, наложение циркулярного шва на артерию и аутоинозного протеза не оказывает отрицательного влияния на течение отдаленного послеоперационного периода.

Ключевые слова: огнестрельные ранения сосудов, ближайший и отдаленный послеоперационный период

DIRECT AND REMOTE RESULTS OF TREATMENT OF GUNSHOT WOUNDS OF MAJOR VESSELS OF EXTREMITIES IN CIVILIANS IN LOCAL MILITARY CONFLICTS

Maslyakov V.V., Barsukov V.G., Uskov A.V.

Private educational institution of the higher education "Saratov medical university "REAVIZ", Russia, 410012, Saratov, Verhniy Rinok St., Case 10

Summary: results of treatment of gunshot wounds of vessels in the immediate and remote postoperative period are presented in the paper. The work is based on the analysis of the immediate postoperative period of 110 patients. They were treated in a city hospital of Grozny (Chechen Republic) in the period 2000 -2005. Patients had gunshot wounds of extremities with injuries of major vessels. Injuries of upper limbs accounted for 67 (60.9%) cases, lower extremities – 43 (39.0%) patients. The study of vessels included reovasography, Doppler, ultrasound scintiangiography and photoplethysmography. The vast majority of complications in the immediate postoperative period developed in patients with arterial ligation. At the same time in the remote postoperative period, resection portion of the vessel can lead to a significant reduction in the peripheral circulation of the extremities. However, legation of vessels, as well as imposition of a circular weld on artery and autovenous prosthesis do not have any bad influence on the course of the remote postoperative period.

Key words: gunshot wounds of vessels, immediate and remote postoperative period

Введение

Частота ранений кровеносных сосудов в структуре санитарных потерь постоянно возрастает, что связано с совершенствованием боевого оружия, и в локальных вооруженных конфликтах конца XX в. составляет от 3% до 6% [1, 2]. Историко-медицинский анализ развития отечественной военной хирургии сосудов позволил определить тенденции в совершенствовании методов лечения и организации помощи раненым с повреждением магистральных сосудов, которые заключаются: в оказании ранней специализированной помощи за счет максимального приближения этапа

специализированной помощи к театру боевых действий и минимизации сроков доставки пострадавших с повреждением магистральных сосудов на этот этап; в расширении объема оперативных вмешательств для максимально возможного восстановления поврежденных сосудов, нервов, костей с использованием методов временной и окончательной остановки кровотечения, разработанных и апробированных хирургами в предшествующих войнах и вооруженных конфликтах и применением современных медицинских технологий мирного времени в лечении боевой травмы сосудов [4, 5]. При этом одним из возможных вариантов временной остановки кровотечения на хирургическом этапе лечения является перевод открытой геморрагии в пульсирующую гематому путем сшивания над поврежденным сосудов кожи и наложения давящей повязки [7, 8]. Вместе с тем, вопросы, касающиеся изучения ближайших и отдаленных результатов лечения огнестрельных сосудов у гражданского населения в условиях локального военного конфликта, остаются малоизученными.

Цель исследования – изучить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения огнестрельных ранений магистральных сосудов конечностей, полученных в условиях локального военного конфликта.

Методика

Работа основана на анализе течения ближайшего послеоперационного периода 110 пациентов, находившихся на лечении в 9-й городской больницы г. Грозного (Чеченская республика) в период с 2000 по 2005 гг. по поводу огнестрельных ранений конечностей с повреждениями магистральных сосудов. Из общего количества пациентов ранения верхних конечностей были зарегистрированы в 67 (60,9%) случаях, нижних конечностей – 43 (39%) пациентов. Критериями включения в исследование служило наличие изолированного огнестрельного ранения периферических артерий конечностей. Критериями исключения – наличие взрывных поражений и ранений костей при ранениях сосудов.

Большинство пациентов был мужчинами, возраст которых составил 30 ± 11 лет. Из общего количества пострадавших пулевые ранения были зарегистрированы в 72 наблюдениях, осколочные у 38 пациентов. В ближайшем послеоперационном периоде применяли иммобилизацию конечностей и антикоагулянтную и антибактериальную терапию. Отдаленные результаты изучены у пациентов в срок после выполненной операции, у которых составил не менее 10 лет.

Исследование сосудов включало реовазографию, доплерографию, ультразвуковое ангиосканирование и фотоплетизмографию. Эффективность оперативного лечения оценивали по динамике реографического индекса (РИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), фотоплетизмографического индекса (ФИ). Регистрация реовазограмм проводилась с симметричных участков нижних конечностей с последующим визуальным и количественным анализом результатов при помощи реографа 4-ГР-02. Определение ЛПИ проводили с помощью ультразвукового сканера Vasoskan (Швеция) с использованием карандашного датчика частотой 8 МГц. Исследование проводилось в положении больного лежа. Вначале проводили измерение давление в нижних конечностях с помощью наложения манжетки на уровне лодыжек. Датчики устанавливали на заднюю большеберцовую или глубокую тыльную артерию стопы. После получения корректного доплеровского спектра манжетка заполнялась до давления, при котором прекращался кровоток в дистальном отделе конечности. Затем выпускали воздух до появления спектрального сигнала, при котором фиксировали величину систолического артериального давления. По такой же методике проводили измерение плечевого давления. ЛПИ рассчитывали путем деления максимального лодыжечного давления на максимальное плечевое. Капиллярный кровоток исследовали при помощи фотоплетизмографии на аппарате ULTRA-PVD (США). Изучение отдаленных результатов проводилось с помощью шкалы изменений в клиническом статусе по Rutherford et al., рекомендованной в качестве стандарта консенсусом российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Казань, 2001 г.). При изучении данного показателя мы исходи из состояния пациента до оперативного лечения, а также по качеству жизни – с использованием опросника MOS SF-36.

Полученные данные в процессе исследования были статистически обработаны с вычислением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (Wilcoxon test) критериев достоверности различий значений признаков в сравниваемых совокупностях с использованием компьютерной программы «Statistica 7,0».

Результаты исследования

При ретроспективном анализе поступивших пациентов установлено, что время от момента получения ранения до доставки пострадавшего составило от 10 до 30 мин., в среднем 15 ± 3 мин. При этом в 93 (84,5%) наблюдениях была оказана первая медицинская помощь: наложение жгута – 87 (79%) случаях, наложение давящей повязки – 6 (5,4%) наблюдений. Следует отметить, что в правильно наложен жгут был лишь в 34 случаях. В остальных 17 случаях первая помощь не оказывалась. Пострадавшие были доставлены попутным транспортом, в большинстве наблюдений родственниками раненных. В случаях ранений периферических сосудов конечностей выполнялись следующие виды операций: перевязка артерии – 38 (34,5%), циркулярный шов на артерию – 24 (21,8%), резекция участка сосуда – 23 (20,9%), наложение аутовенозного протеза на артерию – 25 (22,7%). При этом у оказывающих оперативное лечение врачей не было сертификата ангиохирурга, операции выполнялось в условиях активных боевых действий. К удовлетворительным результатам относили случаи, когда исходом операции являлось выздоровление без осложнения. К неудовлетворительным – развитие послеоперационных осложнений или летальный исход. Результаты оперативного лечения огнестрельных ранений артерий в зависимости от выполненной операции представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, основным видом операции, выполненной при огнестрельных ранениях артерий верхних конечностей, была перевязка артерии – 23 (20,9%), при этом осложнения после выполнения этой операции зарегистрированы в 5 (4,5%) наблюдениях. Необходимо отметить, что все зарегистрированные осложнения носили гнойно-септический характер. Циркулярный шов на артерию был применен в 12 (10,9%) наблюдениях, неудовлетворительными результатами были признаны 3 (2,7%) случаях, во всех наблюдениях отмечено развитие гнойно-септических осложнений. Наложение аутовенозного протеза на артерию выполнено также в 12 (10,9%) случаях, осложнения развились в 2 (1,8%) случаях, также гнойно-септические. Резекция участка сосуда выполнена в 8 (7,2%) наблюдений, осложнений после этой операции не было зарегистрировано. При огнестрельных ранениях нижних конечностей наиболее часто выполнялась резекция участка артерии – 15 (13,6%) случаев, осложнения в этой группе пациентов развились в 6 (5,4%) случаях. Из осложнений отмечено 2 случая критической ишемии, приведшей к ампутации конечности, в остальных случаях – гнойно-септические осложнения. Перевязка артерии выполнена в 15 (13,6%), осложнения в этой группе отмечены в 6 (5,4%), при этом в одном наблюдении развилась критическая ишемия, приведшая к ампутации конечности, в остальных – гнойно-септические. Наложение аутовенозного протеза на артерию выполнено 13 (11,8%) раненым, осложнения в данной группе развились в 4 (3,6%), при этом в двух наблюдениях развилась критическая ишемия, приведшая к ампутации конечности, в остальных – гнойно-септические осложнения. Циркулярный шов на артерию наложен 9 (8,1%) пациентам, осложнения отмечены в 3 (2,7%), во всех случаях гнойно-септического характера.

Таблица 1. Ближайшие результаты лечения огнестрельных ранений сосудов конечностей

Название операции	Результаты			
	Верхняя конечность			
	удовлетворительные		неудовлетворительные	
	абс. число	%	абс. число	%
Перевязка артерии	18	16,3	5	4,5
Циркулярный шов на артерию	12	10,9	3	2,7
Резекция участка сосуда	8	7,2	-	-
Наложение аутовенозного протеза на артерию	10	0,9	2	1,8
Нижняя конечность				
Перевязка артерии	9	8,1	6	5,4
Циркулярный шов на артерию	6	5,4	3	2,7
Резекция участка сосуда	12	10,9	3	2,7
Наложение аутовенозного протеза на артерию	9	8,1	4	3,6

В ближайшем послеоперационном периоде умерло 23 (20,9%) пациента, основной причиной смерти явился геморрагический шок вследствие кровопотери – 17 (15,4%), острая сердечная недостаточность привела летальному исходу в 6 (5,4%) наблюдениях.

Отдаленные результаты у пациентов с огнестрельными ранениями периферических сосудов конечности проведено у 36 пациентов. Были выполнены следующие виды операций: перевязка артерии и вены предплечья – 8 (22,2%), циркулярный шов на артерию по Каррелю при ранении плечевой и бедренной артерий – 7 (19,4%), аутовенозный протез на плечевую и бедренные

артерии – 7 (19,4%), резекция участка сосуда предплечья – 14 (38,8%). Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев схожих по возрасту и полу. Пациенты с сопутствующими повреждениями костей в данную работу не включались. Полученные результаты по шкале Rutherford et al. (2001) у пациентов после различных операций на поврежденных сосудах в зависимости от выполненной операции представлены в табл. 2.

Таблица 2. Результаты исследования по шкале Rutherford et al. у пациентов после различных операций в отдаленном послеоперационном периоде

Вид операции	Баллы	Эффективность	Результаты	
			абс. число	%
Перевязка сосудов	+3	Значительное улучшение	-	-
	+2	Умеренное улучшение	-	-
	+1	Минимальное улучшение	1	12,5%
	0	Без изменений	7	87,5%
	-2	Умеренное ухудшение	-	-
	-3	Значительное ухудшение	-	-
Циркулярный шов на артерию	+3	Значительное улучшение	-	-
	+2	Умеренное улучшение	-	-
	+1	Минимальное улучшение	-	-
	0	Без изменений	7	100%
	-2	Умеренное ухудшение	-	-
	-3	Значительное ухудшение	-	-
Аутовенозный протез	+3	Значительное улучшение	-	-
	+2	Умеренное улучшение	-	-
	+1	Минимальное улучшение	-	-
	0	Без изменений	7	100%
	-2	Умеренное ухудшение	-	-
	-3	Значительное ухудшение	-	-
Резекция сегмента	+3	Значительное улучшение	-	-
	+2	Умеренное улучшение	-	-
	+1	Минимальное улучшение	-	-
	0	Без изменений	-	-
	-2	Умеренное ухудшение	-	-
	-3	Значительное ухудшение	14	100

Данные представленные в табл. 2 показывают, что в группе пациентов после перевязки сосудов в 12,5% отмечено минимальное улучшение, в 87,5% – изменений не было, в группах обследованных после наложения циркулярного шва, наложения аутовенозного протеза в 100% наблюдений изменений не выявлено, в тоже время у больных после резекции сегмента сосуда в 100% наблюдений отмечено значительное ухудшение в своем состоянии.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу огнестрельных ранений сосудов по шкале Rutherford et al. оказались в группе пациентов после резекции участка сосуда, где все больные отметили значительное ухудшение.

Одним из показателей эффективности оперативного лечения у пациентов после огнестрельных ранений сосудов считается определение показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции. Данные показатели определяли по динамике реографического индекса (РИ), лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), фотоплетизмографического индекса (ФИ). Результаты исследования показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции у пациентов после различных операций на поврежденных сосудах представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что все исследуемые показатели в группах после выполнения перевязки сосудов, наложения циркулярного шва на артерию и применения аутовенозного протеза существенно не отличались от данных полученных в группе сравнения. В тоже время в группе пациентов после выполнения резекции участка сосуда отмечено значительное, статистически достоверное снижение всех показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции. Из этого можно сделать заключение, что выполнение резекции участка сосуда по поводу

огнестрельного ранения сосудов в отдаленном послеоперационном периоде приводит к значительному снижению показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции.

Таблица 3. Результаты исследования показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции у пациентов после различных операций на поврежденных сосудах в отдаленном послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Вид операции	Анализируемые показатели	Результаты в группах		P
		основной	сравнения	
Перевязка сосудов	РИ	0,98±0,2	1,0±0,2	>0,05
	ЛПИ	0,9±0,3	1,0±0,2	>0,05
	ФИ(%)	36,1±1,9	37,1±1,2	>0,05
Циркулярный шов на артерию	РИ	0,99±0,4	1,0±0,2	>0,05
	ЛПИ	1,0±0,2	1,0±0,2	>0,05
	ФИ(%)	36,4±1,9	37,1±1,2	>0,05
Аутовенозный протез	РИ	0,98±0,2	1,0±0,2	>0,05
	ЛПИ	0,9±0,3	1,0±0,2	>0,05
	ФИ(%)	36,1±1,9	37,1±1,2	>0,05
Резекция сегмента	РИ	0,87±0,2	1,0±0,2	<0,05
	ЛПИ	0,85±0,3	1,0±0,2	<0,05
	ФИ(%)	33,1±1,9	37,1±1,2	<0,05

Таким образом, перевязка сосудов, наложение циркулярного шва на артерию и аутовенозного протеза не оказывает отрицательного влияния на течение отдаленного послеоперационного периода и показатели периферической гемодинамики и микроциркуляции. Применение резекции сегмента сосуда приводит к снижению показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции гемодинамики: реографического индекса до 0,87; лодыжечно-плечевого индекса до 0,85 и фотоплетизмографического индекса до 33,1.

Обсуждение результатов исследования

В соответствии с данными литературы частота ранений кровеносных сосудов в структуре санитарных потерь постоянно возрастает, что связано с совершенствованием боевого оружия, и в локальных вооруженных конфликтах конца XX в. составляет от 3% до 6% [3]. В результате проведенных исследований установлено, что в ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях сосудов умерло 23 (20,9%) пациента, основной причиной смерти явился геморрагический шок вследствие кровопотери – 17 (15,4%), острая сердечная недостаточность привела к летальному исходу в 6 (5,4%) наблюдениях, по данным литературы [6], летальность при таких ранениях составляет 60%, при этом в 45,2% из всех магистральных сосудов нижних конечностей и в 28,6% при ранениях верхних конечностей. Уменьшение летальных исходов, по нашему мнению, может быть связано с несколькими причинами: во-первых, время доставки пострадавших в лечебное учреждение составило не более 30 мин. Во-вторых, наиболее частой операцией выполненной при этих повреждениях была перевязка артерии, что в технически не требует специализированной подготовки хирурга, быстро выполняется и приводит к минимальному развитию осложнений в ближайшем послеоперационном периоде – 4,5%.

Следует отметить, что все осложнения носили гнойно-септический характер и не привели к развитию критической ишемии, развитие гнойно-септических осложнений может быть связано как с характером ранения, и, как следствие, инфицирование раны, и как проявление травматической болезни. В тоже время, выполнение резекции участка артерии нижней конечности, перевязка артерии и наложение аутовенозного протеза на артерию привело к развитию критической ишемии, и, как следствие, ампутации конечности. Развитие критической ишемии в данных случаях может быть связано как с отсутствием коллатералей, так и с техническими ошибками, что следует из того, что все операции при таких ранениях выполнялись не подготовленными ангиохирургами, а хирургами общей практики, к тому же все операции выполнялись в условиях реальных боевых действий, что не могло не повлиять на качество самой операции, так и течение ближайшего

послеоперационного периода. При изучении течения отдаленного послеоперационного периода установлено, что худшие оказались в группе пациентов после резекции участка сосуда, где все больные отметили значительное ухудшение, при этом выполнение этой операции привело к снижению показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции гемодинамики. Такие результаты могут быть обусловлены отсутствием развитием коллатералей. Однако это утверждение требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что основным видом операции, выполненной при огнестрельных ранениях артерий верхних конечностей, была перевязка артерии – 20,9%. При этом данный вид оперативного лечения привел к наибольшему количеству осложнений – 34,3%. Необходимо отметить, что в большинстве случаев осложнения носили гнойно-септический характер. В тоже время при изучении отдаленных результатов установлено, что при изучении результатов по шкале Rutherford et al. худшие оказались в группе пациентов после резекции участка сосуда, где все больные отметили значительное ухудшение, при этом выполнение этой операции привело к снижению показателей периферической гемодинамики и микроциркуляции гемодинамики. Результаты исследования необходимо учитывать при ведении пациентов с огнестрельными ранениям сосудов в отдаленном послеоперационном периоде.

Литература

1. Варава Б.Н., Григорян Р.М. Диагностика и лечение ранений сосудов и их последствия. В сб.: Повторные реконструктивные операции. 6-я Международная конференция. – М., 1997. – С. 122.
2. Гуманенко Е.К., Самохвалов И.М., Трусов А.А., Северин В.В., Головкин К.П. Хирургическая помощь раненым в контртеррористических операциях на Северном Кавказе в отдаленных медицинских батальонах дивизий (Сообщение третье) // Военно-медицинский журнал. – 2005. – №9. – С. 7-13.
3. Масляков В.В., Дадаев А.Я., Хасиханов С.С., Громов М.С. Отдаленные результаты лечения и качество жизни больных с огнестрельными ранениями сосудов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №4. – URL: <http://www.science-education.ru/113-11738>
4. Незнамов М.Н., Громов М.С., Лузин В.В., Староконов П.М. Ишемия ткани при различных вариантах наложения жгута // Медицинский альманах. – 2009. – №3. – С. 36-37.
5. Погодин Ю.И., Гуров А.Н. Значение опыта организации медицинского обеспечения в годы войны для развития современной военно-медицинской инфраструктуры // Военно-медицинский журнал. – 1995. – №5. – С. 10-12.
6. Самохвалов И.М., Рева В.А., Пронченко А.А., Селезнев А.Б. Догоспитальная помощь при ранениях магистральных сосудов конечностей // Военно-медицинский журнал. – 2011. – №9. – С. 4-11.
7. Штейнле А.В. Ангиография при повреждениях магистральных сосудов конечностей (исторический обзор) // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 99-111.
8. Штейнле А.В., Дудузинский К.Ю., Ефтеев Л.А. Временное протезирование при ранениях магистральных сосудов конечностей (аналитический обзор) // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №4-2. – С. 120-129.

Информация об авторах

Масляков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и связям с общественностью, заведующий кафедрой клинической медицины Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» г. Саратов. E-mail: maslyakov@inbox.ru

Барсуков Виталий Геннадьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» г. Саратов. E-mail: maslyakov@inbox.ru

Усков Алексей Владиславович – ассистент кафедры хирургических болезней Филиала частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» г. Саратов. E-mail: maslyakov@inbox.ru

УДК 616.127-05.8:616-018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ИНТАКТНЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

© Корнева Ю.С.^{1,2}, Доросевич А.Е.^{1,2}, Копьёва В.М.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

Резюме: Целью исследования явилось изучение динамики изменения состава клеточных популяций и площади капиллярного русла (ПКР) в интактных зонах сердца при организации инфаркта миокарда (ИМ). Исследовали фрагменты миокарда из зоны некроза, правого желудочка (ПЖ) и центра межжелудочковой перегородки (МП) от 105 больных, умерших на различных этапах организации острого и повторного ИМ. Проводили подсчет клеточных популяций гематогенного происхождения в 10 полях зрения, а также подсчет ПКР после проведения иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами CD34 в программе «Videotest 4.0. Морфология». Статистический анализ показал, что интактные зоны сердца также подвержены постинфарктному ремоделированию. Выявили различия в изменении изучаемых параметров в процессе организации острого и повторного ИМ. Основные изменения клеточного состава были связаны с нейтрофильными гранулоцитами, лимфоцитами и клетками фибробластического ряда, а асинхронное изменение ПКР отражает компенсаторные процессы при снижении насосной функции левого желудочка.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование, капиллярное русло, клеточные популяции

MORPHOLOGICAL BASIS OF REMOTE HEART ZONES REMODELING IN MYOCARDIAL INFARCTION HEALING

Korneva Yu.S.^{1,2}, Dorosevich A.E.^{1,2}, Kopyeva V.M.¹

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

²Smolensk Regional Institute of Pathology, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

Summary: the aim of the study is to investigate dynamic of cellular quantitative changes and capillary bed square (CBS) in remote zones of the heart in myocardial infarction (MI) healing. Samples of myocardium from the necrotic zone and remote zones (right ventricle and intraventricular septa) were taken from 105 patients, who died in different periods of acute and recurrent MI. Hematogenous cellular populations were counted in 10 field of view, CBS was measured after immunohistochemical investigation with CD34 using a computer program “Videotest 4.0. Morphology”. Remote zones of the heart can also have postinfarction remodeling. Differences in acute and recurrent MI were revealed. Major changes in cells infiltrate were related to neutrophils, lymphocytes and fibroblastic cells. Asynchronous changes of CBS reflect compensatory processes in decreasing left ventricle pumping force.

Key words: myocardial infarction, postinfarction remodeling, capillary bed, cellular populations

Введение

Согласно современным представлениям, постинфарктное ремоделирование (ПИР) – это структурные, функциональные и геометрические изменения, затрагивающие как инфарктированный, так и интактный миокард [4, 11]. ПИР связано с прогрессированием сердечной недостаточности, повышением риска развития аритмий, что ведет к снижению выживаемости и ухудшению прогноза для пациента [8]. Оно зависит не только от размера зоны некроза, но и адекватности процессов воспаления, которые являются триггером ПИР [11]. С морфологической точки зрения ПИР включает гипертрофию кардиомиоцитов (КМЦ), развитие фиброза, перестройку сосудистого русла, а также апоптоз КМЦ и клеток стромы. Данные изменения достаточно изучены и очевидны непосредственно в зоне инфаркта и определяются сменой фаз воспаления, пролиферации и созревания [10], в то время как выявление структурных изменений в отдаленных (интактных) участках сердца пациента с инфарктом миокарда (ИМ) требует

применения более тонких методов. В то же время функциональные методы исследования, методы визуализации, а также математическое моделирование показывают изменение различных характеристик интактных зон с изменением их структурно-функциональных возможностей [14, 15].

Цель исследования – изучить динамику изменения количества клеточных популяций, участвующих в процессе воспаления, динамику изменения площади капиллярного русла (ПКР) при организации острого и повторного ИМ.

Методика

Для полноты оценки динамики ПИР в исследование были включены случаи острого и повторного ИМ, а также постинфарктного кардиосклероза в качестве терминальной фазы организации зоны инфаркта с формированием зрелого малоклеточного рубца – постинфарктного кардиосклероза (ПИКС). Материалом исследования стали фрагменты миокарда 105 больных. Во всех случаях ИМ был трансмуральным, патологический очаг был ограничен одной из стенок левого желудочка.

На основании макро- и микроскопической картины случаи острого и повторного ИМ были разделены на подгруппы: 1) острый и повторный ИМ давностью 1-2 дня – ОИМ1 и ПИМ1 соответственно; 2) острый и повторный ИМ давностью 3–5 дней – ОИМ2 и ПИМ2 соответственно; 3) острый и повторный ИМ давностью более 7 дней – ОИМ3 и ПИМ3 соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Распределение случаев в исследуемых группах

Группа	ОИМ1	ПИМ1	ОИМ2	ПИМ2	ОИМ3	ПИМ3	ПИКС
Количество случаев	17	16	11	9	11	11	30

Примечание: ОИМ1 – острый инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ОИМ2 – острый инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ОИМ3 – острый инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИМ1 – повторный инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ПИМ2 – повторный инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ПИМ3 – повторный инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

На аутопсии забирали фрагменты миокарда объемом 1см³ из центра зоны повреждения (некроз или рубец); пограничной зоны; а также отдаленных интактных зон – центра межжелудочковой перегородки (МП) и центра правого желудочка (ПЖ) на уровне изъятых участка из центра некроза. После обзорной микроскопии с использованием окраски гематоксилином и эозином, во время которой определялась давность инфаркта, в срезах всех исследуемых зон в 10 полях зрения вокруг капилляра, помещенного в центр поля зрения, проводился подсчет абсолютных значений следующих клеточных популяций: лимфоцитов (ЛФ), макрофагов, фиброцитов (ФЦ), фибробластов (ФБ), плазматических клеток и нейтрофильных гранулоцитов (НГ) (окуляр 40, объектив 10, насадка 1,5). Капилляры, располагаемые в центре поля зрения продольно, выбирали случайным образом, главным условием было отсутствие перекрытия полей зрения [1].

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах с использованием моноклональных антител CD34 class II, (clone QVEnd-10), являющихся маркерами эндотелиоцитов и используемых в дальнейшем для автоматического подсчета ПКР. Подсчет ПКР проводили при помощи компьютерной программы «Видеотест 4.0. Морфология», в которой были созданы методики для дифференцировки тканевых структур на основании их оптических параметров (яркостные и цветовые составляющие, оптические плотности), позволяющие произвести подсчет ПКР после предварительного ручного выделения «масок» объектов. При получении изображения от микроскопа и видеокамеры использовали увеличение микроскопа $\times 400$. Поля зрения выбирали таким образом, чтобы они не перекрывались. Для подсчета выбирались поля зрения с поперечным срезом КМЦ, попадание в поле зрения сосудов крупного калибра исключалось. Подсчет и микрофото съемка проводились на микроскопе «Axiostar plus» (Carl Zeiss, Германия), совмещённом с видеокамерой «Progress C10 Plus» (Jenoptik Jena, Германия).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0. Гипотеза о нормальности распределения выборок проверялась при помощи критерия χ^2 и была отклонена на уровне значимости $p < 0,05$, что потребовало использования непараметрических методов для проведения статистического анализа. Для выявления стохастических различий между

исследуемыми показателями в сравниваемых группах использовался критерий Манн-Уитни (критерий U) с аппроксимацией нормальным распределением (критерий Z).

Результаты исследования и их обсуждение

В эксперименте на крысах J.I. Virag et al. (2006) показали повышение пролиферативной активности интерстициальных клеточных элементов в межжелудочковой перегородке и правом желудочке при ИМ левого желудочка, но не уточнили, какие именно это клеточные элементы [17]. Рассматривая ПИКС как посредник между острым и повторным ИМ, после статистической обработки в интактных отделах сердца были выявлены следующие статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2. Результаты статистического анализа динамики изменения клеточных популяций в интактных зонах сердца при постинфарктном ремоделировании

		Центр межелудочковой перегородки						Центр правого желудочка					
		ЛФ	МФ	ФБ	ФЦ	ПК	НГ	ЛФ	МФ	ФБ	ФЦ	ПК	НГ
ОИМ1- ОИМ2	Z	-2,6*	-0,1	-4,2*	-2,2*	-0,5	-0,3	-0,4	-0,3	-2,1*	-0,5	-1,3	1,0
	p	<0,01	0,92	<0,01	<0,05	0,58	0,78	0,66	0,73	<0,05	0,6	0,19	0,29
ОИМ2- ОИМ3	Z	0,4	-0,1	2,2*	0,8	0,6	0,1	1,3	-0,1	1,1	0,9	0,7	-0,9
	p	0,72	0,89	<0,05	0,4	0,55	0,94	0,19	0,91	0,27	0,35	0,47	0,4
ОИМ3- ПИКС	Z	2,7*	0,4	1,37	0,2	0,1	1,0	1,2	0,2	1,6	-1,7	0,89	3,3*
	p	<0,05	0,68	0,17	0,81	0,92	0,3	0,21	0,84	0,1	0,08	0,37	<0,01
ПИКС- ПИМ1	Z	-4,3*	0,45	-2,5*	0,9	1,5	-2,8*	-2,3*	0,5	-4,6*	-1,2	-0,3	-0,05
	p	<0,01	0,65	<0,01	0,34	0,14	<0,01	<0,05	0,6	<0,01	0,23	0,75	0,95
ПИМ1- ПИМ2	Z	0,5	-0,7	1,19	0,7	0,04	-0,2	0,9	-0,3	0,2	-0,18	-0,3	0,01
	p	0,58	0,51	0,23	0,5	0,96	0,85	0,35	0,79	0,83	0,23	0,74	0,98
ПИМ2- ПИМ3	Z	0,9	0,03	-0,8	-0,9	0,1	0,2	0,5	-0,1	-0,5	-0,8	0,7	0,3
	p	0,38	0,97	0,41	0,37	0,9	0,82	0,62	0,93	0,65	0,44	0,51	0,71
ПИМ3- ПИКС	Z	0,3	0,3	3,4*	1,4	0,4	0,03	0,01	0,04	3,1*	1,5	0,2	1,2
	p	0,73	0,78	<0,01	0,17	0,7	0,97	0,99	0,96	<0,05	0,14	0,84	0,25

Примечание: * – статистически значимые различия. ОИМ1 – острый инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ОИМ2 – острый инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ОИМ3 – острый инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИМ1 – повторный инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ПИМ2 – повторный инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ПИМ3 – повторный инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЛФ – лимфоциты; МФ- макрофаги; ФБ- фибробласты; ФЦ – фиброциты; ПК- плазматические клетки; НГ – нейтрофильные гранулоциты

В межжелудочковой перегородке при возникновении острого ИМ в свободной стенке левого желудочка наблюдалось повышение количества ЛФ, вероятно, связанное с процессами аутоиммунизации. Количество ЛФ снижается затем только при формировании рубца. При некрозе миокарда высвобождаются изолированные в норме актин и миозин, возникает пролиферация антиген-представляющих Т-ЛФ [20]. Причем уровень антимиозиновых антител выше у пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией, сахарным диабетом и перенесших ИМ повторно [2]. Активированные Т-ЛФ не только выступают в качестве посредников при воспалении, но также вызывают апоптоз КМЦ с помощью цитокинов, усиливая повреждение миокарда [9], тем самым способствуя ПИР и прогрессированию сердечной недостаточности [1].

На ранних стадиях возникновения острого и повторного ИМ отмечали повышение количества ФБ и ФЦ, возможно являющееся следствием активации фиброгенеза в условиях тотальной гипоксии миокарда, возникающей при резком падении насосной функции левого желудочка в первые дни с момента формирования некроза, данный факт подтверждается более ранним повышением количества ФБ при возникновении повторного ИМ на фоне уже имеющихся проявлений хронической гипоксии в условиях сердечной недостаточности. При возникновении повторного ИМ также отмечается увеличения количества ЛФ и дополнительно нарастает количество ФБ, не снижающееся вплоть до рубцевания. ФБ являются главными регуляторами прогрессии ишемической болезни сердца и, как известно, имеют обратную связь с Т-ЛФ. Их основные

функции, благодаря секреции цитокинов, факторов роста, хемокинов, постоянной продукции экстрацеллюлярного матрикса и металлопротеиназ, связаны с фиброгенезом [12], а также участием в ангиогенезе. Сразу после ИМ процесс организации начинается с активации резидентных ФБ сердца. Эти ФБ дают начало миофибробластам, играющим важную роль в уменьшении рубца в размерах за счет его сокращения [19]. Образование коллагена миофибробластами регулируется ангиотензином-2 и трансформирующим фактором роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Поскольку эти субстанции являются водорастворимыми, они свободно проходят через интерстиций миокарда и повышают синтез коллагена в отдаленных от очага ИМ зонах сердца [16].

В правом желудочке, как наиболее отдаленной зоне, было выявлено наименьшее количество статистически значимых различий. Количество ФБ, повышающееся при переходе от ОИМ1 к ОИМ2, не претерпевает статистически значимых изменений в процессе «созревания» рубца, но продолжает увеличиваться одновременно с увеличением количества ЛФ без дальнейшего снижения при возникновении повторного ИМ, что отражает вовлечение правого желудочка в ПИР.

Роль НГ в ПИР в настоящее время дискуссионна. Исследователи говорят как о положительном, так и отрицательном влиянии данных клеток на миокард при ИМ [3, 13, 18]. В определенные временные периоды отмечается изменение количества данных клеточных популяций, ответственных за острое воспаление, даже в интактных зонах, что не находит однозначного объяснения.

Описание динамики изменения площади микроциркуляторного русла при ПИР в литературе в основном ограничено зоной повреждения и пограничной зоной. Парное сравнение показателей ПКР в исследуемых зонах выявило следующие статистически значимые различия (табл. 3), отражающие асинхронный характер изменений.

Таблица 3. Динамика изменения ПКР при постинфарктном ремоделировании интактных отделов сердца

	Центр межжелудочковой перегородки		Центр правого желудочка	
	Z	p	Z	p
ОИМ1-ОИМ2	Z=5,97 *	<0,01	Z=8,0*	<0,01
ОИМ2-ОИМ3	Z=1,76	0,78	Z=-2,1 *	<0,05
ОИМ3-ПИКС	Z= -3,2*	<0,01	Z=4,5*	<0,01
ПИКС- ПИМ1	Z=1,0	p=0,3	Z=5,98*	<0,01
ПИМ1-ПИМ2	Z=-0,85	0,39	Z=-0,96	0,33
ПИМ2-ПИМ3	Z=0,56	0,57	Z=-2,09*	<0,05
ПИМ3-ПИКС	Z=2,2*	<0,05	Z=5,9*	<0,01

Примечание: * – статистически значимые различия. ОИМ1 – острый инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ОИМ2 – острый инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ОИМ3 – острый инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИМ1 – повторный инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ПИМ2 – повторный инфаркт миокарда давностью 3-5 дней, ПИМ3 – повторный инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПКР – площадь капиллярного русла

При возникновении острого ишемического повреждения ПКР в МП снижается к 3-5 дню, оставаясь неизменной до формирования зрелого рубца. В стадию ПИКС данный показатель повышается, снижаясь в дальнейшем при рубцевании повторного ИМ. В ПЖ изменения ПКР при организации острого и повторного ИМ были аналогичны: снижение ПКР при возникновении ИМ, однако, в отличие от зоны МП, в фазу формирования грануляционной ткани и при остром, и при повторном ИМ наблюдалось повышение ПКР, что является компенсаторным процессом – снижение работы левого желудочка приводит к усилению работы правого [5]. Затем при завершении организации как острого, так и повторного ИМ происходило снижение данного показателя. Возможно, снижение расчетных показателей ПКР в группе ПИКС отражает выраженную дилатацию полостей сердца с уменьшением поперечного сечения сосудов за счет их растяжения [7]. Схематичное отражение процессов ПИР, описанный в статье, представлено на рис. 1 и 2.

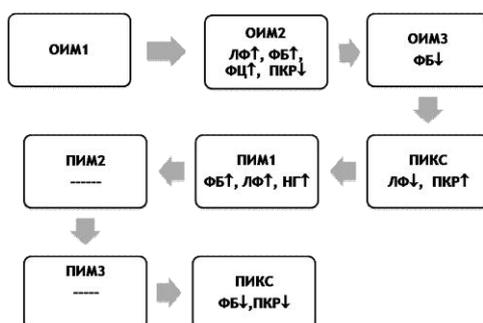


Рис. 1. Динамика изменения количества клеточных популяций и ПКР межжелудочковой перегородке (интактный миокард) при организации острого и повторного инфаркта миокарда левого желудочка.

Примечания к рисункам: ОИМ1 – острый инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ОИМ2 – острый инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ОИМ3 – острый инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИМ1 – повторный инфаркт миокарда давностью 1-2 дня; ПИМ2 – повторный инфаркт миокарда давностью 3-5 дней; ПИМ3 – повторный инфаркт миокарда давностью более 7 дней; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЛФ – лимфоциты; МФ- макрофаги; ФБ- фибробласты; ФЦ – фиброциты; ПК- плазматические клетки; НГ – нейтрофильные гранулоциты; ПКР – площадь капиллярного русла

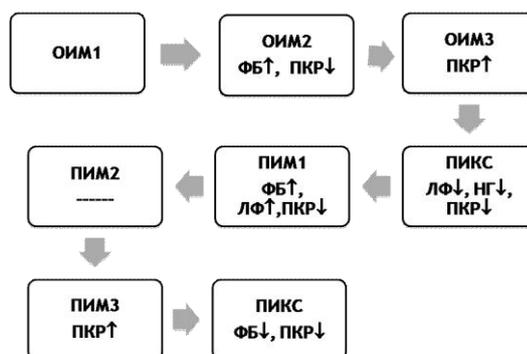


Рис. 2. Динамика изменения количества клеточных популяций и ПКР в правом желудочка при организации острого и повторного инфаркта миокарда левого желудочка

Выводы

1. Выявленные статистическими методами количественные различия для одноименных клеточных популяций при инфаркте миокарда различной давности в интактном миокарде отражают вовлечение в патологический процесс не только зоны некроза, но также отдаленных, интактных отделов сердца.
2. В процессе постинфарктного ремоделирования наблюдается значимое увеличение количества лимфоцитов, фибробластов фиброцитов, что является морфологическим субстратом для прогрессирования фиброза и снижения функциональных возможностей интактного миокарда.
3. Изменение площади капиллярного русла в интактных зонах сердца характеризуется асинхронностью, что также отражает становление компенсаторных механизмов в процессе ремоделирования.

Литература

1. Доросевич А.Е., Голубев О.А., Абросимов С.Ю., Бехтерева И.А. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 1998. –Т.44, №4. – С. 398-402.
2. Киселева А.Ф., Павлович С.И., Ищенко В.Е. и др. Некоторые иммунологические аспекты инфаркта миокарда // Врачебное дело. – 1987. – №7. – С. 8-11.
3. Михайличенко, В.Ю. Индукция репаративного морфогенеза и адаптационных резервов в ишемизированном миокарде при использовании стромальных стволовых клеток костного мозга

- различного фенотипа в эксперименте // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т.12, №2. – С. 217-224.
4. Рыбакова М.Г., Кузнецова И.А. Роль апоптоза в ишемическом повреждении миокарда // Архив патологии. – 2005. – Т.67. – С. 23-25.
 5. Сисакян А.С., Оганян В.А., Семерджян А.Б. и др. Влияние фактора ангиогенеза на морфофункциональное состояние миокарда у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №2. – С. 63-67.
 6. Cheng X., Liao Yu-H., Ge H. et al. Th1/Th2 Functional imbalance after acute myocardial infarction: coronary arterial inflammation or myocardial inflammation // Journal of Clinical Immunology. – 2005. – V.25, N3. – P. 246-253.
 7. Chilian W. M., Weihrauch D., Stepp D. et al. Does the coronary microcirculation play a role in heart failure? // Dialogues in Cardiovascular Medicine. –1998. – V.3, N3. – P. 147-158.
 8. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // Journal of American College of Cardiology. – 2000. – N35. – P. 569-582.
 9. Elahi A.W., Vijayakumar A.N., Lichstein E. et. al. Interplay of antibody and T cell responses in acute myocardial infarction // Journal of Laboratory and Clinical Medicine – 2001. –V.138, N2. – P.112-118.
 10. Frangogiannis N.G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair // Circulation Research. – 2012. – N110. – P. 159-173.
 11. Frangogiannis N.G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. Natural Reviews Cardiology – 2014. – V.11, N5. – P. 55-65.
 12. Keeley E.C., Mehrad B., Strieter R.M. The role of fibroblast in fibrotic disease of the lung and heart // Fibrogenesis and Tissue Repair. – 2011. – N4. – P.20-25.
 13. Kerner T., Ahlers O., Reschreiter H. et al. Adhesion molecules in different treatments of acute myocardial infarction // Critical Care. – 2001. –V.145, N5. – P. 145-150.
 14. Pilla J.J., Koomalsingh K.J., Mc Garvey J.R. et. al. Regional myocardial three-dimensional principal strains during postinfarction remodeling // Annals of Thoracic Surgery. – 2015. – V.9, N3. – P. 770-778.
 15. Springeling T., Uitterdijk A., Rossi A. et. al. Evolution of reperfusion post-infarction ventricular remodeling: new MRI insights // International Journal of Cardiology. – 2013. – V.20, N169. – P. 354-358.
 16. Sun Y., Kiani M.F., Postlethwaite A.E. et al. Infarct scar as living tissue // Basic Research in Cardiology. – 2002. – N.97. – P. 343-347.
 17. Virag J.I., Murry C.E. Myofibroblast and endothelial cell proliferation during murine myocardial infarct repair // American Journal of Pathology. – 2003. – V.163, N6. – P.2433-2440.
 18. Wern S.W., Lucchesi B.R. Leukocytes, oxygen radicals, and myocardial injury due to ischemia and reperfusion // Free Radical Biology & Medicine. –1988. –V.4. – P. 31-37.
 19. Yano T., Miura T., Ikeda Y. et al. Intracardiac fibroblasts, but not bone marrow derived cells, are the origin of myofibroblasts in myocardial infarct repair // Cardiovascular Pathology. – 2005. – N14. – P. 241-246.
 20. Zhang J., Liao Y., Cheng X. et al. Myosin specific T-lymphocytes mediated myocardial inflammation in adoptive transferred rats // Cellular & Molecular Immunology. – 2006. – V.3, N6. – P. 445-451.

Информация об авторах

Корнева Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии. E-mail: ksu1546@yandex.ru

Доросевич Александр Евдокимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии. E-mail: OGUZSOIP@yandex.ru

Копьёва Валентина Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anatom@smolgm.ru

УДК 616-091 (470.55)

АНАЛИЗ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕСУРСНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Сычугов Г.В.^{1,2}, Дивисенко А.С.³, Шиман И.Н.⁴

¹ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», Россия, 454000, г. Челябинск, ул. Татищева, 249

²ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Россия, 454000, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

³ООО «Медицинский центр «Семья»», Россия, 456580, г. Челябинск, Краснопольский пр., 9

⁴МБ ЛПУ «Городская больница №1» г. Еманжелинска, Россия, 456580, г. Еманжелинск, ул. Титова, 1

Резюме: изучали структурную организацию и ресурсное обеспечение патологоанатомической службы Челябинской области по данным годовых отчетов патологоанатомических учреждений и подразделений. Выявлены следующие проблемы: профессиональная разобщенность, недостаточное ресурсное обеспечение (слабая материально-техническая база, низкая укомплектованность кадров, недостаточное финансирование приобретения расходных материалов). Совершенствование штатной структуры и системы управления возможно лишь путем реструктуризации патологоанатомической службы с централизацией управления.

Ключевые слова: патологоанатомическая служба, штатная структура, реструктуризация

STRUCTURAL ORGANIZATION ANALYSIS AND FACILITIES OF CHELYABINSK REGION PATHOLOGY SERVICE

Sychugov G.V.^{1,2}, Divisenko A.S.³, Shiman I.N.⁴

¹Chelyabinsk Regional Pathology Bureau, Russia, 454000, Chelyabinsk, Tatischhev St., 249

²Southern Ural State Medical University, Russia, 454000, Chelyabinsk, Vorovsky St., 64

³Medical center "Semya", Russia, 456580, Chelyabinsk, Krasnopolsky Av., 9

⁴City Hospital N1 of Emanzhelinsk, Russia, 456580, Emanzhelinsk, Titov St., 1

Summary: structure, organization and facilities of Pathology Service of Chelyabinsk region according to annual reports of pathology institutions and divisions are described in the paper. Certain problems of the Service are disclosed: professional dissociation, poor facilities (poor material and financial resources). Improvement of the staff structure and general management are possible only through restructuring of the Pathology Service to provide centralization of management.

Key words: pathology service, staff structure, restructuring

Введение

В организации и проведении патологоанатомических исследований в медицинских организациях страны имеются серьезные недостатки, прежде всего касающиеся материально-технического, методического и кадрового обеспечения [3, 5, 6].

Существующее материально-техническое обеспечение и финансирование патологоанатомической службы недостаточно для эффективного выполнения основных функций [7, 8].

Вместе с тем, в условиях общего ресурсного дефицита здравоохранения, необходим поиск решений, позволяющих повысить эффективность службы при наименьших затратах. Обзор литературы показывает, что одним из возможных способов интенсификации является централизация управления и распоряжения ресурсами [4, 8]. Это позволит при дефиците кадров и средств более рационально использовать имеющееся оборудование и расходные материалы, будет способствовать стандартизации выполняемой работы и стимулировать медицинские организации к более качественному оказанию медицинской помощи населению [1, 2, 3, 4].

Цель исследования – изучить состояние, организационно-методическую деятельность патологоанатомической службы Челябинской области и научно обосновать меры, направленные на совершенствование штатной структуры и системы управления.

Методика

Работа носила характер аналитического одномоментного исследования с элементами ретроспективного клинико-патологоанатомического анализа. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро» (ГБУЗ ЧОПАБ) с 2008 г. по 2013 г. и ретроспективно были собраны данные с 2002 г. по 2007 г. В процессе исследования использовался социально-гигиенический метод (выкопировка данных из учетной и отчетной медицинской документации) и математико-статистический метод. Основным методическим приемом сбора материала была выкопировка данных из годовых отчетов патологоанатомических отделений и подразделений Челябинской области. Программа статистической обработки и анализа материала включала расчет средней арифметической (M), для определения степени разнообразия изучаемых признаков рассчитывалось среднее квадратичное отклонение (σ) и коэффициент вариации (Cv). Для ориентировочной оценки степени разнообразия признака использовались следующие градации коэффициента вариации. При величине коэффициента вариации (Cv) более 20% отмечалось сильное разнообразие признака, при значении от 20% до 10% отмечалось среднее разнообразие, а если значении было менее 10%, то разнообразие признака считалось слабым. Также проводился анализ динамического ряда путем расчета абсолютного прироста, показателей наглядности %, показателей роста (убыли), темпов прироста (убыли) %.

Результаты исследования и их обсуждение

При обзоре современной литературы отмечается, что в последние годы усилилась негативная тенденция недооценки роли патологоанатомической службы в системе здравоохранения и, в частности, при оказании медицинской помощи больным [5, 7, 8]. В организации и проведении патологоанатомических исследований в медицинских организациях имеются серьезные недостатки, прежде всего касающиеся материально-технического, методического и кадрового обеспечения [2, 3, 6, 8]. Существующее материально-техническое обеспечение и финансирование патологоанатомической службы недостаточно для эффективного выполнения основных функций [7, 8].

Материально-техническая база патологоанатомической службы РФ не соответствует современным задачам клинической медицины, не позволяет в нужном объеме и с должным качеством осуществлять диагностические патологоанатомические исследования и требует значительного совершенствования [1, 2, 7, 8]. Практически во всех субъектах РФ требуется проведение капитального ремонта помещений, в которых располагаются учреждения (подразделения) патологоанатомической службы, и строительство новых [1, 7]. Многие патологоанатомические учреждения и подразделения располагаются в непригодных помещениях, что затрудняет выполнение возросших объемов работ, внедрение новых технологий, размещение современного оборудования, соблюдение нормативов противозидемического режима и охраны труда сотрудников [2, 5, 6].

Актуальными в патологоанатомической службе страны остаются проблемы низкой укомплектованности кадрами, систематическая чрезмерная рабочая перегрузка, профессиональная изоляция патологоанатомов [6, 7, 8]. Процент укомплектованности по штатному расписанию врачей патологоанатомов в большинстве регионов РФ не превышает 40,0%, и это при существующем и сохраняющемся многие годы дефиците штатных нормативных должностей [7]. Кроме низкой укомплектованности кадрами следует отметить неблагоприятный возрастной состав врачебного и лаборантского персонала: более 50,0% патологоанатомов и лаборантов-гистологов являются лицами пенсионного и предпенсионного возраста [7, 8].

В результате проведенного исследования были получены данные. Патологоанатомическая служба Челябинской области представлена 28 структурными подразделениями: Государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», патологоанатомическим отделением клиники Южно-Уральского государственного медицинского университета, отделением клинической патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», патологоанатомическим отделением Государственного лечебно-профилактического учреждения «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», патологоанатомическим отделением Государственного учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер №2 г. Магнитогорска» и 23 патологоанатомическими отделениями в составе муниципальных медицинских организаций Челябинской области.

ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро» является организационно-методическим центром патологоанатомической службы Челябинской области. Челябинское областное патологоанатомическое бюро было создано в порядке эксперимента и утверждено приказом МЗ СССР №375 от 04.04.1983 г. «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране». Данное решение было реализовано приказом облздравотдела Челябинской области №359 от 25.08.1983 г. «О реорганизации централизованного патологоанатомического отделения Челябинской областной клинической больницы №1 в областное патологоанатомическое бюро» с 1 января 1984 г.

В ГБУЗ ЧОПАБ системно, комплексно, на современном уровне выполняются патологоанатомические исследования. В работе бюро используются унифицированные методы морфологических исследований и анализа качества диагностики и лечения. Наряду с обычными гистологическими методами выполняется достаточный набор гистохимических методов, а также широкая панель иммуноморфологических и иммунолюминесцентных окрасок, электронная микроскопия.

Челябинское областное патологоанатомическое бюро с момента своей организации является единственным в области учреждением, где проводится независимая патологоанатомическая экспертиза по аутопсийному материалу. Объем проводимых экспертиз по прижизненной и посмертной диагностике достигает более 2000 в год.

Кроме экспертной деятельности и обобщений материалов с оценкой качества диагностической и лечебной деятельности медицинских организаций области патологоанатомами ГБУЗ ЧОПАБ осуществляются регулярные выезды в ПАО области. Проводятся проверки организации работы, оказания консультативной и методической помощи, проведения показательных клинико-патологоанатомических конференций, устранения дефектов в работе гистологических лабораторий, разбора жалоб от населения, проверки качества заполнения медицинских свидетельств о смерти с обсуждением результатов и обучением на семинарах врачей.

Характеристика кадрового состава патологоанатомической службы Челябинской области

При анализе отчетных данных о штатном расписании учреждений и подразделений патологоанатомической службы региона и ее укомплектованности с 2002 по 2013 гг., получены данные представленные в табл. 1.

Таблица 1. Штатное расписание учреждений и подразделений ПАС Челябинской области и ее укомплектованность с 2002 по 2013 гг. (M±σ)

Штатные должности	2002-2004	2005-2007	2008-2010	2011-2013
Врачи патологоанатомы				
Должности требуемые *	206,1±3,7	222,3±9,5	232,0±5,8	263,8±28,7
Должности выделенные	194,3±2,5	196,4±10,4	202,9±4,9	213,2±7,3
Дефицит должностей (абс.)	11,7±1,3	25,9±6,0	29,0±1,8	50,5±26,1
Дефицит должностей %	5,6±0,5	11,6±2,7	12,5±0,6	18,6±7,5
Число физических лиц	85±2,6	86±0	77±2,2	78±3,1
% укомплектованности	43,7±1,8	43,8±2,3	38,3±1,9	36,7±0,2
Лаборанты-гистологи				
Должности требуемые *	309,6±5,1	333,4±14,2	346,8±34,7	395,5±43,2
Должности выделенные	267,2±8,1	272,1±13,0	282,7±8,2	290,1±7,9
Дефицит должностей (абс.)	42,4±2,9	61,2±11,3	64,1±26,6	105,3±37,9
Дефицит должностей %	13,6±1,2	18,3±3,1	18,0±5,7	26,1±6,3
Число физических лиц	125±1,2	127±1,7	130±5,0	121±4,2
% укомплектованности	46,8±1,2	46,6±1,9	45,9±1,5	41,9±2,4

Примечание: * – требуемые штатные должности в соответствии с приказом МЗ СССР от 23 октября 1981 г. №1095 «О штатных нормативах медицинского персонала патологоанатомических отделений (прозекторских)»

За период исследования (с 2002 по 2013 гг.) имеется выраженный дефицит между требуемыми и выделенными должностями, как врачей патологоанатомов (M±σ) 12,1±5,9% (Cv=48,7%), так и лаборантов-гистологов 19,0±6,1% (Cv=32,1%). Причем данный показатель имеет тенденцию к росту: у врачей в 5,0 раз с 5,4% в 2002 г. до 27,2% в 2013 г. (темп прироста составил для 2005г. 42,8%, для 2008 г. 10,4%, для 2011 г. 17,7%), у лаборантов в 2,3 раза с 14,5% в 2002 г. до 33,5% в 2013 г. (темп прироста составил для 2005 г. 20,3%, для 2008 г. 26,0%, для 2011 г. 32,9%).

Укомплектованность врачебными и лаборантскими кадрами за период исследования остается на крайне низком уровне. В среднем за период с 2002 по 2013 гг. укомплектованность патологоанатомами составила ($M \pm \sigma$) $40,6 \pm 3,6\%$ ($Cv=8,8\%$), лаборантами-гистологами $45,3 \pm 2,6\%$ ($Cv=5,7\%$). Также данный показатель имеет тенденцию к снижению у врачей с $44,7\%$ в 2002 г. до $36,6\%$ в 2013 г. (темп убыли составил для 2004 г. $-7,1\%$, для 2007 г. $-10,2\%$, для 2010 г. $-8,1\%$, для 2013 г. $-0,8\%$), у лаборантов с $47,4\%$ до $39,6\%$ (темп убыли составил для 2004 г. $-4,6\%$, для 2007 г. $-6,7\%$, для 2010 г. $-6,3\%$, для 2013 г. $-5,3\%$). Рассчитанные показатели динамического ряда свидетельствуют о снижении укомплектованности как врачей, так и лаборантов гистологов. Также после 2007 г. темп убыли у врачей имел тенденцию к снижению. Представленные материалы свидетельствуют о высокой доле совмещения должностей в патолого-натомических учреждениях и подразделениях региона.

По состоянию на конец 2013 г. в ПАС региона 21 патологоанатом ($22,8\%$) – пенсионного возраста. В некоторых учреждениях/подразделениях показатель врачей пенсионного возраста достигает $66,0\%$, а в 4 патологоанатомических отделениях области трудятся врачи патологоанатомы пенсионного возраста в качестве единственного основного работника. Требуется серьезного внимания и первичная подготовка помощников врача патологоанатома со средним медицинским образованием, так как на долю лаборантов пенсионного возраста приходится $24,8\%$ на конец 2013 г.

Таким образом, в патологоанатомической службе Челябинской области имеется выраженный дефицит врачебных и лаборантских кадров, и данная проблема усугубляется пенсионным и предпенсионным возрастом основного количества сотрудников.

Процент аттестованных врачей среди патологоанатомов в среднем за период с 2002 по 2013 гг. составил ($M \pm \sigma$) $66,9 \pm 3,7\%$ ($Cv=5,5\%$) и имеет тенденцию к снижению с $72,1\%$ в 2007 г. до $59,5\%$ в 2013 г. Среди работников лаборантского звена процент аттестованных лиц составил в среднем $69,2 \pm 5,9\%$ ($Cv=8,5\%$) и имеет тенденцию к росту с $55,7\%$ в 2002 г. до $76,0\%$ в 2013 г.

Материально-техническое обеспечение патологоанатомической службы Челябинской области

При анализе отчетных данных были получены следующие результаты: 13 ($46,4\%$) из 28 подразделений ПАС Челябинской области размещено в приспособленных помещениях, 6 из них имеет только по 1 врачебному кабинету, 7 – по 1 лабораторному помещению, 4 – по 1 подсобному помещению.

По результатам проведенной паспортизации патологоанатомических отделений медицинских организаций выявлен дефицит производственных площадей в $75,0\%$. В то же время $25,0\%$ подразделений службы нуждаются в проведении текущего ремонта, а большая часть зданий ($67,8\%$) требует капитального ремонта с реконструкцией вытяжной и канализационной систем. При этом 21 патологоанатомическое подразделение из 28 ($75,0\%$) не приспособлено для вскрытий трупов с инфекционными заболеваниями, так как не имеют обособленных инфекционных блоков. Все это создает неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости туберкулезом, гепатитом и другими инфекционными заболеваниями среди сотрудников.

Таким образом, большинство ($75,0\%$) учреждений и подразделений ПАС региона не соответствуют современным требованиям по охране труда, технике безопасности, санитарным нормам и правилам. На вооружении патологоанатомической службы Челябинской области 662 единицы специализированного оборудования, но основной парк приборов и аппаратов ($75,0\%$) физически изношен и морально устарел. Во многих структурных подразделениях приборы и оборудование в течение 5 последних лет не обновлялись.

Почти в половине ПАО врачи патологоанатомы трудятся в условиях профессиональной изоляции. В 10 ПАО медицинских организаций ($35,7\%$) работает только один врач патологоанатом. В 5 подразделениях ($17,9\%$) работает по одному основному работнику в качестве врача патологоанатома, но есть врачи совместители, и имеется возможность консультаций.

Характеризуя состояние ПАС Челябинской области в целом следует обратить внимание на ее низкую кадровую и материально-техническую обеспеченность, разобщенность специалистов, отсутствие реальной, функционирующей системы менеджмента качества патологоанатомических исследований как внутри патологоанатомических учреждений/подразделений, так и самой службы. Разнообразные формы подчинения и финансирования препятствуют методическому и оперативному управлению структурными подразделениями патологоанатомической службы региона. Контроль качества патологоанатомической диагностики сведен исключительно к

самоконтролю. Результаты нашей оценки согласуются с мнением о том, что децентрализация муниципальной патологоанатомической службы ведет к ее стагнации и деструктивному развитию.

Вместе с тем, в условиях общего ресурсного дефицита здравоохранения, необходим поиск решений, позволяющих повысить эффективность службы при наименьших затратах. Обзор литературы показывает, что одним из возможных способов интенсификации является централизация управления и распоряжения ресурсами [4, 8]. Опыт работы централизованных патологоанатомических служб показал их большие возможности качественно осуществлять экспертно-диагностическую деятельность, направленную на совершенствование лечебно-диагностического процесса, по сравнению с отдельными прозектурами, входящими в состав медицинских организаций [3, 4, 7].

Для устранения годами нерешаемых проблем: профессиональной разобщенности, недостаточного ресурсного обеспечения (слабая материально-техническая база, низкая укомплектованность кадров, недостаточное финансирование приобретения расходных материалов), проведение независимой экспертизы качества диагностики и лечения в медицинских организациях Челябинской области по результатам клинико-патологоанатомических сопоставлений возможна лишь путем реструктуризации патологоанатомической службы с централизацией управления. Данную реструктуризацию следует проводить с учетом категории сложности проводимых патологоанатомических исследований и группы (категории) мощности учреждений/подразделений ПАС, их территориального расположения, профиля медицинских организаций, ими обслуживаемых.

Целесообразно проводить реструктуризацию патологоанатомической службы региона на основе государственно-общественного принципа управления службой, положений индустриальной модели менеджмента W.E. Deming – созданием сети межрайонных и городских патологоанатомических подразделений (филиалов) выведенных из подчинения руководителей муниципальных медицинских организаций в непосредственное управление начальнику Челябинского областного патологоанатомического бюро и министерству здравоохранения Челябинской области. Первичные патологоанатомические филиалы должны быть отобраны с учетом доступности (равноудаленность, потребность в патологоанатомической работе), технической оснащенности, кадрового потенциала. Управляющим центром ПАС в Челябинской области должно стать Челябинское областное патологоанатомическое бюро, с развертыванием в нем полноценного организационно-методического отделения, как важного звена этого управляющего центра. При этом приоритетной задачей, мы считаем укрепление материальной базы Челябинского областного патологоанатомического бюро, являющегося ведущим организационным и методическим центром службы.

Заключение

Результатом централизации патологоанатомической службы Челябинской области должно стать создание четкой иерархической подчиненности создаваемых городских и межрайонных патологоанатомических бюро непосредственно Министерству здравоохранения Челябинской области и ГБУЗ ЧОПАБ. Такая иерархическая подчиненность позволит эффективно и оперативно управлять всей службой при помощи системы контроля качества оказываемых патологоанатомических услуг. Централизованная патологоанатомическая служба Челябинской области позволит повысить эффективность использования имеющегося кадрового потенциала и дорогостоящего узкоспециализированного оборудования, решить задачи по повышению качества диагностики; оптимально распределить нагрузку среди работников патологоанатомической службы, а также обеспечить им эффективное и планомерное повышение квалификации; снизить дефицит кадров, создать для персонала оптимальные условия труда, снизить уровень общей заболеваемости сотрудников; стабилизировать эпидемиологическую ситуацию по снижению заболеваемости туберкулезом, гепатитом, другими инфекционными и паразитарными заболеваниями среди врачей патологоанатомов и лаборантов; уменьшить потери рабочего времени вследствие временной нетрудоспособности сотрудников; существенно улучшить качество прижизненной диагностики в целях решения кардинального вопроса – снижение смертности населения в области; обеспечить независимость экспертизы качества диагностики и лечения в медицинских организациях Челябинской области; получать достоверную информацию о причинах смерти населения и выявленных дефектах оказания медицинской помощи в Челябинской области; осуществлять рациональное приобретение медицинского оборудования и реактивов; эффективно управлять качеством выполнения работ по специальности гистология и патологическая анатомия; повысить объем и качество проводимых исследований, в том числе прижизненной диагностики,

что играет особо важную роль для идентификации большого количества заболеваний; привести патологоанатомические отделения в соответствие лицензионным требованиям и условиям и решить вопрос по вскрытиям умерших от особо-опасных инфекций.

Кроме того, в рамках единой патологоанатомической службы Челябинской области легче внедрить современные информационные технологии, которые позволят решить существенную задачу по эффективному ее управлению. Таким образом, централизация патологоанатомической службы Челябинской области позволит не только укрепить кадровый потенциал, но и обеспечит укрепление материально-технической базы, что в целом будет способствовать улучшению деятельности всей системы здравоохранения Челябинской области.

Литература

1. Аничков Н.М. О деятельности подразделений патологоанатомической службы Северо-западного Федерального округа Российской Федерации // Библиотека патологоанатома. – СПб.: ГУЗ «ГПАБ». – 2006. – Вып. 70. – 24 с.
2. Бобылев А.А. Состояние, оценка диагностической и лечебной деятельности ЛПУ г. Магнитогорска на основе системного анализа патологоанатомических данных за 2007 год, оценка качества оказания услуг по специальности патологическая анатомия, перспективы развития // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: Материалы Всероссийской научно-практической патологоанатомической конференции. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2008. – С. 22-25.
3. Доросевич А.Е. Современные аспекты организации патологоанатомической службы России: настоящее и возможное будущее // Материалы IV всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год). – Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С. 378-379.
4. Жук А.Г. Итоги 22-летней деятельности (с 1986 по 2007 годы), состояние и перспективы развития патологоанатомической службы Кузбасса // Актуальные проблемы патологоанатомической службы муниципальных учреждений здравоохранения: Материалы Всероссийской научно-практической патологоанатомической конференции. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2008. – С. 31-34.
5. Кактурский Л.В. Внедрение сертификации в патологоанатомическую службу // Актуальные проблемы управления качеством работ по специальности гистология: Материалы научно-практической конференции старших медицинских сестер, главных (старших) лаборантов патологоанатомических учреждений/подразделений Уральского Федерального округа. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2006. – С. 12-14.
6. Коваленко В.Л., Сычугов Г.В., Кокшаров В.Н., Белоусова Г.А., Пастернак А.Е. Основные итоги деятельности патологоанатомической службы Челябинской области в 2011 году // Актуальные вопросы патологоанатомической практики: Материалы научно-практической патологоанатомической конференции Уральского федерального округа. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2012. – С. 11-19.
7. Коваленко В.Л., Белоусова Г.А. Состояние и результаты деятельности патологоанатомической службы системы охраны здоровья населения субъектов Уральского Федерального округа в 2012 г. // Актуальные проблемы патологической анатомии: Материалы научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала, других регионов России и СНГ, посвященной 75-летию юбилею профессора В.Л. Коваленко. – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2013. – С. 6-14.
8. Мишнев О.Д., Трусов О.А., Щеглов А.И. Организационные задачи патологоанатомической службы страны // Актуальные вопросы патологической анатомии: Материалы областной научно-практической патологоанатомической конференции, посвященной 25-летию Областного государственного учреждения здравоохранения «Челябинское областное патологоанатомическое бюро». – Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2010. – С. 10-12.
9. Приказ МЗ СССР №1095 «О штатных нормативах медицинского персонала патологоанатомических отделений (прозекторских)». – М., 1981.
10. Приказ МЗ СССР №375 «О дальнейшем совершенствовании патологоанатомической службы в стране». – М., 1983.

Информация об авторах

Сычугов Глеб Вячеславович – кандидат медицинских наук, начальник ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», главный внештатный патологоанатом МЗ Челябинской области, ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: info@chorab74.ru

Дивисенко Алёна Сергеевна – главный врач ООО «Медицинский центр «Семья»». E-mail: Lady-divisenko@yandex.ru

Шиман Игорь Николаевич – заведующий патологоанатомическим отделением МБЛПУ «Городская больница №1» г. Еманжелинска, Челябинская обл.. E-mail: shemanig@mail.ru

УДК 616.126-002 + 615.33

РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В СМОЛЕНСКЕ

© Данилов А.И.¹, Козлов Р.С.¹, Козлов С.Н.¹, Егерь Ю.В.², Кречикова О.И.¹, Литвинов А.В.¹, Милягин В.А.¹, Шпунтов М.Г.¹

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Россия, 214000, Смоленск, ул. Тенишевой, 9

Резюме: В статье представлены данные многоцентрового исследования этиологии, антибиотикочувствительности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита в Смоленске. Цель настоящего исследования – проанализировать диагностику и антибактериальную терапию пациентов с инфекционным эндокардитом в городе Смоленске. Полученные данные отражают локализацию поражения, тип пораженного клапана, структуру факторов риска, а также особенности диагностики и терапии инфекционного эндокардита. На основе результатов исследования сделаны выводы о преобладании в этиологической структуре инфекционного эндокардита грам(+) кокков, необходимости усовершенствования методов диагностики и оптимизации режимов терапии пациентов с данной патологией в Смоленске

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, этиологическая структура инфекционного эндокардита, бактериологическое исследование крови, антибактериальная терапия

EXPERIENCE IN MANAGEMENT OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS IN THE CITY OF SMOLENSK

Danilov A.I.¹, Kozlov R.S.¹, Kozlov S.N.¹, Eger U.V.², Krechikova O.I.¹, Litvinov A.V.¹, Milyagin V.A.¹, Shpuntov M.G.¹

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

"Clinical Emergency Hospital", Russia, 214000, Smolensk, Tenisheva St., 9

Summary: the article presents data of multicenter study involving etiology, antibiotic susceptibility and pharmacoepidemiology of infectious endocarditis in the city of Smolensk. The purpose of this study was to analyze diagnosis and antibiotic therapy in patients with infectious endocarditis in the city of Smolensk. The data include localization of the lesion, the affected valve type, structure of risk factors and features of diagnostics and treatment of infectious endocarditis. The study demonstrates prevalence of Gram (+) cocci, infectious endocarditis the need to improve diagnostic procedures and optimize treatment regimens.

Key words: infective endocarditis, etiologic structure of infective endocarditis, blood cultures, antibacterial therapy

Введение

По данным различных авторов, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на совершенствование методик диагностики и терапии, летальность от ИЭ остается достаточно высокой, составляя 15-20% [1-3].

Для обеспечения высокоэффективных мер контроля ИЭ прежде всего необходимо знать структуру возбудителей данной нозологии и осуществлять регулярный мониторинг динамики их резистентности к антимикробным препаратам. Вместе с тем, учитывая низкий показатель выделения этиологически значимых возбудителей при ИЭ в РФ, все большую актуальность в ходе назначения эмпирической антибактериальной терапии приобретает расшифровка структуры факторов риска и тем самым определения потенциальных возбудителей у конкретного пациента.

Цель настоящего исследования – проанализировать диагностику и антибактериальную терапию пациентов с ИЭ в городе Смоленске.

Методика

Было проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпидемиологии инфекционного эндокардита, состоящее из 2 частей: проспективной (сентябрь 2011 г. - декабрь 2015 г.) и ретроспективной (январь 2006 г. - август 2011 г.). В исследование включались пациенты обоего пола всех возрастных групп с определенным и вероятным ИЭ. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. В исследование включено 110 (в проспективной части – 52, в ретроспективной – 58) случаев ИЭ.

Пациенты находились на стационарном лечении в 2 лечебных учреждениях города Смоленска (ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», ОГБУЗ Смоленская областная клиническая больница). Все стационары, принявшие участие в проспективном и ретроспективном исследованиях, имеют многопрофильный характер и располагают собственной микробиологической лабораторией.

Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в истории болезни пациента, факт взятия хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

Взятие крови для бактериологического исследования, идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антибиотикам проводились в соответствии с рутинной локальной практикой.

В ходе исследования по каждому пациенту собирались анамнестические и клинические данные. Данные вносились в специально разработанные индивидуальные регистрационные карты и в дальнейшем вводились с использованием метода двойного ввода в специализированную базу данных разработанную на основе базы управления данными Microsoft Access для Windows. Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SAS Institute, США, версия 8.02 для Windows XP.

Результаты исследования

Демографическая характеристика пациентов, локализация инфекции, тип пораженного клапана, факторы риска развития ИЭ приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование случаев инфекционного эндокардита

Характеристики	Проспективная часть	Ретроспективная часть	Все случаи
Возраст, среднее значение	45,0±16,9	42,0±15,4	43,0±16,1
Пол			
Мужчины	31/52 (59,6%)	41/58 (70,7%)	72/110 (65,5%)
Женщины	21/52 (40,4%)	17/58 (29,3%)	38/110 (34,5%)
Локализация ИЭ			
Митральный клапан	22/58 (37,9%)	24/66 (36,4%)	46/124 (37,1%)
Аортальный клапан	22/58 (37,9%)	35/66 (53,0%)	57/124 (46,0%)
Трикуспидальный клапан	12/58 (20,7%)	7/66 (10,6%)	19/124 (15,3%)
Клапан легочной артерии	1/58 (1,7%)	-	1/124 (0,8%)
Тип клапана			
Нативный клапан	42/52 (80,8%)	50/58 (86,2%)	92/110 (83,6%)
Протезированный клапан	10/52 (19,2%)	8/58 (13,8%)	18/110 (16,4%)
Факторы риска			
В/в наркомания	14/52 (26,9%)	7/58 (12,1%)	21/110 (19,1%)
ППС ¹	18/52 (34,6%)	34/58 (58,6%)	52/110 (47,3%)
ВПС ²	7/52 (13,5%)	8/58 (13,8%)	15/110 (13,6%)
Ранее перенесенный ИЭ	8/52 (15,4%)	8/58 (13,8%)	16/110 (14,5%)
Предшествующая операция на сердце (1 год)	6/52 (11,5%)	5/58 (8,6%)	11/110 (10,0%)
Предшествующие ИКМТ ³ (90 дней)	1/52 (1,9%)	2/58 (3,4%)	3/110 (2,7%)

Примечание: ¹ ППС – приобретенный порок сердца; ² ВПС – врожденный порок сердца; ³ ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей

При проведении эхокардиографии в проспективной части исследования в 94,2% использовалась только трансторакальная эхокардиография, только трансэзофагеальная эхокардиография – в 2,9%, оба вида – в 2,9%. В ретроспективной части исследования аналогичные показатели составили – 89,7%, 6,9% и 3,7%, в общей структуре исследования – 91,3%, 5,4% и 3,3%, (рис. 1).

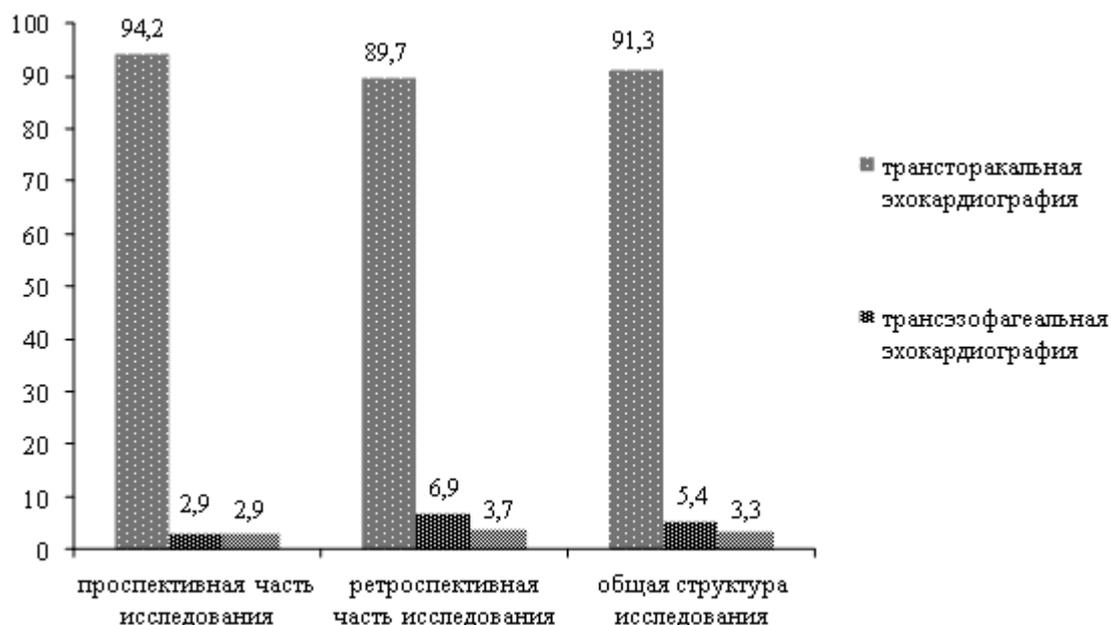


Рис. 1. Вид использованной эхокардиографии, %

При проведении бактериологического исследования крови, однократное взятие образцов крови проводилось в 56,0%, многократное в – 44,0% (в проспективной части – в 58,0% и 42,0%, в ретроспективной части – в 54,0% и 46,0%, соответственно).

Взятие образцов крови для бактериологического исследования до назначения стартовой антибактериальной терапии проводилось в 24,4% (в проспективной части – в 26,4%, в ретроспективной части – в 22,4%), (рис. 2).

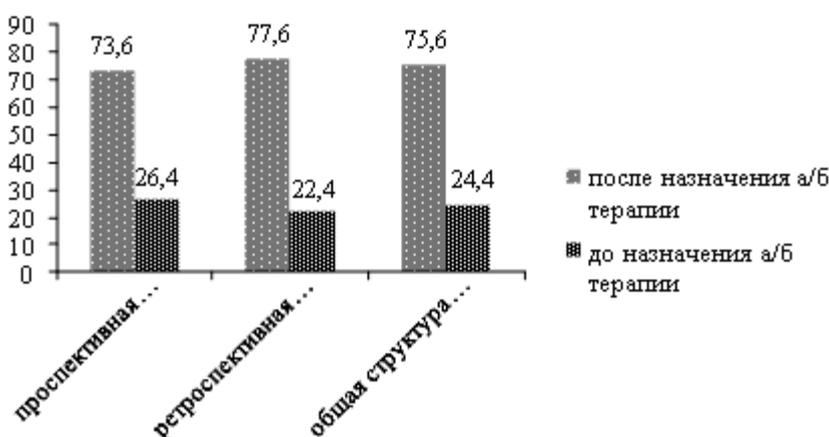


Рис. 2. Отношение времени проведения бактериологического анализа крови к назначению антибактериальной терапии

В общей структуре исследования этиологически значимый возбудитель был выделен в 23 случаях (20,9%). Среди выделенных микроорганизмов, преобладали грам(+) кокки (95,7%), причем чаще всего – *Enterococcus* spp. (43,5% от всех выделенных возбудителей), (рис. 3).

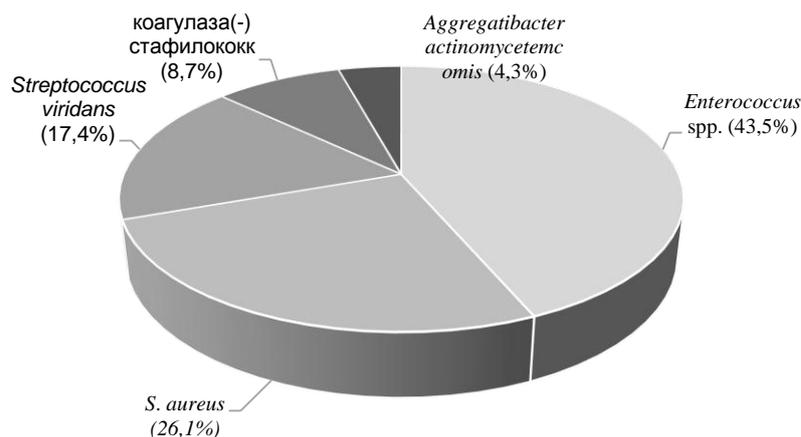


Рис. 3. Соотношение возбудителей инфекционного эндокардита, выделенных в общей структуре исследования, %

С учетом ограниченности данных о выделенных микроорганизмах у пациентов с ИЭ в Смоленске, интересным представляется сравнение полученных данных с суммарными данными о выделении возбудителей у пациентов с ИЭ в рамках аналогичного исследования в 9 регионах РФ (Смоленск, Москва, Санкт-Петербург, Тюмень, Омск, Архангельск, Казань, Якутск, Ярославль), (рис. 4) [1].

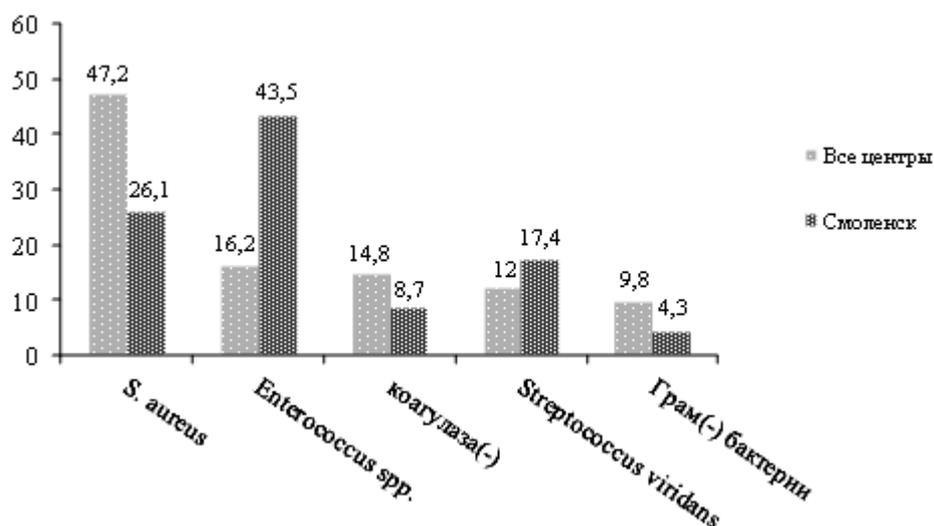


Рис. 4. Сравнение собственных результатов с суммарными данными о выделении возбудителей инфекционного эндокардита у пациентов из 9 регионов РФ, %. Центры: Москва, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Омск, Архангельск, Казань, Якутск, Ярославль

В ходе определения антибиотикочувствительности выделенных возбудителей, установлено, что из 6 штаммов *S. aureus* – 2 (33,3%) являлись метициллинорезистентными. Из 10 штаммов *Enterococcus spp.*, – 7 (70%) были устойчивы к гентамицину.

С учетом роста случаев ИЭ протезированных клапанов отдельно представлена этиологическая структура ИЭ при поражении нативных и протезированных клапанов. Однако, из-за ограниченности количества случаев с расшифрованной этиологией в Смоленске, приводятся суммарные данные аналогичного исследования в 9 регионах РФ [1].

В общей структуре исследования наиболее часто при поражении нативных клапанов выделялся *S. aureus* – 47,6%, реже *Enterococcus spp.* – 16% и коагулаза(-) стафилококк – 14,3%, при поражении протезированных клапанов *S. aureus* выделялся в - 47,8%, *Enterococcus spp.* – в 17,4% и коагулаза(-) стафилококк – в 17,4%, (рис. 5).

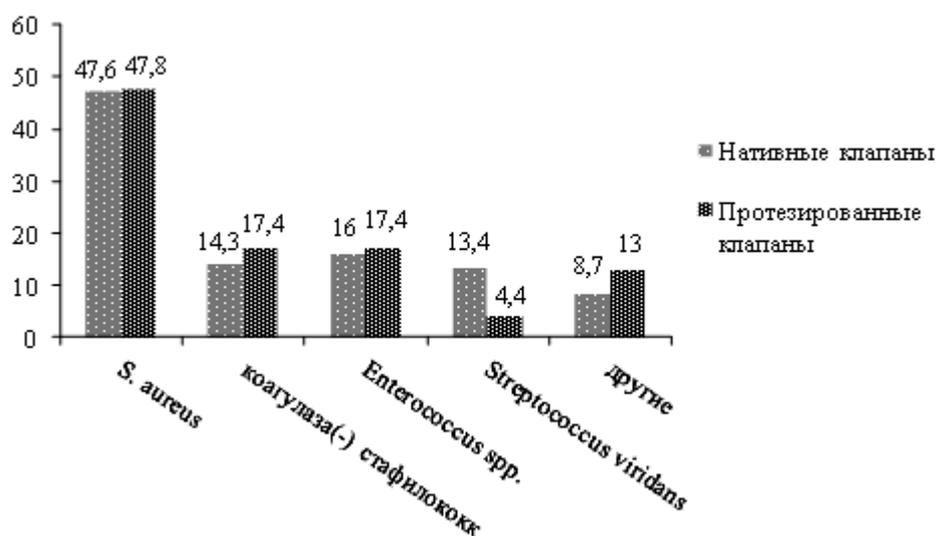


Рис. 5. Сравнение основных возбудителей при поражении нативных и протезированных клапанов в рамках проведенных исследований, %

В ходе назначения стартовой терапии, комбинированная антибактериальная терапия использовалась в 38%, монотерапия – в 62%. Наиболее часто назначались парентеральные цефалоспорины III поколения – в 43%, в 2 раза реже аминогликозиды – в 21,1%, еще реже гликопептиды – в 8,6%, (рис.6).

В 64% случаев антибактериальная терапия в процессе лечения пациентов была изменена. При смене антибактериальной терапии наиболее часто назначались аминогликозиды – в 18,1%, гликопептиды – в 15%, парентеральные ЦФ III поколения – в 13,4%, липопептиды – в 11%, аминопенициллины – в 6,3%, нитроимидазолы – в 5,5%, фторхинолоны – в 5,5%, (рис. 7).

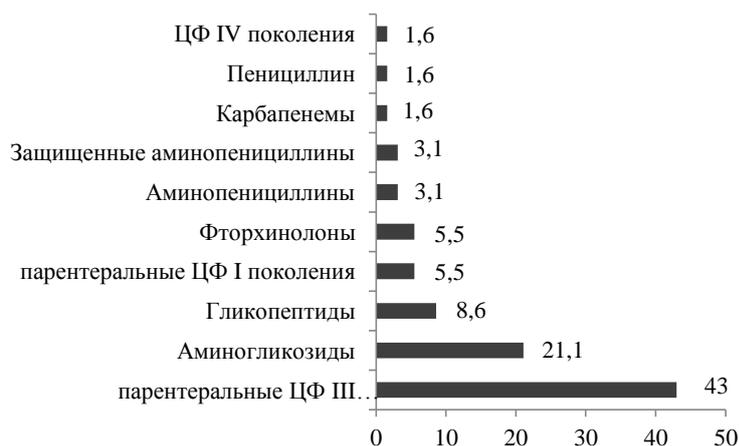


Рис. 6. Структура назначения антимикробных препаратов при стартовой антибактериальной терапии ИЭ в Смоленске, %

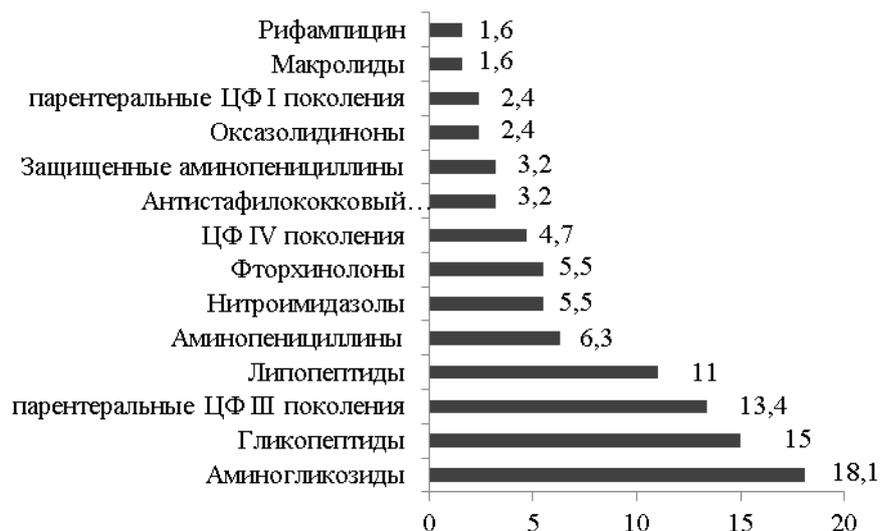


Рис. 7. Структура назначения antimicrobных препаратов при смене антибактериальной терапии ИЭ в Смоленске, %

Обсуждение результатов исследования

В условиях этиотропной направленности современной терапии ИЭ, наряду с эхокардиографическим исследованием, большое значение уделяется микробиологической диагностике [1, 2, 9, 10].

В ходе проведения настоящего исследования в городе Смоленске наиболее частой локализацией инфекционного поражения был аортальный клапан (46%). Вместе с тем, согласно большинству современных зарубежных и отечественных исследований, наиболее частой локализацией поражения является митральный клапан. Относительно высокую частоту поражения трехстворчатого клапана (15,3%) можно объяснить распространенностью «внутривенной» наркомании [1, 2, 11].

Характеризуя результаты бактериологического исследования крови в данном исследовании, следует отметить достаточно низкий уровень выделения этиологически значимых возбудителей — только у 20,9% пациентов с ИЭ. Ключевое значение в данной ситуации имеет тот факт, что в подавляющем большинстве случаев (75,6%) взятие образцов крови проводилось после назначения антибактериальной терапии. Определенное значение играет присутствие в этиологической картине ИЭ «привередливых» микроорганизмов и, как следствие, необходимость в проведении молекулярных и серологических методов исследования [1, 11].

В качестве возбудителей ИЭ могут выступать довольно значительное количество микроорганизмов, большинство из которых являются грамположительными [1, 5, 6, 11]. Это находит подтверждение в проведенном исследовании, по результатам которого 95,7% всех выделенных микроорганизмов составляют грам(+) бактерии.

За последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения, ведущим возбудителем в место группы *S. viridans* стал *S. aureus* [1, 12]. Данная тенденция находит четкое подтверждение в результатах исследования по России, согласно которому частота выделения *S. aureus* составляет 45,9% от всех выделенных микроорганизмов [1]. Сложившуюся ситуацию следует объяснить изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Первостепенное значение в настоящее время играют внутривенная наркомания и инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах [1, 7, 12].

Ведущее значение *Enterococcus* spp. (43,5%) в этиологической структуре ИЭ согласно проведенному исследованию в Смоленске можно объяснить недостаточной выборкой случаев с выделением возбудителя. Вместе с тем, следует отметить, что увеличение выделения *Enterococcus* spp. у пациентов с ИЭ может быть связана с высокой частотой патологии органов брюшной полости и малого таза, а также оперативные вмешательства на органах этих областей [1, 13, 14].

Среди визуализирующих методов диагностики ИЭ наиболее часто используемым является эхокардиография, проведение которой позволяет определить локализацию поражения, размеры

микробных вегетаций, степень и динамику компенсации поврежденного клапана, что в свою очередь определяет дальнейшую тактику ведения пациентов с ИЭ. Согласно данным проведенного исследования, в 91,3% использовался исключительно трансторакальный метод эхокардиографии, информативность которого по сравнению с трансэзофагеальным методом существенно ниже [4, 7, 8, 15, 16].

Согласно большинству рекомендаций антибактериальная терапия ИЭ должна как можно быстрее носить этиотропный характер. При назначении стартовой антибактериальной терапии, необходимо принимать во внимание наличие соответствующих факторов риска [11, 17, 18].

В условиях лидирующей позиции *S. aureus* (формально *Enterococcus* spp. в г. Смоленске) в этиологической структуре ИЭ и значительной доли «внутривенозной» наркомании в структуре факторов риска данной нозологии, следует отметить необоснованность высоких цифр назначения цефалоспоринов III поколения при стартовой антибактериальной терапии.

Выводы

1. Представляется необходимым изменение тактики диагностики инфекционного эндокардита в Смоленске (увеличение кратности взятия образцов крови, взятие образцов крови до назначения антибактериальной терапии, проведение эхокардиографии согласно современным рекомендациям).
2. Согласно данным проведенного исследования в Смоленске от пациентов с инфекционным эндокардитом наиболее часто выделяются грам(+) бактерии (проведенное исследование, 95,7%), среди которых преобладает *Enterococcus* spp. (43,5%).
3. У выделенных штаммов *Enterococcus* spp. отмечается значительный уровень резистентности к гентамицину.
4. Для подбора оптимальных режимов эмпирической и этиотропной терапии крайне важно продолжить дальнейшее изучение этиологии инфекционного эндокардита.

Литература

1. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Этиология инфекционного эндокардита в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т.17, N1. – С. 4-10.
2. Данилов А.И., Алексеева И.В., Аснер Т.В. и соавт. Представления российских врачей об этиологии, диагностике и терапии инфекционного эндокардита // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т.16, N1. – С. 26-32.
3. Данилов А.И., Кречикова О.И. *A. actinomycetemcomitans*: клиническое значение, диагностика, антимикробная терапия // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, N4. – С. 276-279.
4. Данилов А.И., Козлов Р.С., Данилова Е.М., Осипенкова Т.А. Реальная практика применения эхокардиографии при диагностике инфекционного эндокардита в РФ // Материалы IX Национального конгресса терапевтов. – Москва, 2014. – С. 62.
5. Моисеев В.С., Котова Е.О., Караулова Ю.Л. Эпидемиология и клиническое течение современного инфекционного эндокардита (по данным муниципальной больницы) // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т.23, N3. – С. 62-66.
6. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, N4. – С. 242-50.
7. Тюрин В.П. Современные подходы к терапии инфекционного эндокардита // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, N5. – С. 307-312.
8. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение // Клиницист. – 2011. - N3. – С. 4-9.
9. Durack D.T., Lukes A.S., Bright D.K. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // American Journal of Medicine. – 1994. – V.96, N3. – P. 200 -209.
10. Li J.S., Sexton D.J., Mick N., Nettles R., et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36, N44. – P. 3075-3128.

12. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B., Miro J.M., et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study // Archives of Internal Medicine. – 2009. – V.169, N5. – P. 463-473.
13. Dahl A., Bruun N. Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects // Expert Review of Cardiovascular Therapy. – 2013. – V.11, N9. – P. 1247-1257.
14. Miro J.M., Pericas J.M., del Rio A. A new era for treating Enterococcus faecalis endocarditis: ampicillin plus short-course gentamicin or ampicillin plus ceftriaxone: that is the question! // Circulation. – 2013. – V.127. – P. 1763-1766.
15. Yew H., Murdoch D. Global trends in infective endocarditis epidemiology // Current Infectious Disease Reports. – 2012. – V.14, N4. – P. 367-372.
16. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
17. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et. al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – V.63. – P. 2438-2488.
18. Incan A., Hair C., Purnell P. et. al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2013. – V.32. – P. 1003-1008.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru, 89156504691

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ АХ ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: RomanKozlov@antibiotic.ru

Козлов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: snk@antibiotic.ru

Егерь Юрий Владимирович – заведующий отделением 1 кардиологии ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: yeger_yuri@mail.ru

Кречикова Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, заведующая микробиологической лабораторией, НИИ АХ ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgakretchikova@antibiotic.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin_va@mail.ru

Литвинов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sudom@yandex.ru

Шпунтов Михаил Гаврилович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой диагностики факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

УДК 618.4-053.86

АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ

© Кулешова Д.А., Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Крюковский С.Б., Бабич Е.Н.

Смоленский Государственный Медицинский Университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось изучение особенностей анамнеза, течения гестационного процесса, родов, послеродового периода, перинатальных исходов у первородящих пациенток старше 40 лет. Проведен ретроспективный анализ 80 историй родов физиологического и обсервационного отделений родильного дома ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска, среди них 28 женщин – первородящие, 52 родильницы – повторнородящие. Выявлено, что соматический и акушерско-гинекологический анамнез отягощен более чем у 80% пациенток «позднего» репродуктивного возраста, при этом нет достоверных различий в структуре нозологий у перво- и повторнородящих женщин. Ведущим осложнением гестации у первородящих старше 40 лет в данном исследовании явилась угроза прерывания беременности, а родового акта – преждевременное излитие околоплодных вод. Сочетание возрастного фактора и экстрагенитальной патологии более чем в 40% случаев становится причиной оперативного родоразрешения у первородящих старше 40 лет.

Ключевые слова: беременность, роды, возраст старше 40 лет

OBSTETRIC AND PERINATAL OUTCOMES IN NULLIPAROUS WOMEN OVER 40 YEARS OF AGE

Kuleshova D.A., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Krukovsky S.B., Babich E.N.

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

Summary: the aim of the study is to evaluate patients' history, gestational complications, labor, delivery, puerperium and perinatal outcomes of the primiparous over 40 compared with multiparous women. It was a retrospective analysis of 80 case reports of the Maternity Clinical Hospital in the city of Smolensk, 28 women – nulliparous, 52 – multiparous. It was revealed that somatic and obstetric-gynecological histories were bad in 80% patients of the "late" fertile age, while there were no significant differences in the structure of diseases in primiparous and multiparous women. The main complications identified were potential miscarriage and premature rupture of membranes. In more than 40% cases operative deliveries in primiparous patients over 40 are explained by a combination of the age factor and an extragenital pathology.

Key words: pregnancy, outcomes, 40 years

Введение

Не первый год в мировой литературе появляются данные, свидетельствующие о том, что беременность после 40 лет становится всё более распространённым явлением, в том числе среди первородящих женщин. Многие авторы считают поздний возраст женщины самостоятельным фактором риска осложнений беременности, родов и послеродового периода, а также высокой частоты аномалий и пороков развития плода, особенно среди первородящих пациенток [5]. Кроме того известным является тот факт, что у данной категории беременных по сравнению с женщинами более молодого возраста выше частота экстрагенитальных заболеваний. По данным литературы, у пациенток позднего репродуктивного возраста чаще встречаются различные осложнения беременности и родов, приводящие к увеличению количества оперативных вмешательств, росту перинатальной заболеваемости и смертности (до 6,6 % и выше) [6, 7]. В некоторых публикациях звучат высказывания о необходимости считать возраст данных пациенток абсолютным показанием к оперативному родоразрешению [9]. Кроме того вопросы «поздней» беременности требуют дальнейшего изучения в связи с широким применением методов вспомогательных репродуктивных технологий и пренатальной диагностики у данной категории пациенток.

Методика

Проведен ретроспективный анализ историй родов физиологического и обсервационного отделений родильного дома ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска за 2010-2014 гг. включительно. Общее число родильниц старше 40 лет составило 184, из них 28 – первородящие женщины, которые были включены в основную группу (группа I), из них 15(53%) – первобеременные. В группу сравнения (группа II) вошли 52 повторнородящие пациентки старше 40 лет, из них 43 родильницы (83%) с паритетом родов II-III, 9 женщин с паритетом родов от IV до VIII. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета Statistica 7 for Windows. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна-Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В данном исследовании средний возраст первородящих пациенток составил $40,96 \pm 0,34$ года, повторнородящих – $41,29 \pm 0,26$. Возраст супругов родильниц I группы составил $45,71 \pm 1,54$ года, II группы – $40,65 \pm 0,81$ ($p > 0,05$). По данным литературы частота экстрагенитальных заболеваний у женщин с возрастом увеличивается и в 30-34 года составляет 16,9%, в 35-39 лет – 24,8%, в 40 лет и старше этот процент варьирует от 44,9% до 79,8% [1, 2].

Анализ структуры экстрагенитальной патологии в нашем исследовании свидетельствует о широком спектре и высокой частоте встречаемости различных соматических заболеваний у беременных старше 40 лет (табл. 1).

Таблица 1. Особенности соматического анамнеза у беременных старше 40 лет

Заболевания		Группы			
		I		II	
		n=28	%	n=52	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Вегето-сосудистая дистония	9	32	12	23
	Артериальная гипертензия	4	14	7	13,5
	Пролапс митрального клапана	3	11	4	8
Заболевания желудочно-кишечного	Хронический гастрит	2	7	5	10
	Язвенная болезнь желудка	1	3,5	-	
	Дискенезия желчевыводящих путей (ДЖВП)	5	18	2	4
	Хронический холецистит	-		2	4
	Хронический панкреатит	-		2	4
Заболевания мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит	3	11	6	11,5
	Хронический цистит	1	3,5	3	7,5
	Мочекаменная болезнь	1	3,5	6	11,5
Заболевания щитовидной железы (ЩЖ)	Аутоиммунный тиреоидит	4	14	-	
	Доброкачественная гиперплазия ЩЖ	-		5	10
Заболевания костно-мышечной системы	Коксартроз тазобедренного сустава	2	7	-	
	Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника	-		3	6
Ожирение		2	7	12	23
Варикозное расширение вен нижних конечностей		6	21	14	27
Миопия		9	32	8	15

Практически все пациентки указывали на перенесенные ранее детские инфекции, острые респираторно-вирусные заболевания. Без учета этих заболеваний соматический анамнез был отягощен у 62 (84%) исследуемых, причем у всех наблюдалось сочетание двух и более нозологических форм.

По распространенности экстрагенитальных заболеваний первородящие пациентки изучаемой возрастной группы достоверно не отличались от повторнородящих. Высокий процент обменных нарушений среди женщин второй группы, вероятно, связан с тем, что большое число предшествующих беременностей влечет за собой усугубление характерных для гестации метаболических процессов (увеличение массы тела, снижение толерантности к углеводам, понижение активности клеточного иммунитета, повышение в крови концентрации холестерина и триглицеридов). Согласно данным литературы, частота ожирения у пациенток старше 40 лет колеблется от 13,8% у первородящих до 34%-62% у многорожавших женщин [2].

При оценке менструальной функции и гинекологической заболеваемости было выявлено, что возраст менархе в основной группе варьировал от 12 до 17 лет и составил в среднем $13,79 \pm 0,26$, у повторнородящих пациенток – от 9 до 17 лет и соответствовал $13,21 \pm 0,19$ ($p > 0,05$).

Как представлено в табл. 2, спектр гинекологической патологии среди пациенток старше 40 лет так же был довольно широк. По распространенности гинекологических заболеваний первородящие пациентки данной возрастной группы существенно не отличались от повторнородящих. Однако было выявлено, что эктопия шейки матки среди исследуемых I группы встречалась достоверно реже, чем у пациенток II группы. Миома матки встречалась у 7(25%) пациенток I группы, что согласуется с данными Кузнецовой С.В., Белоусовой В.С. [2, 3] и подтверждает мнение, что среди беременных с миомой матки преобладают первородящие, причем большинство из них старше 30 лет. Актуальность данной патологии у пациенток позднего репродуктивного возраста обусловлена не только ростом частоты ее встречаемости, но и связанным с ней увеличением числа осложнений со стороны матери и плода, необходимостью оперативного вмешательства во время беременности [4].

Таблица 2. Структура гинекологической патологии у перво- и повторнородящих старше 40 лет

Заболевания	I группа		II группа	
	n=28	%	n=52	%
Миома матки	7	25	9	17
Эктопия шейки матки	6*	21	27*	52
Хронический сальпингоофорит	9	32	12	23
Аномальные маточные кровотечения	1	4	5	10
Дермоидная киста яичника(оперир.)	1	4	-	-
Наружный генитальный эндометриоз	3	11	-	-
Полип цервикального канала	-	-	1	2
Полип эндометрия	2	7	1	2
Хр. Эндометрит	-	-	5	10
Бесплодие I	8	29	-	-
Бесплодие II	5	18	4	8

* $p < 0,05$ – достоверность различий в группах перво- и повторнородящих

При оценке акушерско-гинекологического анамнеза было выявлено, что медицинские аборт среди первородящих встречались достоверно реже по сравнению с повторнородящими – 8 (28,5%) и 31 (60%) соответственно ($p < 0,05$). Частота случаев самопроизвольных выкидышей и замерших беременностей в обеих когортах достоверно не отличалась и составила 7(25%) и 3(11%) соответственно для исследуемых I группы и 11 (21%) и 5 (11%) для II группы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что процент применения вспомогательных репродуктивных технологий среди исследуемых женщин в обеих группах был невысоким. У большинства пациенток зачатие произошло естественным путем, лишь у 2 пациенток I группы и 3 пациенток II группы беременность наступила после применения экстракорпорального оплодотворения.

Большинство авторов сходятся во мнении, что беременность у женщин старше 40 лет протекает патологически, а роды сопровождаются рядом тяжелых осложнений как для матери, так и для ребенка. С учетом выше описанных соматических и гинекологических заболеваний, нами

выявлены ведущие осложнения течения беременности у первородящих женщин старше 40 лет. Следует отметить, что самым распространенным осложнением гестации у пациенток первой группы была угроза прерывания беременности. Напротив, анемия и хроническая фетоплацентарная недостаточность по сравнению с пациентками II группы были отмечены реже (табл. 3). Среди первородящих старше 40 лет 20 (70%) пациенток были госпитализированы до родов, число таковых в группе повторнородящих составило 21 (41%). Процент преждевременных родов у первородящих данной возрастной группы составил 17% (5 наблюдений), запоздалых родов отмечено не было. Среди пациенток II группы у 8 (15%) роды раньше срока, также было отмечено 2 случая запоздалых родов.

Таблица 3. Сравнительная оценка течения беременности у перво- и повторнородящих позднего репродуктивного возраста

Триместр	Осложнения	I группа		II группа	
		n=28	%	n=52	%
I	Токсическая рвота беременных	6	21	10	19
	Угроза прерывания беременности	10	36	6	11,5
	ОРВИ с подъемом температуры	4	14	3	6
II	Угроза прерывания беременности	6	21	6	11,5
	Анемия беременных	1	3,5	4	8
	Преэклампсия	1	3,5	5	10
III	Угроза преждевременных родов	3	11	11	21
	Анемия беременных	2	7	10	19
	Преэклампсия	4	14	7	13,5
	ХФПН	4	14	11	21

Примечание: ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

Самым частым осложнением родового акта у рожениц I группы является преждевременное излитие околоплодных вод. Оно произошло в 4 (14%) наблюдений, то есть несколько реже, чем у повторнородящих данной возрастной группы – 13 (25%). Число случаев многоводия среди первородящих так же было несколько ниже, 2 (7%) против 10 (19%) у повторнородящих пациенток. Важно учесть, что в I группе оперативно были родоразрешены 23 (83%) женщины. Очевидно, это уменьшило возможный процент осложнений родов в данной группе. Среди операций у первородящих женщин 14 (60%) были плановыми. Показаниями к оперативному вмешательству в 10 (43%) служили сочетание возраста и наличие разнообразной экстрагенитальной патологии, возраст и длительное бесплодие в анамнезе – 5 (22%). Согласно данным литературы у женщин старшего репродуктивного возраста с предшествующим бесплодием плановую операцию кесарева сечения акушеры производят в среднем в 2 раза чаще, чем без него [3]. Кроме того, некоторые зарубежные авторы говорят о необходимости считать возраст этих пациенток абсолютным показанием к оперативному родоразрешению [8]. Во II группе при равном проценте плановых операций (60%), частота оперативного родоразрешения была достоверно ниже – 22 (42%) ($p < 0,05$). В послеоперационном и послеродовом периоде у исследуемых I группы наиболее часто (7 наблюдений) отмечалась анемия I степени, также был выявлен 1 случай анемии III степени и 1 случай подапоневротической послеоперационной гематомы. Среди пациенток II группы анемия I степени после родов наблюдалась у 18 (35%), также выявлена анемия III степени у одной роженицы.

Оценка детей, появившихся в первых родах у женщин старше 40 лет, по шкале Апгар в 24 (86%) наблюдений была не ниже 8/8-8/9 баллов. Состояние трех новорожденных было оценено на 6-8 баллов, 1го на 1 балл. Средний вес новорожденных I группы составил 3298 ± 106 г, среди детей было 2 крупных и 4 маловесных.

Заключение

Таким образом, более чем 80% первородящих пациенток в возрасте 40 лет и старше имеют неблагоприятный фон экстрагенитальной и гинекологической патологии. По распространенности

заболеваний исследуемые пациентки достоверно не отличались от повторнородящих. Это свидетельствует о том, что паритет родов не оказывает существенного влияния на особенности течения беременности и родового акта у рожениц данной возрастной группы. Причиной осложнений гестации и родов у данной категории женщин является сам по себе возрастной фактор и отягощенный анамнез. Кроме того, возраст пациенток в сочетании с соматическими заболеваниями и бесплодием обуславливает высокий процент оперативной активности в исследуемой группе рожениц. Планирование беременности, своевременная профилактика и коррекция осложнений, рациональная тактика родоразрешения позволят снизить частоту и степень тяжести осложнений беременности и родов и улучшить перинатальные показатели у первородящих пациенток данной возрастной группы.

Литература

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. 2-е изд. / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 146 с.
2. Баев О.Р., Белоусова В.С. Аномалии родовой деятельности у первородящих женщин старше 30 лет // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т.4, №1. – С. 5-10.
3. Кузнецова С.В. Течение беременности и родов у женщин старше 40 лет: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – С. 143.
4. Печенкина Н.С., Хлыбова С.В. Сравнительные аспекты течения родов у женщин юного и позднего возраста // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. Москва, 2008 г. – Москва, 2008. – С. 200-201.
5. Чижова М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – С. 23.
6. Canterino J.C., Ananth C.V., Smulian J. et al. Maternal age and risk of fetal death in singleton gestations: USA, 1995-2000 // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2004. – V.2, N15. – P. 193-197.
7. Huang L., Sauve R., Birkett N. et al: Maternal age and risk of stillbirth: a systematic review // Canadian Medical Association Journal. – 2008. – V.178, N2. – P. 16-18.
8. Montan S. Increased risk in the elderly parturient // Obstetrics and Gynecology. – 2007. – V.19, N2. – P. 110-112.
9. Paulson R.J., Boostanfar R., Saadat P. et al. Pregnancy in the sixth decade of life: obstetric outcomes in women of advanced reproductive age // Journal of the American Medical Association. – 2002. – V.288, N2. – P. 320-323.

Информация об авторах

Кулешиова Дарья Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgmu.ru

Бабич Елена Николаевна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленск. E-mail: babich_e@mail.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.65–006.6+616–008.9

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

© Суконко О.Г.¹, Данилова Л.И.², Шиманец С.В.^{1,2}

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Республика Беларусь, 223040, Минский район, Лесной

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, Республика Беларусь, 220013, Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

Резюме: широкое распространение метаболического синдрома (MetS), ожирения и сахарного диабета (СД) рассматривается как неблагоприятный фактор в развитии и течении рака предстательной железы (РПЖ). В статье представлен обзор литературы по теме, связывающей РПЖ и MetS, а также приведен анализ собственных данных о пациентах, страдающих РПЖ одновременно имеющих СД 2 типа с ожирением и без него. С целью улучшения эффективности стратификации рисков и результатов лечения пациентов с РПЖ (на основании выделения лидирующих метаболических нарушений и их коррекции) проведено ретроспективное исследование: на 1-ом этапе проанализированы все случаи злокачественных новообразований (ЗНО) и в частности РПЖ у всех пациентов с СД мужского пола в г. Минске и Минской области (мужское население 1,5 млн.); на 2-м этапе оценены особенности выявленного РПЖ у 30 пациентов с СД 2 типа с/без ожирения как компонентом MetS по данным их госпитализаций в онкологический стационар за 5 лет (2010-2014). Обзор литературы и полученные предварительные данные свидетельствуют о необходимости усовершенствования стратегии ведения пациентов с РПЖ, имеющих метаболические нарушения, важности стратификации риска с учетом прогностически значимых метаболических показателей при развитии РПЖ, что позволит улучшить диагностическую и лечебную тактику у данной категории пациентов.

Ключевые слова: злокачественные новообразования (ЗНО), рак предстательной железы (РПЖ), метаболический синдром (MetS), метаболические нарушения, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение

PROSTATE CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC DISORDERS

Sukonko O.G.¹, Danilova L.I.², Shymanets S.V.^{1,2}

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Republic of Belarus, 223040, Minsk District, Lesnoj

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Republic of Belarus, 220013, P. Brovka St., 3, Build. 3, Minsk

Summary: metabolic syndrome (MetS), obesity and diabetes mellitus (DM) are considered as adverse factors in the development of prostate cancer (PCa). Analysis of the data from patients with PCa and DM type 2 as a component of MetS with/without obesity is provided. In order to improve efficiency of stratification and treatment in patients with PCa by means of proper diagnosis and correction of significant range of metabolic disorders, a retrospective study was conducted. At the 1st stage, all cases of malignant neoplasms and PCa in all the patients with DM were analyzed (Minsk and Minsk District male population is of 1.5 million). At the 2nd stage, characteristic features of PCa were assessed in 30 patients with DM type 2 with/without obesity as a component of MetS according to admission records in an oncological clinic over the last 5 years (2010-2014) are estimated. Obtained preliminary data confirm the urgent need to improve strategy to take care of patients with PCa and metabolic disorders in order to optimize stratification of risk factors and prognostically significant metabolic parameters in PCa to improve diagnostic and treatment approaches in these patients.

Key words: malignant neoplasms, prostate cancer (PCa), metabolic syndrome (MetS), metabolic disorders, diabetes mellitus (DM), obesity

Введение

Распространенность онкологических заболеваний и рака предстательной железы (РПЖ) в частности, а также неуклонный рост количества пациентов с метаболическим синдромом (МетС), сахарным диабетом (СД) и ожирением являются негативной тенденцией современного общества. Широкое распространение основных компонентов МетС может рассматриваться как модифицирующий фактор в развитии и течении РПЖ.

Рак предстательной железы – наиболее частое онкологическое заболевание мужской репродуктивной системы и причина смерти пациентов онкоурологического профиля. Отмечается значительное увеличение заболеваемости данной патологией во многих странах мира, в том числе и в Республике Беларусь. По данным Белорусского канцеррегистра число вновь выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) предстательной железы (ПЖ) за последние 5 лет возросло и в 2014 г. составило 3860 случаев. Число пациентов с ЗНО ПЖ, состоящих на учете в конце 2014 г. составляет 16487, из них 4398 – 5 лет и более. РПЖ в 2013 и 2014 г. вышел на первое место в структуре заболеваемости ЗНО мужчин (15,9% и 16,9%), сместив рак легкого на второе место. С 1990 по 2014 г. показатель заболеваемости РПЖ вырос с 11,4 до 87,6 на 100 000 мужского населения, при этом выявление в I-II стадии не превышало 45,2%. Показатель смертности от РПЖ также продолжает расти: если в 1990 году он составлял 7,6 случаев на 100 000 мужского населения, то в 2014 г. – 18,3. 1/3 прироста РПЖ объясняется старением и увеличением продолжительности жизни населения, а 2/3 – другими причинами (в значительной мере успехами ранней диагностики). Особенностью РПЖ является превышение заболеваемости городского населения над сельским, однако это не может быть объяснено лишь широким применением диагностических тестов. Различия в диагностических подходах не объясняют значительные колебания частоты РПЖ, а скорее всего, являются следствием городского образа жизни и интенсификацией других факторов риска. Выявление влияющих факторов риска остается актуальной проблемой первичной профилактики РПЖ [6, 8, 10, 28].

Метаболический синдром – самостоятельная нозологическая единица, которая рассматривается и как кластер факторов риска развития СД 2 типа, ранних сердечно-сосудистых катастроф и онкологических заболеваний согласно международной классификации болезней. Международная федерация диабета определила единые критерии постановки диагноза МетС, обязательным из которых является абдоминальное ожирение (окружность талии для мужчин свыше 94 см, для женщин – свыше 80 см), наличие гипертриацилглицеролемии, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности и дисгликемии [3, 4, 9, 16, 33].

Для предоставления полезных рекомендаций врачам, по управлению риском развития РПЖ, нарушение метаболических параметров следует рассматривать совместно с оценкой их отношения к РПЖ [16, 20].

Взаимосвязь рака предстательной железы и метаболического синдрома

Взаимосвязь между образом жизни и РПЖ может быть опосредована через основные компоненты МетС – ожирение, СД 2 типа и инсулинорезистентность. Предположение о существовании данной ассоциации появилось относительно недавно, и вопрос остается недостаточно изученным. Механизмы взаимосвязи также остаются неясными, оставляя единственными установленными факторами риска РПЖ – возраст и семейный анамнез, которые при этом не являются модифицируемыми [5, 16].

Примером, показывающим роль образа жизни в развитии заболевания и повышенной его частотой в отдельных странах – является РПЖ. Анализ миграции населения позволяет предположить влияние факторов окружающей среды на развитие РПЖ. Одновременное увеличение частоты РПЖ и нарушений метаболических параметров в Северной Америке предполагает, что факторы, связанные с европеизацией, такие как диета и физическая активность вовлечены в канцерогенез. В развитых странах доля РПЖ в структуре онкологической заболеваемости составляет 1/6, в развивающихся – менее 1/20. Мигранты из стран Азии, проживающие в Соединенных Штатах Америки, имеют значительно более высокую вероятность заболевания РПЖ по сравнению с их соотечественниками, оставшимися на родине. Частота РПЖ в странах, население которых склонно к «западному» образу жизни, превышает таковую в азиатских странах в 10-15 раз. Колебания встречаемости РПЖ между различными географическими регионами может достигать стократной величины. На фоне глобализации и роста благосостояния населения других государств в них также отмечается повышение частоты РПЖ. [7, 16, 24].

Исследования по теме, связывающей рак предстательной железы и метаболический синдром

Недавние исследования, объединяющие разные компоненты MetC, показали положительное, отрицательное отношение к вероятности РПЖ или отсутствие взаимосвязи с ним [16, 19, 23, 47]. Предположение о том, что образ жизни, включая недостаточную физическую активность и дисбаланс в питании, могут влиять на развитие РПЖ, а его изменение способно оказывать благоприятное влияние на прогрессирование злокачественного процесса было изучено в исследовании, включавшем 93 мужчин. Во всех случаях рак находился на I-II стадии, и пациенты выбрали в качестве метода лечения активное наблюдение. В рамках данной работы пациенты были разделены на 2 группы, в одной (экспериментальной) из которых регулярные обследования были дополнены изменениями образа жизни. При обследовании через 1 год после включения пациентов в исследование выявлено, что лечение РПЖ (в форме операции, лучевой или гормональной терапии) было проведено у 6/49 (12%) пациентов из контрольной группы, в то время как в экспериментальной группе таких пациентов не было. Начало лечения РПЖ в группе активного наблюдения рассматривается как неудача при РПЖ низкого риска, и в большинстве случаев применяется вследствие прогрессирования злокачественного процесса. В экспериментальной группе было отмечено снижение средних уровней простатспецифического антигена на 4% по сравнению с исходными показателями, в то время как в контрольной группе (без изменения образа жизни) выявлено повышение на 6%. Описанные изменения в экспериментальной группе также сопровождалось снижением массы тела и улучшением показателей липидного обмена. При повторном обследовании через 2 года после начала исследования было установлено, что за истекший период лечение РПЖ было начато у 13/49 (27%) пациентов из контрольной и у 3/43 (7%) пациентов из основной группы. Эти результаты показывают, что коррекция образа жизни значительно снижала вероятность клинического прогрессирования РПЖ, что косвенно подтверждает значение компонентов MetC для последнего [25, 38].

Несколько исследований анализировали индекс массы тела в качестве предиктора, определяющего течение РПЖ низкого риска. В одном исследовании была установлена значимая взаимосвязь, в другом же, наоборот, ее не найдено. Повышенный индекс массы тела был связан с более частой неудачей, связанной с прерыванием активного наблюдения у пациентов с РПЖ низкого риска в связи с прогрессированием заболевания, выявленного после биопсии простаты. Среди мужчин с РПЖ T1c, увеличенный индекс массы тела был ассоциирован с худшим прогнозом в результатах радикальной простатэктомии и более частым биохимическим рецидивом, хотя, возможно, это связано с большим «разведением» простатспецифического антигена по отношению к увеличенному объему сыворотки крови, что и способствовало выявлению РПЖ на более поздних стадиях заболевания [17, 27, 32, 35].

Исследование, проведенное в Норвегии и включавшее 950 000 мужчин, показало, что риск развития рака среди страдавших ожирением при индексе массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$ был выше на 9%. В анализе данных, обобщивших результаты более чем 50 исследований, повышение риска среди мужчин, страдающих ожирением, составило 5% [22, 36].

Z. Gong и соавт. в исследовании, включавшем 10 258 мужчин (1936 случаев рака), установили, что по сравнению с мужчинами с индексом массы тела $<25 \text{ кг/м}^2$ пациенты, страдавшие ожирением имели меньший риск развития РПЖ низкого риска прогрессирования (на 18%) и более высокий риск развития рака высокого риска прогрессирования (на 29%), характеризующегося агрессивным клиническим течением [29].

Однако данные, полученные в исследованиях, включавших европейских мужчин, противоречивы. В работе, проведенной в Финляндии, было выявлено, что наличие MetC достоверно повышало риск развития рака, в то же время в норвежском исследовании подобной взаимосвязи установлено не было [15, 34, 37].

P. von Nafe и соавт. изучили распределение жировой ткани у 63 пациентов с РПЖ и 63 здоровых мужчин с применением компьютерной томографии. Было выявлено, что пациенты, страдающие РПЖ, характеризовались значительно большей выраженностью абдоминального ожирения [46].

Возможные механизмы взаимосвязи рака предстательной железы и метаболического синдрома

Жировая ткань активно метаболизирует андрогены в эстрогены, главным образом – андростендион в эстрон. При нормальной массе тела 1% андростендиона превращается в эстрон, в случае ожирения данное значение в 10 раз выше. Андрогены, которые проявляют свои эффекты через соответствующие рецепторы, важны для нормальной физиологии простаты. Они также требуются и клеткам рака: дисбаланс уровня тестостерона и его метаболизма стимулирует рост злокачественных опухолей предстательной железы. Поэтому, снижение уровня андрогенов и

антиандрогенная терапия важны в лечении РПЖ, хотя у многих пациентов развивается андроген-независимый РПЖ. Более высокую опасность представляет увеличение объема абдоминального жира, так как именно висцеральная жировая ткань является наиболее метаболически активной [5, 7, 39].

Тестостерон

Существует три основных пути метаболизма тестостерона в организме человека. В цитоплазме клеток и клеточных ядрах андрогензависимых органов (предстательная железа, придаток яичка, семенные пузырьки, кожа) тестостерон под влиянием 5 α -редуктазы превращается в активный метаболит – дигидротестостерон, который и вызывает основные андрогенные эффекты. Под действием фермента ароматазы тестостерон в молочных железах, головном мозге, мышечной и жировой ткани трансформируется в эстрадиол. Ослабление биологической активности тестостерона происходит под воздействием 5 β -редуктазы с превращением его в 5 β -дигидротестостерон и этиохоланолон, а также образованием неактивных сульфатов и глюкуронидов в печени [2, 5].

Основные опасения при назначении препаратов тестостерона связаны с возможной стимуляцией роста очагов РПЖ. Эта точка зрения основана на том, что РПЖ – гормонально зависимая опухоль, основным методом лечения которой при невозможности радикального удаления является оперативная или медикаментозная кастрация. Однако эти опасения не нашли подтверждения в проведенных исследованиях, которые не выявили повышения уровня простатспецифического антигена выше нормальных значений и увеличения частоты РПЖ у мужчин, получавших заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона. В 4 крупных исследованиях, где пациенты получали заместительную гормональную терапию, биохимический рецидив после лечения РПЖ наблюдался лишь в одном случае. Обобщенные данные показывают, что терапия тестостероном не увеличивает риска развития РПЖ [2, 18, 40, 41].

Гипогонадизм является одной из причин развития инсулинорезистентности. У мужчин с низким уровнем тестостерона часто развивается снижение чувствительности тканей к инсулину, а в дальнейшем – и СД 2 типа. Поэтому андрогенная депривация при РПЖ ассоциируется с повышенным риском развития СД 2 типа, ИБС, инфаркта миокарда или ухудшением течения уже имеющегося диабета.

Не все данные вполне согласуются с широко распространенным мнением, согласно которому андрогены оказывают атерогенный эффект и способствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС). Действительно установлено, что андрогены влияют на липиды сыворотки крови, снижая содержание липопротеидов высокой плотности и повышая уровни липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. В то же время показано, что при низком уровне андрогенов увеличивается риск развития ИБС и висцерального ожирения, а у мужчин с ИБС по сравнению со здоровыми людьми определяется низкий уровень тестостерона в плазме. Другие исследователи не обнаружили прямой связи между уровнем тестостерона и возникновением ИБС [29, 30, 42, 45].

Жировая ткань

Использование индекса массы тела в оценке избыточного веса показало связь с увеличенным риском высококачественного РПЖ, но данные недостаточны в отношении роли именно висцерального жира [13, 16, 21, 26, 31]. В тоже время длительное течение компенсированного диабета связано с уменьшенным уровнем РПЖ [14, 16, 44].

По данным многих авторов, уровень тестостерона обратно пропорционален количеству абдоминального жира и уровню инсулина в плазме. Гипоандрогемия предопределяет развитие висцерального ожирения у мужчин, вызывает артериальную гипертензию, увеличивает уровни глюкозы, холестерина и триацилглицерола в крови [2].

Коррекция метаболического синдрома

Лучшие диеты при MetC – средиземноморская и DASH (фрукты, овощи, клетчатка, мало насыщенных и много мононенасыщенных жиров). Эти диеты включают 6 приемов пищи, с потреблением до 2000 ккал в день. Хороший эффект отмечается при ежедневных физических нагрузках. В некоторых случаях используют медикаментозную терапию [7].

Наиболее радикальным методом коррекции MetC является хирургическое лечение. В настоящее время бариатрическая хирургия – не просто хирургия ожирения, она позволяет эффективно воздействовать на заболевания и состояния, объединенные понятием MetC. Комплексное лечение основных составляющих MetC с помощью бариатрической хирургии, а затем и корригирующих

пластических операций нацелено на увеличение продолжительности и повышения качества жизни [7, 12]. Возможно, при радикальном хирургическом лечении РПЖ следует рассмотреть дополнительное проведение бариатрического этапа в рамках комплексного лечения с целью реабилитации пациентов, страдающих РПЖ.

Таким образом, исследования в этой области, с одной стороны, объясняются ограниченным объемом анализируемой выборки параметров, с другой стороны – обилием факторов, влияющих на вероятность возникновения РПЖ [11]. Клиническое значение представленных данных окончательно не установлено, однако результаты отдельных работ указывают на то, что коррекция MetC в перспективе может стать важным компонентом профилактики и лечения РПЖ [5]. А также перспективы диагностики и лечения РПЖ лежат в изучении молекулярно-генетического профиля как самой опухоли так и наличия маркеров в биологических средах человека. На сегодня известны 554 измененных гена или патологической экспрессии белков, которые связаны с развитием и течением РПЖ [39].

Данные по Республике Беларусь

С целью улучшения эффективности стратификации и лечения пациентов с РПЖ на основе определения значимого спектра метаболических нарушений изучена корреляция MetC и его основных компонентов с онкологическими заболеваниями и РПЖ в частности. На 1-ом этапе была проведена оценка всех случаев ЗНО у пациентов с СД. Анализировали случаи ЗНО и СД у пациентов мужского пола в г. Минске и Минской области (население 1,5 млн.). На 2-ом этапе (за период 2010-2014 гг.) проанализированы данные пациентов, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Сформирована база данных пациентов с подтвержденным диагнозом СД, у которых имелась информация о дате установления СД и РПЖ. Случаи СД были выявлены по данным сопутствующей патологии из эпикризов историй болезни, любые неподтвержденные случаи СД и ЗНО были исключены из анализа. На 2-ом этапе группу исследования составили 30 пациентов, имеющих РПЖ и СД, средний возраст 71 ± 9 лет.

На 1-ом этапе изучена частота СД среди мужского населения г. Минск и Минской области, которая составила 3,2% (48956/1543000). Далее определена распространенность ЗНО у мужчин с СД, которая достигала 6,5% (3677 случая ЗНО у 3179/48956 пациентов). У 12,6% (400/3179) пациентов были первично-множественные ЗНО. В структуре всех случаев заболевания ЗНО у мужчин с СД преобладали основные локализации, а РПЖ занимал лидирующее место и составлял 21,0% (771/3677) (табл.).

Анализ распространенности РПЖ без СД в сравнении с группой имеющих СД – отдельная тема исследования т.к. важны ми показателями заболеваемости СД является учет осложнений диабета (ретинопатия, нефропатия, диабетическая стопа, невропатия, сердечно-сосудистые заболевания) и качество компенсации метаболических параметров. А при сопоставлении данных заболеваемости ЗНО наиболее важными показателями являются величины одногодичной летальности и 5-летней выживаемости.

На 2-ом этапе среди всех мужчин с РПЖ, проходивших стационарное лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, у 30 в истории болезни, как сопутствующее заболевание, был указан СД, среди них СД 1-го типа имел место только у 2/30 (7%) пациентов, СД 2-го типа – у 27/30 (90%), специфический тип СД – у 1/30 (3%). РПЖ был выявлен в следующих стадиях: 1-я – у 5 (17%) пациентов, 2-я – у 11 (36%), 3-я – у 9 (30%), 4-я – у 5 (17%). Первично-множественные злокачественные опухоли имели место у 4 (13%) пациентов. Сумма баллов по шкале Глисона 6 была отмечена у 14/21 (67%) пациентов, 7 – у 4/21 (19%), 9 – у 3/21 (14%). Нормальный индекс массы тела имели 25% пациентов, избыточный – 75% (среди них ожирение диагностировано у 56%). Средний уровень холестерина сыворотки крови у обследуемых на момент госпитализации достигал $6,4 \pm 2,4$ ммоль/л; гликированного гемоглобина – $7,8 \pm 1,4\%$. У 10 пациентов СД был верифицирован ранее РПЖ – за $8,6 \pm 4,9$ лет. У 6 мужчин диагноз СД 2 типа был установлен впервые при госпитализации в онкологический стационар. В 4 случаях диагноз РПЖ предшествовал формированию клинического дебюта СД 2 типа от 0,5 до 13,0 лет после верификации диагноза РПЖ. Выполненный анализ спектра использованных лекарственных средств при комбинированной терапии мужчин с РПЖ и СД 2 типа свидетельствовал, что инсулинотерапия имела место у 12/18 (67%) пациентов, метформин – у 8/18 (44%), препараты сульфонилмочевины – у 6/18 (33%). Обращало на себя внимание отсутствие применения метформина в комбинированной терапии в более половине случаев СД 2 типа у лиц с РПЖ.

Таблица. Локализации вновь выявленных случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у мужчин с СД (г. Минск, Минская область) и структура заболеваемости ЗНО в Республике Беларусь, 2014 г.

Локализация	Случаи ЗНО у мужчин с СД (%)	Структура ЗНО в Республике Беларусь
Простата	771 (21,0%)	16,9%
Кожа, в т.ч. базалиома	669 (18,2%), 567 (15,4%)	13,3%, 11,0%
Ободочная и прямая кишка	486 (13,2%)	9,8%
Почка	320 (8,7%)	5,0%
Легкое	280 (7,6%)	16,4%
Прочие, в т.ч. поджелудочная железа	238 (6,5%), 96 (2,6%)	7,5%, 2,3%
Желудок	207 (5,6%)	7,1%
Мочевой пузырь	189 (5,1%)	3,9%
Лейкозы	78 (2,1%)	2,3%
Щитовидная железа	72 (2,0%)	1,0%
Печень	60 (1,6%)	1,1%
Меланома кожи	54 (1,5%)	1,3%
Гортань	52 (1,4%)	2,6%
Полость рта и глотка	47 (1,3%)	5,1%
Неходжкинские лимфомы	37 (1,0%)	1,5%
Губа	25 (0,7%)	0,5%
Пищевод	22 (0,6%)	2,0%
Головной мозг и ЦНС	22 (0,6%)	1,3%
Множественная миелома	17 (0,5%)	0,6%
Болезнь Ходжкина	15 (0,4%)	0,5%
Молочная железа	9 (0,2%)	0,1%
Кости	7 (0,2%)	0,2%
Все локализации	3677 (100,0%)	45887 (100,0%)

Заключение

При анализе заболеваемости ЗНО и СД 2 типа мужского населения г. Минска и Минской области нами была отмечена высокая распространенность такой ассоциации. При этом РПЖ в структуре заболеваемости всех случаев достигал 21,0%. Учитывая новые взгляды на механизмы инсулинорезистентности и процессы канцерогенеза, можно предположить высокую вероятность вклада диагностируемых метаболических нарушений в формирование более высокого риска злокачественных заболеваний, включая РПЖ, у обследованного мужского населения Республики Беларусь. Обращает на себя внимание отсутствие в более половине проанализированных случаев (сочетания СД 2 типа и РПЖ) применения «канцеропротектора» и «инсулинсенситизатора» метформина в комбинированной терапии. Не исключено, что модификация такого кластера факторов риска как MetC и его компонентов [1, 3, 43] может явиться важным условием снижения онкологической заболеваемости в целом.

Литература

1. Вайнилович Е.Г., Лущик М.Л., Данилова Л.И. Влияние амбулаторной программы интенсивного обучения пациентов с сахарным диабетом на качество жизни // Здоровоохранение. – 2014. – №11. – С. 6-10.
2. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Павловичев А.А., Тхагапсоева Р.А. Эффективность и безопасность препаратов тестостерона в лечении гипогонадизма у мужчин // Фарматека. – 2009. – №16. – С. 23-30.
3. Данилова Л.И. Перспективные направления развития современной эндокринологии // Лечебное дело. – 2013. – №5. – С. 6-10.
4. Данилова Л.И., Бурко И.И., Исачкина О.Н. и др. Избыточная масса тела и ожирение: контроль поступающих с пищей жиров // Здоровоохранение. – 2014. – №12. – С. 50-53.
5. Иремашвили В.В. Метаболический синдром и рак предстательной железы: есть ли связь? // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №25. – С.1667-1671.
6. Красный С.А., Суконко О.Г., Тарендь Д.Т. и др. Скрининг рака предстательной железы в Республике Беларусь. – Минск: Принтхаус, 2015. – 160 с.

7. Лактионов К.П., Николаенко Л.О., Беришвили А.И. Метаболический синдром и рак органов репродуктивной системы (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2014. – №2. – С. 56-58.
8. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2005–2014) / ред. О.Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2015. – 206 с.
9. Романовский А.А., Данилова Л.И., Корытько С.С. и др. Практическое использование республиканского регистра «Сахарный диабет» // Лечебное дело. – 2013. – №5. – С. 30-32.
10. Суконко О.Г., Красный С.А., Османов А.Е. и др. Рак предстательной железы в Республике Беларусь: вчера, сегодня, завтра // Здоровоохранение. – 2013. – №11. – С. 34-42.
11. Томова И.В., Бурый Е.В., Мельник К.П. Основы построения нейросетевой математической модели взаимосвязи заболеваемости раком предстательной железы и характера служебной деятельности сотрудников МВД // Медицинский вестник МВД. – 2015. Т.74, №1. – С. 55-59.
12. Фишман М.Б., Седов В.М., Куприн П.Е. и др. Лапароскопические бариатрические и пластические операции в лечении метаболических нарушений // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – Т. 16, №6. – С. 14-18.
13. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence / European Urology. – 2013. – V.63, N5. – P. 800-809.
14. Bansal D., Bhansali A., Kapil G. et al. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2013. – V.16, N3. – P. 151-158.
15. Beebe-Dimmer J.L., Nock N.L., Neslund-Dudas C. et al. Racial differences in risk of prostate cancer associated with metabolic syndrome // Urology. – 2009. – V.74, N1. – P. 185-190.
16. Blanc-Lapierre A., Spence A., Karakiewicz P.I. et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada // BMC Public Health. – 2015. – V.15, N1. – P. 919.
17. Cohn J.A., Dangle P.P., Wang C.E. et al. The prognostic significance of perineural invasion and race in men considering active surveillance // BJU International. – 2014. – V.114, N1. – P. 75-80.
18. Coward R.M., Simhan J., Carson 3rd C.C. et al. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy // BJU International. – 2009. – V.103, N9. – P. 1179-1183.
19. De Nunzio C., Aronson W., Freedland S.J. et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases // Eur. Urol. – 2012. – V.61, N3. – P. 560-570.
20. De Nunzio C., Tubaro A. Prostate cancer: Diabetes and prostate cancer – an open debate // Nature Reviews Urology. – 2013. – V.10, N1. – P.12-14.
21. Discacciati A., Orsini N., Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer – a dose-response meta-analysis of prospective studies // Annals of Oncology. – 2012. – V.23, N7. – P. 1665-1671.
22. Engeland A., Tretli S., Bjorge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a followup of 950000 Norwegian men // British Journal of Cancer. – 2003. – V.89, N7. – P. 1237-1242.
23. Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis // Journal of Endocrinological Investigation. – 2013. – V.36, N2. – P. 132-139.
24. Ford E.S., Giles W.H., Mokdad A.H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults // Diabetes Care. – 2004. – V.27, N10. – P. 2444-2449.
25. Frattaroli J., Weidner G., Dnistrian A.M. et al. Clinical events in prostate cancer lifestyle trial: results from two years of follow-up // Urology. – 2008. – V.72, N6. – P. 1319-1323.
26. Freedland S.J., Platz E.A. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data / Epidemiologic Reviews. – 2007. – V.29. – P. 88-97.
27. Freedland S.J., Sun L., Kane C.J. et al. Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center databases // BJU International. – 2008. – V.102, N8. – P. 969-974.
28. Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence in 2012 [Electronic resource] // International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. – Mode of access: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. – Date of access: 03.11.2015.
29. Gong Z., Neuhaus M.L., Goodman P.J. et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2006. – V.15, N10. – P.1977-1983.
30. Hatzimouradis K., Hatzichristou D. Testosterone and erectile function: an unresolved enigma / European Urology. – 2007. – V.52, N1. – P. 26-28.
31. Hsing A.W., Sakoda L.C., Chua S., jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – V.86, N3. – P. 843-857.
32. Iremashvili V., Soloway M.S., Rosenberg D.L., Manoharan M. Clinical and demographic characteristics associated with prostate cancer progression in patients on active surveillance // The Journal of Urology. – 2012. – V.187, N5. – P. 1594-1599.

33. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // *BMC Medicine*. – 2011. – V.9. – P. 48.
34. Laukkanen J.A., Laaksonen D.E., Niskanen L. et al. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2004. – V.13, N10. – P. 1646-1650.
35. Loeb S., Bruinsma S.M., Nicholson J. et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification // *European Urology*. – 2015. – V.67, N4. – P. 619-626.
36. MacInnis R.J., English D.R. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis // *Cancer Causes Control*. – 2006. – V.17, N8. – P. 989-1003.
37. Martin R.M., Vatten L., Gunnell D. et al. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway // *Cancer Causes Control*. – 2009. – V.20, N7. – P. 1181-1192.
38. Ornish D., Weidner G., Fair W.R. et al. Intensive lifestyle changes may affect the progression of prostate cancer // *The Journal of Urology*. – 2005. – V.174, N3. – P. 1065-1069.
39. Prostate Cancer – Molecular Biology [Electronic resource] // *Cancer Genetics WEB*. – Mode of access: <http://www.cancerindex.org/geneweb/X0904.htm>. – Date of access: 06.11.2015.
40. Raynaud J.P. Testosterone deficiency syndrome: treatment and cancer risk // *Journal of Steroid Biochemistry. Mol. Biol.* – 2009. – V.114, N1–2. – P. 96-105.
41. Rinnab L., Gust K., Hautmann R.E. et al. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. The current position 67 years after the Huggins myth // *Der Urologe. Aug. A.* – 2009. – V.48, N5. – P. 516-522.
42. Rosano G.M. Androgens and coronary artery disease. A sex-specific effect of sex hormones? // *European Heart Journal*. – 2000. – V.21, N11. – P. 868-871.
43. Sanchis-Bonet A., Ortiz-Vico F., Morales-Palacios N., Sanchez-Chapado M. The association between metabolic syndrome and prostate cancer: Effect on its aggressiveness and progression // *Actas Urologicas Espanolas*. – 2014. – V.39, N1. – P. 372-376.
44. Shikata K., Ninomiya T., Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: review of the epidemiological evidence // *Cancer Science*. – 2013. – V.104, N4. – P. 9-14.
45. Svartberg J. Should men be treated with testosterone? / *Tidsskrift for Den norske legeforening (Journal of the Norwegian Medical Association)*. – 2005. – V.125, N7. – P. 879-882.
46. Von Hafe P., Pina F., Perez A. et al. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer // *Obesity research*. – 2004. – V.12, N12. – P. 1930-1935.
47. Xiang Y.-Z., Xiong H., Cui Z.-L. et al. The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence [Electronic resource] // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2013. – V.32, N1. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598969/pdf/1756-9966-32-9.pdf>. – Date of access: 10.11.2015.

Информация об авторах

Суконко Олег Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». E-mail: oncobel@omr.med.by

Данилова Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: larisa.dan@gmail.com

Шиманец Сергей Валерьевич – младший научный сотрудник диагностического отдела с группой лучевой диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», научный сотрудник научно-исследовательской лаборатория ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования». E-mail: s.shimanets@gmail.com

УДК 616.34-007.272.001.6

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ КИШКИ ПРИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

© Родин А.В., Плешков В.Г.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: острая кишечная непроходимость является одним из наиболее тяжелых хирургических заболеваний. Одним из ключевых этапов хирургического лечения острой кишечной непроходимости является оценка жизнеспособности кишки. В представленном обзоре рассмотрены различные способы определения жизнеспособности кишки во время операции по поводу острой кишечной непроходимости. Особое внимание уделено инструментальным способам выявления некроза кишечной стенки. Показано, что визуальная оценка витальных свойств кишки не всегда достоверна, и в сомнительных случаях должна быть дополнена инструментальным обследованием.

Ключевые слова: острая кишечная непроходимость, хирургическая операция, жизнеспособность кишки

EVALUATION OF THE VIABILITY OF THE INTESTINE DURING SURGICAL TREATMENT IN THE COURSE OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

Rodin A.V., Pleshkov V.G.

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

Summary: acute intestinal obstruction is one of the most severe surgical diseases. One of the most important stages of surgical treatment of acute intestinal obstruction is evaluation of the intestinal vitality. Various methods to assess viability of the intestine in surgery of acute intestinal obstruction are considered in the review. Special attention has been given to instrumental methods of detection of necrosis of the intestinal wall. It is presented that visual evaluation of the vitality of the intestine is not correct in some cases and should be complemented with instrumental methods of examination.

Key words: acute intestinal obstruction, surgery, viability of intestine

Введение

Острая кишечная непроходимость (ОКН) среди острых хирургических заболеваний органов брюшной полости является одним из наиболее трудных для диагностики, отличается тяжелым клиническим течением [34].

Механизм развития ОКН сопровождается ишемией, гипоксией стенки кишки. Гипоксия кишки при данной патологии носит смешанный и многокомпонентный характер, патогенетическую основу ее составляют глубокие расстройства внешнего дыхания, гемодинамики, микроциркуляции и метаболизма [6, 15]. Изменения кишечной стенки, подвергшейся ишемии, через 2 ч. становятся критическими, а спустя 3 ч. принимают необратимый характер [1]. В начальной стадии развиваются некробиотические изменения в стенке органа, а затем тотальный некроз вовлеченного в патологический процесс участка, с последующей перфорацией и, как следствие, развитием перитонита [6, 22, 38].

В процессе операции по устранению явлений ОКН одной из главных задач является оценка жизнеспособности кишки. Субъективно возникающие сомнения в жизнеспособности стенки органа решаются в пользу резекции [26]. Тем не менее, необоснованная резекция жизнеспособной кишки может стать причиной энтеральной недостаточности. Если же оставить некротически измененную кишку, то это неизбежно приведет к развитию перитонита [33].

Поэтому важно выявить границы необратимого повреждения органа, и тем самым исключить необходимость резекции жизнеспособных отделов кишки.

Клинические способы интраоперационного определения жизнеспособности кишки

Визуальная оценка (метод Керте), включающая определение цвета кишки, перистальтики и пульсации сосудов брыжейки, далеко не всегда позволяет выявить необратимое поражение органа. Явными признаками некроза являются темная окраска и тусклость серозной оболочки, дряблая истонченная стенка, отсутствие перистальтики кишки и пульсации сосудов брыжейки [44, 46]. Этот понятный субъективизм позволил многим хирургам останавливаться на резекции проксимального отдела кишки длиной 40 см от патологической зоны и 20 см дистальной части кишки [35].

Однако по цвету кишки можно достоверно отличить только практически нормальную кишку от явно нежизнеспособной. Перистальтика же может наблюдаться длительное время даже после некроза слизистого слоя, а в жизнеспособной кишке может отсутствовать. При этом вследствие отсутствия поступления кислорода могут возникать резкие сокращения кишки, которые ошибочно расцениваются как перистальтические. Пульсация в сосудах брыжейки может сохраняться при наличии тяжелого расстройства кровообращения непосредственно в стенке кишки [18].

Метод Керте может быть дополнен следующим способом. Производится выделение ишемизированной кишки с последующим визуальным выявлением границы между здоровой и пораженной тканью кишки по цвету серозной оболочки, частоте перистальтики кишки и пульсации ее кровеносных сосудов. После выделения пораженного фрагмента выполняется перевязка аркад брыжеечных артерий, снабжающих кровью интактные участки кишки с обеих сторон пораженного участка кишечника. По формированию отчетливой демаркационной линии между здоровой и пораженной тканью кишки можно определить границы жизнеспособного и нежизнеспособного участков [23]. Однако данная методика сложна в техническом исполнении и опять же основана на визуальной оценке изменений сегмента кишечника.

Если имеются сомнения в жизнеспособности кишки, то используются методы ее восстановления. Петля кишки может быть обложена салфетками с горячим физиологическим раствором, а в брыжейку введен 0,25% раствор новокаина. Тем не менее, следует учесть, что нагревание ишемизированного участка кишки может привести к прогрессированию патологического процесса, а местное охлаждение наоборот оказывает протекторное действие, которое основано на уменьшении потребности ткани в кислороде [11].

Для медикаментозной стимуляции кровотока в петле тонкой кишки возможно внутривенное капельное введение 0,9% раствора хлорида натрия из расчета 10-20 мл/кг. Препарат оказывает дезинтоксикационное и гидратирующее действие, увеличивает объем жидкости, циркулирующей в сосудах [28].

Клинические способы определения жизнеспособности кишки, основанные на визуальной диагностике ишемического повреждения органа, не лишены субъективности, и ориентация только на них может привести к неправильной оценке витальных свойств органа.

Инструментальные способы определения жизнеспособности кишки

Предложены способы определения степени поражения кишечника с помощью так называемой пигментной вазоскопии, то есть введения красящих веществ в сосуды органа. При этом выделяется пораженный участок кишечника и вводится в корень его брыжейки краситель (1% раствор метиленового синего). Через 10-15 мин. после введения красителя оценивается окрашивание стенки кишечника. После определения зоны некроза устанавливаются границы резекции кишечника, отступя 3 см от границы некроза в сторону здоровых тканей [17].

Относительно простым и доступным методом является трансиллюминационная вазоскопия, при которой исследуют картину сосудистой сети кишечника. При проведении данной методики участок кишки прижимают к источнику света до исчезновения сосудистого рисунка, после чего, ослабляя давление, наблюдают заполнение запустевших сосудов. По динамике заполнения сосудов, а также по характерным картинам сосудистых сетей определяют степень кровоснабжения данной зоны кишечника. Ангиологическая картина нежизнеспособной кишки представляет собой бесструктурные образования, соответствующие детриту, эмболы и пузырьки газа во внутриорганных венах, фрагментация сосудов кишечной стенки. Кроме того пассивное кровенаполнение и низкое давление в сосудах подслизистого слоя, а также отсутствие динамики повышения давления после восстановления кровотока служат абсолютным показанием к резекции кишки [30].

З.М. Сигал и соавт. (2005) использовали следующий способ определения нарушений жизнеспособности органов желудочно-кишечного тракта. В качестве функциональных параметров определяли амплитуду пульсовых осцилляций, период моторной волны и показатель тканевой

оксигенации. При этом измерение амплитуды пульсовых осцилляций и показателя тканевой оксигенации в исследуемом участке проводили в период не менее одной моторной волны. При значениях одной и более амплитуд пульсовых осцилляций менее 2 мм и показателя тканевой оксигенации менее 80% судили о нарушениях жизнеспособности исследуемого участка. При отсутствии моторики в исследуемом участке одновременно определяли период моторной волны в смежном интактном участке. При значениях одной и более амплитуд пульсовых осцилляций менее 2 мм и показателя тканевой оксигенации менее 80% в исследуемом участке за период одной моторной волны в смежном интактном участке судили о нарушениях жизнеспособности исследуемого участка [29].

Между степенью кровоснабжения тканей и содержанием растворенного в тканевой жидкости кислорода существует корреляция, что используется в полярографическом методе [5]. Уровень напряжения кислорода отражает наличие или отсутствие изменений кровотока в области измерения. Доказано, что парциальное давление кислорода в слизистой кишки снижается при уменьшении кровотока до 30% от исходного [10].

Возможно применение такой методики, как пульсоксиметрия, что позволяет оценивать артериальную перфузию кишечника. Пульсоксиметрический способ определения регионарного насыщения гемоглобина кислородом в артериальном микроциркуляторном русле стенки тонкой кишки дает возможность точного и быстрого определения отсутствия артериальной перфузии и развивающегося некроза кишки. При этом уровень насыщения гемоглобина кислородом приводящего отдела кишки снижается при увеличении срока непроходимости и приближении к зоне непроходимости. Данный метод может быть использован для прогнозирования жизнеспособности тонкой кишки и состоятельности межкишечных анастомозов в послеоперационном периоде [37]. Формирование межкишечных анастомозов целесообразно выполнять при значениях индекса жизнеспособности шовной полосы выше или равном 1, капиллярном кровотоке $12,3 \pm 0,5$ мм/с и насыщении кислородом гемоглобина артериальной крови $94 \pm 1\%$ [19].

Предложена методика определения обратимости ишемии тканей, в том числе и кишечника, путем регистрации параметров гемодинамики при измерении непульсовой относительной оптической плотности. Непульсовая относительная оптическая плотность регистрируется в инфракрасном диапазоне излучения с длиной волны 0,94-0,96 мкм при сдавливании тканей от 0 до 160 мм рт.ст. через каждые 10 мм рт.ст. По изменению оптической плотности рассчитывается относительная величина функционирования кровеносных сосудов, и при функционировании более 17% сосудистых коллекторов с внутрипросветным кровяным давлением более 40 мм рт. ст. ишемия ткани считается обратимой [8].

При исследовании показателей гемодинамики путем измерения оптической плотности участка стенки кишки в инфракрасном диапазоне непульсовая относительная оптическая плотность ишемизированного и интактного участков стенки кишки измеряется в исходном состоянии и при локальной компрессии их до 180 мм рт. ст. После этого рассчитываются отношение градиентов непульсовой относительной оптической плотности и отношение показателей непульсовой относительной оптической плотности. При сочетании отношения градиентов непульсовой относительной оптической плотности, меньшего или равного 2,3, и отношения показателей непульсовой относительной оптической плотности при исходном состоянии интактного и ишемизированного участков, менее или равного 1,8, ишемизированный участок считается нежизнеспособным [7].

Существующие неинвазивные способы, позволяющие косвенно судить о нежизнеспособности кишечника, такие, как изменения рН серозного и слизистого слоев кишки, исследование энзиматических маркеров некроза кишечной стенки, локальная термометрия являются неспецифичными, дают лишь поверхностное представление о характере нарушений в кишечной стенке [45].

Большую группу составляют методы определения состояния кишечника на уровне микроциркуляции, в основе которых лежит люминесцентный анализ. Краситель (флюоренат) в организме разносится кровеносной системой и вскоре выходит из микрососудистого русла в межклеточное пространство, окрашивает его, а затем выводится из тканей. Таким образом, наблюдается общая характерная картина флюоресценции, складывающаяся из флюоресценции межклеточной жидкости и флюоресценции капиллярной кровеносной и лимфатической сети. Таким образом, определяются хорошо кровоснабжаемые ткани по специфическому свечению. Ткани, в которых кровоснабжение резко нарушено, остаются темными. Однако трудность и субъективность оценки результатов ограничивают применение данной методики в клинической практике [42].

Широкое развитие и распространение получил метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) в исследовании микроциркуляции. Для диагностики применяется зондирование ткани лазерным излучением. Обработка отраженного от ткани излучения основана на выделении из зарегистрированного сигнала доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, пропорционального скорости движения эритроцитов. В ходе проводимых исследований обеспечивается регистрация изменения потока крови в микроциркуляторном русле – флоуметрия. Так, Ю.С. Винник и соавт. (2003) разработали метод определения жизнеспособности кишки и оптимальных границ резекции при странгуляционной кишечной непроходимости. Лазерной доплеровской флоуметрией исследуют микроциркуляцию кишки. Кишку признают жизнеспособной, если после устранения причины странгуляции и проведения реабилитационных мероприятий перфузия кишечной стенки составляет 30 мл/мин/100 г ткани и выше для тонкой кишки, 20 мл/мин/100 г ткани – для толстой кишки. При показателях ниже 30 мл/мин/100 г ткани для тонкой и ниже 15 мл/мин/100 г ткани для толстой кишки проводят резекцию, которую осуществляют проксимальнее и дистальнее некротизированного участка, в зонах с нормальными показателями микроциркуляции для данного отдела кишечника [3].

При некрозе стенки ишемизированной кишки микроциркуляция, измеряемая с помощью ЛДФ, не определяется. Если же кишка после проведения лечебных мероприятий, осуществляемых в течение 15-20 минут никак не реагирует улучшением показателей микроциркуляции, или же они значительно ухудшаются, то данная кишка признается нежизнеспособной и подвергается резекции [36].

Много работ посвящено изучению эффективности ультразвукового исследования при диагностике острой непроходимости кишечника. Ряд исследователей указывает на то, что обзорное ультразвуковое исследование брюшной полости позволяет не только диагностировать острую кишечную непроходимость, но и оценить состояние кишечной стенки. При этом определяется утолщение стенки кишки, напрямую связанное с выраженностью отека стенки, растяжением кишки, что позволяет судить о состоянии кровоснабжения кишки, также иногда дает возможность заподозрить этиологию кишечной непроходимости. Более совершенным методом является ультразвуковая доплерография. Преимуществом ее, наряду с возможностями ультразвукового сканирования, является возможность исследования кровотока в стенке органов [16, 39].

В исследованиях С.А. Афендулова и Б.В. Цхай (2007) предложен следующий способ диагностики жизнеспособности кишки. Интраоперационно определяют расположение краевой артерии исследуемого сегмента кишки и явно жизнеспособного участка. В проекции краевого сосуда на брюжейку укладывают стерильный резервуар из эластического латекса, заполненный жидкостью. Выполнив интраоперационно ультразвуковую доплерографию краевого сосуда через полученное эхоокно, позволяющее путем давления на него датчиком добиться требуемой глубины сканирования. Оценку жизнеспособности исследуемого сегмента кишки проводят путем сравнения характеристик кровотока питающей его краевой артерии по сравнению с жизнеспособным участком [2].

Главными недостатками методов с использованием ультразвуковой диагностики являются техническая сложность, необходимость наличия высокоточного медицинского оборудования и высококвалифицированного медицинского персонала. Кроме того, данные исследования не всегда позволяют выявить нежизнеспособные участки кишечника, особенно при наличии протяженных участков ишемии органа [43].

Ряд научных работ посвящен возможностям компьютерной томографии при диагностике ОКН. Однако данное исследование несет высокую лучевую нагрузку для организма, и эффективность его в диагностике ишемического повреждения кишечной стенки при данной патологии не доказана [40].

Для оценки жизнеспособности кишки, а также в хирургическом лечении ОКН может быть использовано лапароскопическое исследование [14]. Причем лапароскопия особенно информативна в тех случаях, когда нет уверенности в жизнеспособности кишечника, и требуется динамическое наблюдение за состоянием органа. Однако оценка состояния кишечной стенки при проведении лапароскопии носит субъективный характер. Кроме того, выполнение лапароскопии при ОКН сопряжено с более высоким риском повреждения кишечника, что связано как с непосредственными изменениями кишки, характеризующимися увеличением ее диаметра, снижением подвижности и истончением стенки, так и с наличием фиксирующих висцеропариетальных сращений [31].

Биофизические способы определения жизнеспособности кишки

На информативность анализа электрической активности кишечной стенки в условиях ишемии указывал J.K. Ladipo et al. (2003) [41]. Эффективность электрогастроэнтерографии была описана в работе Красильникова Д.М. и соавт. (2004). По их данным электрогастроэнтерография является высокоинформативным методом диагностики острой кишечной непроходимости различного генеза [13].

Жизнеспособность кишки можно определить на основании неодинаковой электропроводности интактных и пораженных петель. В эксперименте изменение электропроводности отмечается на пятой минуте после прекращения кровотока при перевязке магистральных сосудов брыжейки. При трехчасовой ишемии электропроводность падает на 60%, что указывает на потерю жизнеспособности кишечной стенки [12]. Данные, полученные А.М. Карякиным и соавт. (1995), также подтвердили возможность достоверной регистрации резкого нарушения кровотока в кишечнике, используя электромиографическое исследование [9].

Власов А.П. и соавт. (1998) прогнозировали жизнеспособность кишки следующим образом. С помощью электродов проводили регистрацию биоэлектрической активности тканей кишки путем прикладывания электродов к кишечной стенке. При этом снижение окислительно-восстановительного потенциала более чем на 71,86 мВ в тонкой кишке и более чем на 87,94 мВ в толстой кишке давало неблагоприятный прогноз их жизнеспособности [4].

В работах В.А. Ступина и соавт. (2003) использован способ диагностики жизнеспособности кишки при мезентериальном тромбозе, заключающийся в измерении электрического сигнала от органов ЖКТ поминутно на частотах 0,01-0,25 Гц. Мониторирование сигнала проводилось непрерывно в течение 2-48 ч. с помощью наложенных на поверхность тела пациента электродов [32].

Методика определения жизнеспособности кишки, предложенная В.В. Плечевым и соавт. (2005), включает денервацию симпатических нервных волокон, идущих вдоль непарных висцеральных ветвей брюшной аорты, оценку тонуса стенки, микроциркуляции и перистальтики кишки. Денервацию выполняют диадинамическими токами. При этом производят установку одного электрода (анода) у корня брыжейки тонкой кишки, а другой электрод (катод) устанавливают на противобрыжеечной стороне пораженного сегмента. Электроды подключают к аппарату, генерирующему диадинамические токи, а воздействие осуществляют двухполупериодными непрерывными токами в течение 1-2 мин., при этом поэтапно переставляя катод и определяя границы отсутствия перистальтики [21].

Оригинальный способ определения жизнеспособности тканей кишечника предложили М.Р. Сапин и др. (2006). Используется устройство, которое содержит два электрода, соединенных с генератором переменного напряжения, и осциллограф для измерения амплитуды напряжения, включенный между электродами. Электроды выполнены в виде бранш пинцета, электрически изолированных друг от друга в месте их крепления, а генератор – с возможностью формирования переменного напряжения синусоидальной формы с амплитудой 3 В и частотой 20 кГц, при этом один из электродов соединен с генератором через активное сопротивление величиной 1,8 кОм. Сначала определяют амплитуду напряжения между электродами при отсутствии между ними исследуемой ткани. Затем захватывают электродами поперек участок исследуемой кишки, сжимают ее до соприкосновения внутренних поверхностей и регистрируют изменения полного сопротивления исследуемой кишки путем фиксации изменений измеренных значений амплитуды напряжения между электродами. Жизнеспособность исследуемой кишки определяется по уменьшению амплитуды напряжения не менее чем в 1,75 раза между электродами при наличии исследуемой ткани в сравнении с амплитудой напряжения между теми же электродами при ее отсутствии [27].

Одним из критериев жизнеспособности тонкой кишки при острой странгуляционной кишечной непроходимости в эксперименте является выраженность реакции гладких миоцитов на введение серотонина адипината после устранения непроходимости, проявляющаяся увеличением амплитуды миоэлектрической активности тонкой кишки. Увеличение амплитуды миоэлектрической активности тонкой кишки $\leq 20\%$, после устранения острой кишечной непроходимости и введения серотонина адипината, в сравнении с показателями электроэнтерографии до введения лекарственного препарата, указывает на необратимость изменений кишечной стенки [1].

Возможным методом оценки биофизических изменений стенки кишки при острой кишечной непроходимости является биоимпедансометрия [20]. Биологические ткани обладают определенным сопротивлением электрическому току, которое носит название полного электрического сопротивления, или импеданса. Гибель клеток и тканей сопровождается

нарушением целостности клеточных мембран, а также выходом внутриклеточного матрикса, содержащего электролиты, в межклеточное пространство. Все это ведет к падению полного электрического сопротивления (импеданса) ткани.

При исследовании изменений показателей электрического импеданса тонкой и толстой кишки в условиях экспериментальной острой кишечной непроходимости было выявлено падение значений биоимпедансометрии кишечной стенки по сравнению с нормой. При этом в зонах как толстой, так и тонкой кишки, где показатели электрического импеданса были меньше 2 кОм, не зависимо от сроков развития патологического процесса, кишка признана нежизнеспособной, что подтверждено данными гистологического исследования [24, 25].

Заключение

Лечение острой кишечной непроходимости остается одной из наиболее актуальных проблем ургентной хирургии в связи с высокой смертностью больных, ростом числа и тяжестью инфекционных осложнений. При этом одним из ключевых моментов оперативного лечения данной патологии является оценка жизнеспособности кишки. Решить эту задачу в большинстве случаев удается с помощью обычных клинических признаков, таких как пульсация сосудов, цвет, температура, перистальтика.

Тем не менее, в сомнительных случаях визуальные изменения в кишечной стенке трактуются как необратимые. Это приводит к резекции кишки в пределах заведомо здоровых тканей: удаляется 30-40 см в проксимальном и 15-20 см в дистальном направлениях от границы макроскопически видимой измененной части кишки.

С одной стороны, интраоперационная гипердиагностика патологических изменений в кишечной петле может стать причиной необоснованной обширной резекции органа, что в дальнейшем приведет к развитию энтеральной недостаточности. С другой стороны – невыявление некротически измененных участков кишечной стенки приведет к прогрессированию патологического процесса, что несет угрозу жизни.

Именно поэтому в сомнительных случаях при оценке жизнеспособности кишки во время операции клинические признаки необходимо дополнять инструментальными способами, которые объективизируют визуальные данные, что предотвратит возникновение и развитие тяжелых осложнений в послеоперационном периоде. Однако многообразие методик определения витальных свойств кишечной стенки свидетельствует о том, что идеального способа, который бы полностью устраивал хирургов, в настоящее время нет. Все это предрасполагает к поиску, разработке и апробации новых способов определения жизнеспособности кишки в условиях острой кишечной непроходимости.

Литература

1. Альянов А.Л., Горпинич А.Б., Матюхин А.Н. и др. Фармакокоррекция ишемического поражения печени и кишечника в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т.25, №2. – С. 13-14.
2. Афендулов С.А., Цхай Б.В. Способ оценки жизнеспособности ободочной кишки // Патент РФ на изобретение №2295293. Опубликовано 20.03.2007. Бюллетень №8.
3. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Первова О.В. Способ определения жизнеспособности кишки и оптимальных границ резекции при странгуляционной кишечной непроходимости // Патент РФ на изобретение №2200472. Опубликовано 20.03.2003. Бюллетень №8.
4. Власов А.П., Маркосян С.А., Рубцов О.Ю. и др. Способ прогнозирования жизнеспособности кишки // Патент РФ на изобретение №2123696. Опубликовано 20.12.1998. Бюллетень №35.
5. Вовенко Е.П. Кислородные микроэлементы для физиологических исследований // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т.7, №1. – С. 64-71.
6. Ерюхин И.А., Петров В.П., Ханевич М.Д. Кишечная непроходимость: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 1999. – 448 с.
7. Жижин Ф.С., Тихомирова О.А., Точиллов С.Л. Способ диагностики нежизнеспособности стенки кишки при ее ишемии // Патент РФ на изобретение №2229259. Опубликовано 27.05.2004. Бюллетень №15.
8. Жижин Ф.С., Точиллов С.Л., Тихомирова О.А. Способ определения обратимости ишемии тканей // Патент РФ на изобретение №2162294. Опубликовано 27.01.2001. Бюллетень №3.

9. Карякин А.М., Иванов М.А., Дорофеев Н.Р. К методике оценки состояния кишки и хирургической тактике при острой кишечной непроходимости // «Острый живот» в практике скорой и неотложной медицинской помощи: Сборник научных трудов. – СПб., 1995. – С. 92-94.
10. Колибаба С.С. Об уровне резекции тонкого кишечника при острой непроходимости его // Клиническая хирургия. – 1974. – №8. – С. 30-33.
11. Костин А.Е. Охлаждение кишки с целью восстановления ее жизнеспособности // Вестник хирургии. – 1985. – Т.134, №3. – С. 52-54.
12. Костин А.Е., Мясников А.Д. Некоторые вопросы хирургического лечения острой механической непроходимости кишечника // Острые хирургические заболевания брюшной полости: Тезисы докл. Пленума комиссии АМН СССР и Всесоюзной конференции по неотложной хирургии. – Ростов-на-Дону, 1991. – С. 66-68.
13. Красильников Д.М., Миннуллин М.М., Фаррахов А.З. и др. Биоэлектрическая активность желудочно-кишечного тракта при острой кишечной непроходимости // Вестник хирургии. – 2004. – Т.163, №1. – С. 25-27.
14. Кудрявцев П.В., Панченков Д.Н., Лакунин К.Ю. и др. Лапароскопия в лечении острой тонкокишечной непроходимости // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т.7, №3. – С. 228-236.
15. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 480 с.
16. Леонтьев С.Н., Совцов С.А., Подшивалов В.Ю. Диагностическая ценность доплерографии при механической кишечной непроходимости // Вестник хирургии. – 2002. – Т.161, №2. – С. 37-39.
17. Мадьяров В.М., Ташев И.А., Андреев Г.Н., Жанбырбай Б.К. Способ определения границ резекции тонкого кишечника при его некрозе // Патент РФ на изобретение №2279852. Опубликовано 20.07.2006. Бюллетень №20.
18. Москаленко В.И. Интраоперационная диагностика жизнеспособности кишки люминесцентным методом: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1999. – 106 с.
19. Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Рамазанов М.М., Алиев Э.А. Интраоперационная оценка жизнеспособности кишки при острой кишечной непроходимости // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №2. – С. 161-165.
20. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родин А.В. Биоимпедансный анализ в медицине // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – №2. – С. 80-86.
21. Плечев В.В., Изосимов А.Н., Гумеров А.А. и др. Способ определения жизнеспособности кишки // Патент РФ на изобретение №2261042. Опубликовано 27.09.2005. Бюллетень №27.
22. Плечев В.В., Пашков С.А., Латыпов Р.З. и др. Острая спаечная кишечная непроходимость (проблемы, решения). – Уфа: Изд-во «Башкортостан», 2004. – 280 с.
23. Подкаменев В.В., Мигунов В.Е., Носков А.П., Вертглиб В.В. Способ определения жизнеспособности кишки // Патент РФ на изобретение №2043750. Опубликовано 20.09.1995. Бюллетень №26.
24. Родин А.В., Плешков В.Г., Леонов С.Д. Определение жизнеспособности кишечника при острой кишечной непроходимости в эксперименте // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т.4, №1. – С. 145-147.
25. Родин А.В., Плешков В.Г., Леонов С.Д., Баженов С.М. Диагностические возможности биоимпедансометрии при острой кишечной непроходимости в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т.155, №6. – С. 776-779.
26. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. – М.: Триада-Х, 2006. – 640 с.
27. Сапин М.Р., Милюков В.Е., Лашнев С.Т. Способ определения жизнеспособности тканей кишечника и устройство для его осуществления // Патент РФ на изобретение №2267986. Опубликовано 20.01.2006. Бюллетень №2.
28. Сигал З.М., Золотарев К.Е. Восстановление жизнеспособности кишечника после разущемления // Сборник материалов Всероссийского пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» Межведомственного научного совета по хирургии Минздравсоцразвития и РАМН и Всероссийской конференции хирургов. – Н. Новгород, 2009. – С. 34.
29. Сигал З.М., Халимов Э.В. Способ определения нарушений жизнеспособности органов и тканей желудочно-кишечного тракта // Патент РФ на изобретение №2248746. Опубликовано 27.03.2005. Бюллетень №9.

30. Сигал М.З., Сигал З.М. Интраорганный гемодинамика в полых органах при операциях в брюшной полости. – Казань: Издательство Казанского университета, 1980. – 220 с.
31. Соболев В.Е. Лапароскопия при острой непроходимости кишечника // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – Т.13, №2. – С. 18-20.
32. Ступин В.А., Богданов А.Е., Мишулин Л.Е. и др. Способ диагностирования жизнеспособности кишки при мезентериальном тромбозе // Патент РФ на изобретение №2208380. Опубликовано 20.07.2003. Бюллетень №20.
33. Хендерсон Дж. М. Патология органов пищеварения. 3-е изд. (пер. с англ.) / Под ред. В.Ю. Голофеевского, Ю.В. Наточина. – М.: БИНОМ, 2010. – 272 с.
34. Чернов В.Н., Белик Б.М. Острая непроходимость кишечника (патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение): руководство для врачей. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
35. Чернов В.Н., Русаков С.Н. Объективизация оценки жизнеспособности кишки при ущемленных грыжах // Сборник материалов Всероссийского пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» Межведомственного научного совета по хирургии Минздравсоцразвития и РАМН и Всероссийской конференции хирургов. – Н. Новгород, 2009. – С. 42-43.
36. Чуприс В.Г. Острая тонкокишечная непроходимость неопухолевого генеза (патогенез, диагностика, лечение) (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... док. мед. наук. – СПб., 2009. – 41 с.
37. Шулейко А.Ч., Воробей А.В., Хулуп Г.Я. Регионарная гемодинамика тонкой кишки при экспериментальной тонкокишечной непроходимости // Новости хирургии. – 2008. – Т.16, №1. – С. 8-16.
38. Шулуто А.М., Ветшев П.С., Овчинников А.А. «Рабочий диагноз» в трудных хирургических ситуациях. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
39. Danse E.M., Kartheuser A., Paterson H.M., Laterre P.F. Color Doppler sonography of small bowel wall changes in 21 consecutive cases of acute mesenteric ischemia // Journal of the Belgian Society of Radiology. – 2009. – V.92, N4. – P. 202-206.
40. Fidler J.L., Guimaraes L., Einstein D.M. MR imaging of the small bowel // Radiographics. – 2009. – V.29, N6. – P. 1811-1825.
41. Ladipo J.K., Bradshaw L.A., Halter S., Richards W.O. Changes in intestinal electrical activity during ischaemia correlate to pathology // West African Journal of Medicine. – 2003. – V.22, N1. – P. 1-4.
42. Marchiando A.M., Shen L., Graham W.V. et al. Caveolin-1-dependent occludin endocytosis is required for TNF-induced tight junction regulation in vivo // The Journal of Cell Biology. – 2010. – V.189, N1. – P. 111-126.
43. Nylund K., Odegaard S., Hausken T. et al. Sonography of the small intestine // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – V.15, N11. – P. 1319-1330.
44. Siddiqua T., Easley D., Thomas S. et al. Visual diagnosis: a small bowel obstruction // Pediatrics in review. – 2009. – V.30, N12. – P. 486-490.
45. Takeuchi K., Tsuzuki Y., Ando T. et al. Clinical studies of strangulating small bowel obstruction // The American Journal of Surgery. – 2004. – V.70, N1. – P. 40-44.
46. Woo K., Major K., Kohanzadeh S., Allins A.D. Laparotomy for visceral ischemia and gangrene // The American Journal of Surgery – 2007. – V.73, N10. – P. 1006-1008.

Информация об авторах

Родин Антон Викторович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

Плешков Владимир Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом хирургии факультета ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mapal77@mail.ru

ПАТЕНТЫ, ИЗОБРЕТЕНИЯ, ОТКРЫТИЯ

УДК 616.127-005.8

ОРИГИНАЛЬНАЯ МЕТОДИКА ПУНКЦИОННОЙ ТРАНСВЕНОЗНОЙ ВРЕМЕННОЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

© Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В.

Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

Резюме: в настоящее время эффективность имеющейся методики временного трансвенозного ритмовождения составляет 47,9%, что связано с техническими недостатками процедуры. Разработали оригинальную поэтапную методику пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями. Методика включает способы фиксации, контроля фиксации и репозиции эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца. Способы применены у 143 пациентов с брадиаритмиями инфарктного генеза, в том числе 126 – в режиме VVI и 17 – DVI; 126 – при помощи монополярного желудочкового электрода ЭПВП, 17 – предсердно-желудочкового электрода ПЭДМ-9. Временное искусственное управление ритмом сердца продолжалось от 30 мин. до 18 сут. В результате использования оригинальных способов при проведении временного трансвенозного искусственного ритмовождения позволило повысить абсолютную эффективность процедуры в 2,1 раза и снизить летальность в 1,5 раза.

Ключевые слова: временная трансвенозная эндокардиальная электрокардиостимуляция, брадиаритмии, инфаркт миокарда

INNOVATIVE TECHNIQUE OF PUNCTURE TEMPORARY ARTIFICIAL PACEMAKER OF THE HEART: RESULTS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Osmolovsky A.N., Babyenkova L.V.

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

Summary: currently, effectiveness of existing methods of temporary artificial pacemaker is 47.9% due to certain technical deficiencies in the procedure. An innovative technique of temporal puncture endocardial electrical stimulation of the heart in patients with myocardial infarction complicated with bradyarrhythmia has been designed. The technique involves fixing, monitoring and reposition of endocardial electrode in the right ventricular of the heart. The techniques was applied at 143 patients with bradyarrhythmias infarction genesis, including 126 – VVI mode and 17 – DVI; 126 – monopolar ventricular electrode EPVP, 17 – atrioventricular electrode PEDM-9. Temporal artificial heart rhythm management lasted from 30 min. to 18 days. In temporal artificial pacemaker of the heart efficiency of the procedure improved 2.1 times and mortality rates decreased 1.5 times.

Key words: puncture temporary artificial pacemaker, bradyarrhythmias, myocardial infarction

Введение

Пункционная трансвенозная временная эндокардиальная электрическая стимуляция сердца (ПТВЭЭСС) является одним из перспективных методов лечения острых брадиаритмий, осложняющих течение различных сердечно-сосудистых заболеваний. Процедура хорошо переносится пациентами и не снижает качество жизни. В то же время эффективность использования ПТВЭЭСС при купировании брадиаритмий составляет до 47,9%, в основном, из-за несовершенства техники манипуляции [11].

На сегодняшний день нет четкой методики поэтапного проведения ПТВЭЭСС. При существующих подходах манипуляция занимает много времени, осуществляется, в основном, в стационарных условиях, требует высококвалифицированного специально подготовленного медперсонала и рентгенологического контроля. Неудачи восстановления сердечной деятельности при брадиаритмиях часто объясняются отсутствием различных ситуационных алгоритмов

манипуляций эндокардиальным электродом при проведении процедуры и поздним применением ПТВЭЭСС.

Целью исследования явилась разработка поэтапной методики ПТВЭЭСС, адаптированной к использованию у пациентов с инфарктом миокарда.

Методика

Пункционную трансвенозную временную эндокардиальную электрическую стимуляцию сердца провели 143 пациентам с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, в том числе 126 (88,1%) – в режиме VVI и 17 (11,9%) – DVI; 126 (88,1%) – при помощи монополярного желудочкового электрода ЭПВП, 17 (11,9%) – предсердно-желудочкового электрода ПЭДМ-9.

Всем пациентам процедура проводилась по жизненным показаниям без рентгенологического контроля по авторской методике с соблюдением этапности. У каждого брали письменное информированное согласие, а при отсутствии контакта с пациентом – решение о проведении ПТВЭЭС сердца принималось врачебным консилиумом. Временное искусственное управление ритмом сердца продолжалось от 30 мин. до 18 сут., в среднем $6 \pm 2,8$ сут.

Разработка и внедрение авторской методики ПТВЭЭС сердца у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, проводилась поэтапно. На первом этапе исследования надежность контакта стимулирующего электрода с эндокардом правого желудочка сердца проверили способом контроля фиксации эндокардиального электрода [7, 8] у 25 пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями.

На втором этапе исследования 118 пациентам с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, при выполнении ПТВЭЭС сердца применили оригинальные способ фиксации эндокардиального электрода и способ контроля фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца [6, 10], в том числе репозицию эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца [5, 9] провели 42 пациентам с неэффективным временным ритмовождением.

Катетеризацию правого желудочка сердца эндокардиальным электродом осуществляли пункционным трансвенозным путем через подключичную вену требуемой (правой или левой) стороны тела посредством использования электрода с прямым стилетом, оттянутым назад из его внутреннего канала на несколько сантиметров (5-7 см индивидуально!), вводимого непрерывным поступательным вращением проксимального конца стилета, после проведения электрода в венозное русло на глубину 15-17 см от места прокола кожи, при одновременном поворачивании пациента на левый бок [3].

Измеряли визуально глубину введения электрода, учитывая одновременно воспроизводимые эффекты электростимуляции и, тем самым, определяли положение электрода: в правом желудочке сердца – по навязыванию искусственного ритма сердцу; в стволе легочной артерии – по отсутствию ритмовождения; в нижней полой вене – по навязыванию электроимпульсного возбуждения диафрагме. Установление положения электрода в правом желудочке сердца по навязыванию искусственного ритма сердцу производили: оттягиванием электрода назад из венозного русла на несколько сантиметров в полость правого желудочка при отсутствии ритмовождения, либо оттягиванием электрода назад из венозного русла в полость правого предсердия при навязывании электроимпульсного возбуждения диафрагме, после чего контроль локализации эндокардиального электрода повторяли [4].

Фиксировали эндокардиальный электрод в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца по оригинальной методике, для чего формировали интракардиальный изгиб дистальной части эндокардиального электрода, свободной от стилета, в полости правого желудочка сердца [6, 10].

Для контроля фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца осуществляли эндокардиальную электрическую стимуляцию сердца пороговым током, одновременно вводя одноконтактный пищеводный электрод через нос в просвет пищевода. Пищеводный электрод продвигали вперед на глубину 60-65 см и, при этом, упирали контактную оливу электрода в кардиальный сфинктер пищевода, затем электрод оттягивали назад на 2-3 см из просвета пищевода и, тем самым, располагали контактную оливу электрода в просвете пищевода на уровне пищеводного отверстия диафрагмы. Навязывали кратковременное электроимпульсное возбуждение диафрагме, синхронное с диастолой и, тем самым, вызывали равностороннее уплощение купола диафрагмы с одновременным вертикальным смещением сердца максимально вниз и, при этом, наблюдали возможную дислокацию внутрисердечного конца эндокардиального

электрода по изменению (увеличению) пороговой величины ЭКС и характеру ритмовождения (стабильное или нестабильное) [7, 8].

При спонтанном прекращении навязывания искусственного ритма сердцу применяли методику репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца. Для чего прямой стилет вынимали из внутреннего канала электрода, вводили во внутренний канал электрода стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба 6 мм, при этом электрод перемещали вверх по межжелудочковой перегородке на высоту 19 мм и осуществляли стимуляцию желудочков сердца асинхронными импульсами, после чего при отсутствии ритмовождения оттягивали электрод назад из венозного русла в полость правого желудочка на 4 мм, 8 мм, 11 мм, 15 мм, 22 мм или 26 мм, вводили во внутренний канал электрода стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба 8 мм, 10 мм, 12 мм, 14 мм, 15 мм или 17 мм, соответственно, до упора стилета в контактную оливу электрода, при этом электрод перемещали вверх по межжелудочковой перегородке на высоту 29 мм, 39 мм, 49 мм, 59 мм, 69 мм или 79 мм, соответственно, осуществляли повторную стимуляцию желудочков сердца асинхронными электрическими импульсами и устанавливали положение электрода в правом желудочке сердца по навязыванию искусственного ритма сердцу при регистрации соотношения фиксированной частоты стимулирующих импульсов к частоте импульса 1:1 [5, 9].

Обработку полученных в результате проведенных исследований данных осуществляли по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием пакета компьютерной прикладной программы STATISTICA 6.0 (Copyright® Stat-Soft, Inc. 1984-2001), а также пакета анализа статистических данных, встроенного в Microsoft® Excel 2007. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывались абсолютное число и относительная величина в процентах (%).

Результаты и их обсуждение

На первом этапе исследования качество контакта эндокардиального электрода с эндокардом правого желудочка сердца проверили способом контроля фиксации эндокардиального электрода у 25 пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями. Дислокация эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца выявлена у 16 (64,0%) из 25 пациентов и отсутствовала у 9 (36,0%).

У 12 (75%) из 16 пациентов с инфарктом миокарда нарушение искусственного ритмовождения устранено интраоперационно путем частичного продвижения электрода вперед по венозному руслу до упора в эндокард при непрерывной стимуляции сердца электрическими импульсами, в том числе у 7 (43,7%) – с первой попытки, а у 5 (31,3%) – с нескольких попыток, следующих друг за другом. У 4 (25%) из 16 пациентов – дислокация эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца (интактная олива) наступала всякий раз после контроля фиксации эндокардиального электрода. Навязать искусственный ритм этим 4 больным так и не удалось.

В постоперационном периоде в разное время спонтанная дислокация эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца наступила у 6 (28,6%) из 21 пациента с искусственным ритмом, навязанным сердцу интраоперационно, то есть у половины пациентов, у которых имела место дислокация эндокардиального электрода, устраненная интраоперационно; у 2 из 6 пациентов повторно навязать искусственный ритм сердцу так и не удалось.

Абсолютная эффективность ПТВЭЭС сердца без методики фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца составила 36,0% (9 из 25), относительная эффективность – 40,0% (10 из 25). Не навязали искусственный ритм у 6 (24,0%) пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями.

По данным различных авторов, дислокация контактной оливы эндокардиального электрода является наиболее специфическим и частым осложнением ПТВЭЭС и составляет от 7 до 40% от всех случаев временного искусственного ритмовождения [11, 12]. Причиной дислокации одни исследователи считают раннее удаление стилета эндокардиального электрода при проведении катетеризации правого желудочка сердца [2], другие – нерациональное размещение внутрисердечной части эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца [10, 11].

Дислокация контактной головки эндокардиального электрода может быть абсолютной, когда временное искусственное ритмовождение можно восстановить только в результате репозиции эндокардиального электрода с последующей фиксацией контактной головки с эндокардом правого желудочка сердца, и относительной – в случае спонтанного прерывания и самостоятельного

восстановления временного управления ритмом сердца. В то же время, и абсолютная, и относительная дислокация эндокардиального электрода являются следствием отсутствия фиксации контактной головки электрода с эндокардом правого желудочка сердца (при временной электрокардиостимуляции жесткая фиксация невозможна).

Смещение контактной головки эндокардиального электрода от первоначально установленной позиции в эндокарде правого желудочка сердца может быть незначительным – отхождение от эндокарда на 3-5 мм (микродислокация эндокардиального электрода), что может не нарушать эффективность стимуляции, и грубым – в полость правого желудочка, в полость правого предсердия, в нижнюю полую вену, в ствол легочной артерии. Последняя, чаще всего, заканчивается летальными исходами.

Высокий процент дислокаций стимулирующего электрода в полости правого желудочка сердца потребовал разработки способа фиксации эндокардиального электрода. На втором этапе исследования разработали и внедрили способ фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца (n=118). Качество фиксации эндокардиального электрода проверяли способом контроля фиксации. Контрольную группу составили пациенты с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями (n=25), обследованные на первом этапе исследования.

Дислокация эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца, выявлена у 17 (14,1%) из 118 пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, что в 4,5 раза меньше ($p<0,01$) по сравнению с пациентами контрольной группы (64,0%).

В постоперационном периоде в разное время спонтанная дислокация эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца наступила у 7 (10,9%) пациентов с эффективным искусственным ритмовождением, что меньше в 2,2 раза ($p<0,05$) по сравнению с пациентами контрольной группы (24,0%).

Абсолютная эффективность ПТВЭСС с методикой фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца (без дислокации эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца) составила 75,0%, что в 2,1 раза выше ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой (36,0%), относительная эффективность (дислокация электрода устранена в процессе искусственного ритмовождения) – 9,4%, что в 4,2 раза выше ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля. Не смогли навязать искусственный ритм у 15,6% больных инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, что в 1,5 раза реже ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой.

У 84,4% больных инфарктом миокарда ($p<0,05$) временное искусственное управление ритмом сердца продолжалось от 2 ч. до 12 сут. (в среднем $4,7\pm 3,2$ сут.), что дольше в 1,2 раза ($p<0,05$) по сравнению с группой контроля. Репозиция эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца по оригинальной методике проведена 42 из 118 пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями. Во всех случаях применения способа репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца удалось восстановить спонтанно прерванное временное искусственное управление ритмом сердца.

Выводы

1. Разработана поэтапная методика пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, включающая способ фиксации, контроля фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца, а также репозицию эндокардиального электрода в правом желудочке сердца при спонтанном прерывании эффективного искусственного управления ритмом сердца.
2. Применение методики фиксации эндокардиального электрода в трабекулах эндокарда правого желудочка сердца позволило повысить абсолютную эффективность пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца в 2,1 раза.
3. При проведении пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца репозиция эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца требуется в 35,6% случаев. Оригинальная методика репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца позволяет осуществить ее у всех пациентов со спонтанно прерванным временным искусственным управлением ритмом сердца.

Литература

1. Деревщиков С.А. Пособие дежуранта. Рекомендации для практических врачей по лечению неотложных состояний. – Горно-Алтайск, 2014. – 493 с.
2. Козлов В.Л., Акчурин Р.С., Грудцын Г.В., Коробкова И.З. Диагностика нарушений электрической стимуляции сердца. М., 1995. – С. 71.
3. Осмоловский А.Н. Способ катетеризации правого желудочка сердца // Патент Республики Беларусь на изобретение №1722. Опубликовано 30.09.1997. Бюллетень №6.
4. Осмоловский А.Н. Способ контроля локализации эндокардиального электрода // Патент Республики Беларусь на изобретение №2214. Опубликовано 30.06.1998. Бюллетень №4.
5. Осмоловский А.Н. Способ репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 11.06.2009. Регистрационный №152-1108: текст по состоянию на 11 июня 2009 г. – 7 с.
6. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Способ фиксации эндокардиального электрода // Патент Республики Беларусь на изобретение №2973. Опубликовано 30.09.1999. Бюллетень №3.
7. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Способ контроля фиксации эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца. Инструкция по применению: утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 25.04.2005. Регистрационный №109-1102: текст по состоянию на 25 апреля 2005 г. – 5 с.
8. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Способ контроля фиксации эндокардиального электрода // Патент Республики Беларусь на изобретение №7092. Опубликовано 26.03.2005. Бюллетень №1.
9. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Способ репозиции эндокардиального электрода при спонтанном прерывании искусственного ритмовождения // Патент Республики Беларусь на изобретение №10672. Опубликовано 21.02.2008. Бюллетень №1.
10. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Способ фиксации эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.07.2010. Регистрационный № 026-0310: текст по состоянию на 16 июля 2010 г. – 7 с.
11. Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. Брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда: клиника, лечение и профилактика. – Витебск, 2012. – 255 с.
12. Черкасов В.А., Протопопов В.В., Молодых С.В. Опыт применения электрокардиостимуляции в условиях санитарной авиации. – Вестник аритмологии, 2006. – №41. – С. 27-32.

Информация об авторах

Осмоловский Александр Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет». E-mail: Lariza_1970@mail.ru

Бабенкова Лариса Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии УО «Витебский государственный медицинский университет». E-mail: Lariza_1970@mail.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.322

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНАТОМО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ЛИСТА КОПЕЕЧНИКА КУСТАРНИКОВОГО (*HEDYSARUM FRUTICOSUM* PALL.) И КОПЕЕЧНИКА АЛЬПИЙСКОГО (*HEDYSARUM ALPINUM* L.)© Коган Е.Г.¹, Елагина Е.М.², Кисилёва А.Н.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский государственный университет, Россия, 214000, Смоленск, ул. Пржевальского, 4

Резюме: проведено микроскопическое изучение листочков и рахисов сложных листьев копеечника кустарникового (*Hedysarum fruticosum* Pall.) и копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.) с целью выявления анатомо-диагностических признаков неизученного вида копеечника кустарникового. Выявлено сходство внутреннего строения листочков и рахисов двух изучаемых видов, которое заключается в одинаковой топографии тканей в частях сложного листа и в одинаковых аномоцитных типах устьичных аппаратов в эпидерме. Сравнительный анализ показал специфику анатомического строения исследуемых объектов. Так эпидерма листочков сложного листа копеечника кустарникового состоит из вытянутых клеток и содержит кроющие трихомы, заостренные на концах. У копеечника альпийского в составе эпидермы извилистые клетки и слегка загнутые кроющие волоски. Рахисы сложных листьев двух видов копеечников отличаются формой на поперечном срезе. Выявленные анатомо-диагностические признаки могут быть использованы для оценки подлинности лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: анатомическое строение, лист, копеечник кустарниковый, копеечник альпийский, микроскопия

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANATOMICAL-DIAGNOSTIC FEATURES OF HEDYSARUM FRUTICOSUM PALL. AND HEDYSARUM ALPINUM L. LEAVESKogan E.G.¹, Elagina E.M.², Kisilyova A.N.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Smolensk State University, Russia, 214000, Smolensk, Przhevalsky St., 4

Summary: microscopic study of leaves and rachis complex leaves of the *Hedysarum fruticosum* Pall. and *Hedysarum alpinum* L. can help to identify the anatomical and diagnostic characteristics of unexplored species of *Hedysarum fruticosum*. The similarity between the internal structure of leaves and rachis of two studied species in the same topography of the tissues of the parts complex sheet and in the same anomosity types of stomatal apparatus within the epidermis. Comparative analysis has been shown the specificity of the anatomical structure of the studied objects. So, the epidermis of leaves of complex sheet *Hedysarum fruticosum* consisted with elongated cells and contained with covering trichomes was pointed at the ends. The *Hedysarum alpinum* was composed of epidermal cells sinuous and slightly curved by the covering trichomes. Rachis complex leaves of two species of *Hedysarum* had different shape in cross section. Identified anatomical and diagnostic features can be used to assess the authenticity of medicinal plant raw material.

Key words: anatomical structure, leaf, *Hedysarum fruticosum*, *Hedysarum alpinum*, microscopy

Введение

Род Копеечник (*Hedysarum*) относится к семейству Бобовых (Fabaceae) и представлен ценными лекарственными видами растений [9]. Травы копеечника альпийского характеризуется биологической активностью, которая обусловлена содержанием в ней ксантона – мангиферина (алпизарина). Алпизарин обладает противовирусным действием, применяют его главным образом

при лечении вируса простого герпеса у взрослых [3]. Экстракт корней копеечника чайного (*H. theinum Krasnob.*) применяется при воспалении предстательной железы, острых и хронических нефрологических и неврологических заболеваниях [3]. Тонизирующее свойство данного растения обуславливаются высоким содержанием в корнях фенольных соединений. Было выявлено несколько фенольных компонентов катехиновой и лейкоантоциановой структуры [2], которые, как известно, обладают Р-витаминной активностью.

Вместе с тем, род Копеечник включает виды, слабо изученные в ботаническом плане и совсем не изученные с точки зрения фармации. Однако эти растения потенциально могут содержать метаболиты с высокой биологической активностью, что позволит в перспективе применять их для создания лекарственных препаратов растительного происхождения. Одним из таких видов является копеечник кустарниковый.

Известно, что в фармацевтическом анализе лекарственного растительного сырья при оценке его подлинности используют особенности внутреннего строения органов объекта – анатомо-диагностические признаки. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные по анатомическому строению органов *H. fruticosum*, являющегося близкородственным копеечнику альпийскому (*H. alpinum*), который используется в традиционной медицине [2].

В этой связи цель настоящей работы – сравнительный анализ внутреннего строения сложных листьев двух видов из рода копеечник: *H. fruticosum* и *H. alpinum*; выявление анатомо-диагностических признаков копеечника кустарникового (*H. fruticosum*).

Методика

Объектом исследования служила высушенная трава копеечника кустарникового (*H. fruticosum*), собранная на территории района Южный лагерь близ Улан-Удэ и трава копеечника альпийского (*H. alpinum*), собранная в г. Бийске. Сушку сырья проводили воздушно-теневым способом. Сырье изучаемых видов представляло собой смесь олиственных стеблей с цветками различной степени развития, а также отдельных стеблей, цельных или измельченных листьев, цветков. Изучение характеристик подлинности сырья (внешние признаки и микроскопия) осуществляли в соответствии с требованиями общих фармакопейных статей «Травы», «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья» Государственной фармакопеи Российской Федерации XI издания (ГФ XI) [1]. Для выявления анатомо-диагностических признаков готовили временные микропрепараты по общепринятым методикам [6, 7]. Анатомические признаки растения изучали с помощью микроскопа «Альтами БИО 6» с тринокулярной насадкой, с объективами $\times 4$, $\times 10$, $\times 40$, окулярами $\times 20$. Микрофото съемка выполнена с помощью цифровой окулярной камеры UCMOS05100KPA (3,1 megapixels). Фотографии отредактированы в программе Altami Studio.

Результаты исследования

Растения из рода копеечник (*Hedysarum*) имеют сложные листья: на общем черешке (рахисе) располагается несколько пар листочков.

Микроскопическое исследование показало, что покровная ткань листочка сложного листа копеечника кустарникового (эпидерма) состоит из плотно сомкнутых мелких клеток более или менее правильной формы. Устьичные аппараты аномоцитного типа, они располагаются как на верхней, так и на нижней эпидерме. Устьичные аппараты довольно многочисленные. В состав и верхней, и нижней эпидермы листа входят кроющие трихомы, или волоски. Каждая кроющая трихома представлена одной крупной вытянутой клеткой с заостренной верхушкой, центральная часть этой клетки слегка расширена, внутри содержится зернистая цитоплазма. У основания трихомы располагается небольшая клетка-ножка (приложение 1, рис. 1).

На поперечном срезе листочка сложного листа видно, что под верхней и нижней эпидермой находится гиподерма. Причем клетки нижней гиподермы более крупные, паренхимной овальной формы, довольно плотно прилегают друг к другу. Среди гиподермы выделяются клетки, заполненные оранжево-коричневым пигментом. Клетки верхней гиподермы мелкие.

Основная ткань в составе листа – мезофилл, выполняющий функцию фотосинтеза. Мезофилл четко дифференцирован на столбчатый и губчатый. Столбчатый мезофилл располагается под

верхней эпидермой и состоит из двух-трех рядов прозенхимных клеток, вытянутых перпендикулярно поверхности листа. Среди клеток столбчатого мезофилла выделяются более крупные по размерам прозенхимные клетки, содержащие оранжево-коричневый пигмент. Эти пигментированные клетки достаточно многочисленные и отчетливо заметны на микропрепаратах. К нижней эпидерме примыкает губчатый мезофилл в количестве четырех-пяти рядов округлых паренхимных клеток. Между клетками губчатого мезофилла располагаются небольшие межклетники.

Крупная центральная жилка листа выступает как с нижней, так и с верхней поверхности. Основу ее составляют проводящие ткани – флоэма и ксилема, – располагающиеся коллатерально, то есть рядом друг с другом в виде двух участков. При этом участок флоэмы находится ближе к нижней эпидерме, а участок ксилемы – ближе к верхней эпидерме. К периферии от флоэмы располагается склеренхима, а непосредственно под слоем нижней эпидермы находится колленхима. Склеренхима и колленхима – это опорные ткани, которые обеспечивают механическую прочность проводящих пучков и всего листочка в целом (приложение 1, рис. 2).

Средние и мелкие жилки не выступают над поверхностями листочка. В их составе меньшие по размерам участки флоэмы и ксилемы, механические ткани представлены колленхимой. Самые мелкие жилки листа отличаются тем, что вокруг коллатерально расположенных проводящих тканей в форме кольца находятся передаточные клетки, или клетки обкладки проводящего пучка. Функциональное назначение этих клеток заключается в обеспечении загрузки флоэмы фотоассимилятами, притекающими из клеток мезофилла, и в передаче водного раствора минеральных солей от сосудов ксилемы к фотосинтезирующим клеткам-потребителям (клеткам мезофилла) (рис. 2).

Анатомо-гистологический анализ рахиса (общего черешка) – сложного листа копеечника кустарникового показал, что на поперечном сечении эта часть листа имеет округло-сердцевидную форму с выемкой на адаксиальной (верхней) стороне (приложение 1, рис. 3).

Покровная ткань рахиса представлена эпидермой, состоящей из мелких, плотно упакованных клеток. На поверхности эпидермы находится слой кутикулы. В состав эпидермы рахиса, так же как и в состав эпидермы листовой пластинки, входят многочисленные кроющие волоски. Каждый волосок состоит из небольшой базальной клетки и вытянутой крупной живой клетки с заостренным концом. Под эпидермой располагается слой механической ткани колленхимы, он составляет гиподерму рахиса. Колленхима состоит из нескольких рядов клеток с утолщенными клеточными стенками и протопластами, содержащими в своем составе хлоропласты. Следовательно, в рахисе колленхима выполняет как опорную, так и фотосинтетическую функцию. Глубже от колленхимы залегает паренхима, состоящая из нескольких рядов клеток.

В состав рахиса входит несколько проводящих пучков, или жилок. Проводящие пучки имеют коллатеральное строение. Самый крупный пучок располагается на абаксиальной (нижней) поверхности рахиса. Два проводящих пучка меньших размеров находятся в боковых выступах черешка с его адаксиальной стороны. Между этими тремя наиболее крупными проводящими пучками по периметру располагаются мелкие пучки. Пучки независимо от их размеров обладают однотипным строением: ближе к центральной части рахиса находится участок ксилемы, рядом с ним в сторону поверхности – участок флоэмы, снаружи от него располагается участок механической ткани склеренхимы. Вокруг проводящих пучков находятся пигментированные клетки, они крупные, паренхимной формы. Между пучками располагаются прослойки основной запасающей паренхимы, состоящие из мелких клеток.

В самом центре рахиса, вглубь от проводящих пучков находится сердцевина. Она состоит из крупных паренхимных клеток, которые достаточно рыхло располагаются между собой, между этими клетками есть небольшие межклетники. Некоторые из клеток запасающей паренхимы несут крупные кристаллы.

Изучение микропрепаратов листочков сложного листа копеечника альпийского показало, что строение и цитологический состав верхней и нижней эпидермы одинаковы. Собственные клетки эпидермы имеют извилистую форму, устьичные аппараты аномоцитного типа, отмечается наличие немногочисленных кроющих трихом, которые представлены длинными и узкими клетками (приложение 1, рис. 1).

Изучение поперечного среза листочка сложного листа показало, что под верхней и нижней эпидермой располагается слой гиподермальных клеток. Причем гиподерма, прилегающая к нижней поверхности листа, состоит из более крупных клеток. Центральную и большую часть листочка занимает мезофилл, который четко дифференцирован на столбчатый и губчатый. Столбчатый мезофилл направлен в сторону верхней эпидермы и состоит из двух рядов

прозенхимных клеток, вытянутых перпендикулярно поверхности. Среди клеток столбчатого мезофилла отмечается наличие немногочисленных крупных клеток, содержащих оранжево-коричневый пигмент. Губчатый мезофилл ориентирован в сторону нижней эпидермы, он состоит из четырех-пяти рядов небольших паренхимных клеток (приложение 1, рис. 4).

Крупная центральная жилка листочка выступает с его нижней поверхности. В состав жилки входят проводящие ткани: ксилема (направлена в сторону верхней поверхности листа) и флоэма (расположена глубже), а также механические ткани: склеренхима, примыкающая ко флоэме с нижней стороны, и колленхима, располагающаяся ближе к периферии и граничащая с нижней эпидермой. Мелкие жилки в составе листочка не выступают над его поверхностями, они состоят из ксилемы, флоэмы и окружающих их передаточных клеток (приложение 1, рис. 4).

Рахис сложного листа копеечника альпийского имеет в поперечном сечении овальную форму, причем на его адаксиальной стороне располагается узкая и достаточно глубокая выемка, а противоположная абаксиальная сторона слегка вытянута. Самый крупный проводящий пучок располагается у нижней стороны рахиса, два пучка средних размеров – у верхней поверхности. Между этими пучками находятся самые маленькие пучки. В состав пучков входят ксилема и флоэма, а также участок склеренхимы. Вокруг пучков наблюдаются достаточно крупные пигментированные клетки. Центральную часть рахиса занимает запасающая паренхима, многие клетки которой содержат крупные кристаллы. На периферии от проводящих пучков находится колленхима, клетки которой содержат хлоропласты. Покровная ткань представлена эпидермой с волосками (приложение 1, рис. 5).

Обсуждение результатов исследования

По данным Б.А. Федченко (1948), род Копеечник во флоре бывшего СССР представлен 90 видами, большинство из которых сосредоточено в Азии. Копеечник кустарниковый распространен на юге Средней и Восточной Сибири, а за пределами России – в Монголии и Китае, описан в районе реки Селенга, протекающей в Монголии и России (Бурятия) и являющейся крупнейшим притоком озера Байкал. Растет в песчаных степях и по окраинам сосновых лесов. Обычно встречается на подвижных песках и в этих условиях имеет различный габитус. При засыпании песком образует длинные корневища, а при выдувании песка и понижении уровня субстрата формирует искривленные стволы и впоследствии нередко погибает. Растение известно своими яркими и крупными цветками. Может быть использовано для закрепления песков, но в культуре пока не встречается.

Стебли копеечника кустарникового длиной до 120 см, прямостоячие, могут быть вильчатые, прижато опушенные. Листочки в числе 4-10 пар, продолговатые или эллиптические, длиной 1-4 см, шириной до 1,5 см, с обеих сторон прижато опушенные, сероватые, иногда сверху почти голые. Кисть рыхлая, 5-10-цветковая, изредка ветвистая и тогда более многоцветковая. Прицветники мелкие, рано опадающие. Чашечка длиной около 5 мм, зубцы ее треугольно-ланцетные или треугольные, в 1,5-3 раза короче трубки. Венчик розовый, в сухом состоянии пурпурово-фиолетовый, длиной 16-20 мм. Лодочка немного короче широкого флага, крылья вдвое короче лодочки. Завязь и бобы опушенные, иногда голые. Членики бобов в числе 2-5, продолговато-эллиптические, нередко с утолщениями, иногда с бугорками [9].

Стебли копеечника альпийского длиной до 150 см, прямостоячие, голые или в верхней части могут быть опушены короткими и слегка курчавыми волосками. Листочки в числе 5-11 пар, продолговато-яйцевидные, удлинено-эллиптические, длиной 1,5-3,5 см, шириной до 1,2 см, сверху голые, снизу рассеянно прижато-волосистые (главным образом по жилкам) или почти голые. Цветки розовые, лилово-розовые, в высущенном состоянии фиолетовые, в кистях длиной 5-20 см. Прицветники линейно-ланцетные, ланцетные, длиной 4-6 мм, в 1,5-3 раза короче цветоножек, реже почти равны им. Чашечка длиной 3,5-4,5 мм, опушена короткими, слегка курчавыми волосками, с неравными зубцами, из которых нижний немного короче трубки. Венчик длиной 13-16 мм, лодочка длиннее флага, крылья почти равны флагу. Завязь голая или опушенная. Членики бобов в числе 1-4, овально-эллиптические или овальные, сетчатые, с очень узкой каймой, реже без нее, голые или рассеянно опушенные [9].

Полученные результаты микроскопического исследования позволяют провести сравнительный анализ анатомического строения сложных листьев двух видов из рода *Hedysarum*. У этих видов, связанных генетическим родством, можно выделить общие, сходные признаки анатомического строения листа. Эпидерма, покрывающая листочки, содержит устьичные аппараты одного типа (аномоцитного) и кроющие трихомы. Характер расположения тканей во внутреннем строении

листочков одинаков. Для представителей изучаемых видов характерно наличие гиподермы, что обусловлено их произрастанием в засушливых условиях. Четкая дифференцировка мезофилла на столбчатый и губчатый является признаком световой структуры листа, что также связано с условиями обитания. Жилки листочков имеют одинаковый состав и топографию тканей. Важной особенностью анатомического строения листочков является наличие клеток, содержащих оранжево-коричневый пигмент. Эти клетки входят в состав столбчатого мезофилла и нижней гиподермы. Сходные черты отмечаются также и в анатомическом строении рахисов. Следует указать, что общий план внутреннего строения, состав и расположение тканей в рахисах растений двух видов одинаковы. Согласно имеющимся литературным данным, сходный план строения имеют также рахисы копеечника Разумовского (*H. razoumovianum* DC.) и копеечника крупноцветкового (*H. grandiflorum* Pall.) [4, 5].

В составе рахисов изучаемых нами видов обнаруживаются крупные пигментированные клетки, которые располагаются вокруг проводящих пучков и отчетливо заметны на микропрепаратах. Вместе с тем многие клетки сердцевины рахисов копеечника кустарникового и копеечника альпийского содержат в своем составе крупные сходные по строению кристаллы. Вероятно, пигментированные клетки и клетки с кристаллами связаны со вторичным метаболизмом, протекающим в растениях изучаемых видов.

Наряду с признаками общности строения двух видов рода *Hedysarum* выявлены специфические черты, отражающие видовую принадлежность. Рахис копеечника кустарникового на поперечном срезе имеет сердцевидную форму с небольшой выемкой. У копеечника альпийского форма рахиса на поперечном срезе иная: вытянутая овальная с глубокой и узкой выемкой на абаксиальной стороне. Собственные клетки эпидермы листочков имеют разную форму. У копеечника кустарникового они довольно правильной, слегка вытянутой формы, а у копеечника альпийского собственные клетки эпидермы имеют извилистую форму. Отличаются и кроющие трихомы. У копеечника кустарникового клетка, образующая трихому вытянутая, слегка расширенная в центре, с заостренной верхушкой. Тогда как у копеечника альпийского каждый волосок состоит из более длинной и узкой клетки, верхушка которой не заостренная и слегка загнутая.

Внутреннее строение листочков изучаемых видов отличается по количеству и размерам пигментированных клеток, входящих в состав столбчатого мезофилла.

Выводы

1. В результате исследований установлено, что внутреннее строение листочков и рахисов двух изучаемых видов имеет как общие, так и специфические, видовые черты строения.
2. Анатомическое строение листовой пластинки сложного листа копеечника кустарникового и копеечника альпийского характеризуется большим сходством в топографии и составе тканей.
3. В анатомическом строении рахисов сложных листьев копеечника кустарникового и копеечника альпийского отмечается общность внутреннего строения в характере расположения тканей.
4. Анатомо-диагностическими признаками копеечника кустарникового можно считать: форму рахиса на поперечном срезе, строение волосков и форму клеток эпидермы листочков и рахисов.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР. XI издание, вып. 1. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
2. Красноборов И.М., Азовцев Г.Р., Орлов В.П. Новый вид рода *Hedysarum* (Fabaceae) из Южной Сибири // Ботанический журнал. – 1985. – Т.70, №7. – С. 968-973.
3. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. – Новосибирск.: Наука, 1991. – 431 с.
4. Попова И.А., Плаксина Т.И., Куркин В.А. и др. Рациональное использование видов рода *Hedysarum* L., произрастающих в Самарской области // Биологические ресурсы: флора. – 2012. – Т.20, №5. – С. 2279-2281.
5. Попова И.А., Плаксина Т.И., Рыжов В.М. и др. Новое в диагностике краснокнижных видов растений рода *Hedysarum* // Modern Phytomorphology. – 2013. – N3. – P. 207-211.
6. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас. Том 1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 192 с.

7. Сборник методических рекомендаций по стандартизации лекарственных средств. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. – М.: Пеликан, 2006. – 392 с.
8. Федченко Б.А. Копеечник – *Hedysarum* / Ботанический институт им. В.Л. Комарова Академии наук СССР; Гл. ред. акад. В.Л. Комаров. Ред. тома Б.К. Шишкин и Е.Г. Бобров // Флора СССР. – М.: Изд-во Академии наук СССР, 1948. – Т.13. – С. 259-319.
9. Флора Сибири *Fabaceae* (*Leguminosae*) / Под ред. А.В. Положия, Л.И. Малышевой. – Новосибирск.: Наука, 1994. – Т.9. – 280 с.

Информация об авторах

Коган Евгений Геннадьевич – аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: e.g.kogan@yandex.ru

Елагина Елена Михайловна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и декоративного растениеводства ФГБОУ ВПО «Смоленский государственный университет». E-mail: emelag@rambler.ru

Кисилёва Анастасия Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.kisilyova@mail.ru

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 618.3:616.379-008.64

ГИПЕРГЛИКЕМИЯ В 1 ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСК РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**© Покусаева В.Н.¹, Амалицкий В.Ю.¹, Сехин С.В.¹, Рафальский В.В.¹,
Никифоровская Е.Н.¹, Вахрушина А.С.¹, Габор Н.В.^{1,2}, Анощенко Л.В.²,
Абрамова Е.С.¹, Никифоровский Н.К.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет», Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Перинатальный центр», Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 47

Резюме: с целью определения ассоциации между уровнем гипергликемии в 1 триместре и результатами стандартного теста толерантности к углеводам в 24-28 нед. проведено проспективное исследование 92 беременных женщин с одноплодной беременностью без указаний на манифестный диабет. Исследовался уровень тощачевой гликемии в плазме крови при первом обращении и в 11-13 нед. беременности. В 24-28 нед. проводился стандартный тест толерантности к углеводам с 75 г глюкозы. Результаты свидетельствуют, что на протяжении 1-2 триместра гестации идет постепенное снижение уровня гликемии: при первой явке – $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л, в 11-13 нед. гестации – $4,6 \pm 0,8$ ммоль/л, в 24-26 нед. – $4,3 \pm 0,7$ ммоль/л. Максимальное снижение концентрации глюкозы происходит до 13 нед. беременности. У половины беременных (48,9%) в 5-10 нед. беременности уровень глюкозы в плазме крови натощак соответствует критериям гестационного сахарного диабета ($\geq 5,1$ ммоль/л). Частота аномальных результатов глюкозотолерантного теста во втором триместре значимо не отличается при диабетическом ($\geq 5,1$ ммоль/л) и недиабетическом ($< 5,1$ ммоль/л) уровне тощачевой глюкозы в 1 триместре ($p < 0,05$). Заключение. Результаты пилотного исследования не выявили убедительных данных о диагностическом значении уровня гликемии (5,1 ммоль/л) в первом триместре беременности в отношении формирования гестационного диабета. Требуется дальнейшие исследования для уточнения характера взаимоотношений между метаболическими процессами в первой половине гестации и исходами беременности.

Ключевые слова: беременность, гипергликемия, гестационный диабет

HYPERGLYCEMIA IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY AND THE RISK OF GESTATIONAL DIABETES: A PILOT STUDY**Pokusaeva V.N.¹, Amalitsky V.Y.¹, Sekhin S.V.¹, Rafalsky V.V.¹, Nikiforovskaya E.N.¹,
Vakhrushina A.S.¹, Gabor N.V.^{1,2}, Anostchenkova L.V.², Abramova E.S.¹, Nikiforovsky N.K.¹**¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²Regional Perinatal Center, Russia, 214018, Smolensk, Kirov St., 47

Summary: in order to determine association between hyperglycaemia level in 1st trimester and standard carbohydrates toleration test at 24-28 weeks of gestation this prospective study in 92 women with singleton pregnancies without diabetes in the past history has been performed. Fasting serum glucose level was tested at first prenatal visit and 11-13 weeks of gestation. At 24-28 weeks standard carbohydrates toleration test with 75 g of glucose was done. According to results during 1-2 trimesters of pregnancy gradual decrease of glycaemia was evident: 5.2 ± 0.9 mmol/l at first prenatal visit, 4.6 ± 0.8 mmol/l at 11-13 weeks, 4.3 ± 0.7 mmol/l at 24-26 weeks of gestation. Maximal glucose concentration decrease occurs before 13 weeks of pregnancy. In half of pregnant women (48.9%) at 5-10 weeks fasting serum glucose level corresponded to criteria of gestational diabetes (> 5.1 mmol/l). Rate of abnormal carbohydrates toleration test results in second trimester was not significantly different in diabetic (> 5.1 mmol/l) and non-diabetic (< 5.1 mmol/l) fasting glucose levels in 1st trimester ($p < 0.05$). Conclusion. Results of the pilot study failed to confirm diagnostic value of glycaemia level (5.1 mmol/l) in the first trimester of pregnancy as a criterion of gestational diabetes development. Further investigation is required to clarify the type of relation between metabolic processes in the first half of gestation and pregnancy outcomes.

Key words: pregnancy, hyperglycaemia, gestational diabetes

Введение

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным увеличением интереса исследователей к заболеваниям, связанным с нарушением углеводного и жирового обмена. Пожалуй, сегодня трудно назвать раздел медицины, для которой ожирение и сахарный диабет не стали «головной болью». Ключевым моментом решения проблемы представляется интеграция усилий специалистов разного профиля в разработке единой стратегии борьбы с метаболическими расстройствами. Позитивным примером такого мультидисциплинарного подхода, с нашей точки зрения, стало создание международных и национальных рекомендаций по ведению беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) [2, 10]. Предпосылкой для их разработки стали результаты крупномасштабных исследований о неблагоприятном влиянии умеренной гипергликемии на исходы беременности [8]. И хотя сегодня не существует единого мнения о преимуществах тотального скрининга на ГСД, многие исследователи склонны считать существенные затраты на проведение этих мероприятий в достаточной степени обоснованными и рентабельными [4, 7, 14].

Признанным методом диагностики гестационного сахарного диабета на современном этапе является стандартный тест толерантности к глюкозе (ТТУ) в 24-28 нед. гестации [16]. Однако следует признать, что медицинские вмешательства по коррекции гипергликемии в третьем триместре являются недостаточно эффективными для предотвращения неблагоприятных исходов беременности для матери и плода [1]. В связи с этим остро стоит вопрос о ранних диагностических критериях ГСД. В качестве одного из них, в частности, предлагается использовать уровень тощачковой гликемии в первом триместре беременности, идентичный пороговому при установлении диагноза в конце второго триместра – 5,1 ммоль/л [2]. Однако такой подход признается далеко не всеми исследователями. Некоторые ученые полагают, что уровень глюкозы в 1 триместре (за исключением случаев диагностики манифестного диабета) не имеет существенного клинического значения в отношении прогноза ГСД и связанных с ним осложнений [15].

Методика

Для определения ассоциации между уровнем гликемии в 1 триместре и результатами стандартного теста толерантности к углеводам в 24-28 нед. было проведено проспективное исследование 92 беременных женщин. Критерии включения: постановка на учет по поводу беременности в сроке до 13 нед. (12 нед. 6 дней по дате последней менструации), отсутствие указаний на имеющийся сахарный диабет 1 или 2 типа, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: многоплодие (при скрининговом УЗИ в 10-14 нед. беременности), уровень глюкозы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л при первом исследовании. Согласно нормативным документам всем пациенткам при первом обращении (5-10 нед. беременности) исследовался уровень тощачковой гликемии в плазме крови, а в 24-28 нед. проводился стандартный тест толерантности к углеводам с 75 г глюкозы. У 81 беременной дополнительно в 11-13 нед. (одновременно с биохимическим скринингом на хромосомную патологию) проведено определение уровня глюкозы натощак в плазме. Средний возраст обследованных – $29,7 \pm 4,7$ года.

При статистической обработке результатов в зависимости от цели анализа использовались методы определения линейных корреляций Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмена, критерий Вилкоксона, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Стьюдента. Сравнение количественных показателей выполнялось с использованием критериев Манна-Уитни, парный 2-выборочный t-тест для средних, χ^2 [3]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты исследования

Средний уровень тощачковой гликемии при первом визите к врачу составил $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л, в 11-13 нед. гестации – $4,6 \pm 0,8$ ммоль/л, в 24-26 нед. – $4,3 \pm 0,7$ ммоль/л. Парный анализ выявил значимое снижение концентрации глюкозы в плазме крови на протяжении 1-2 триместра, максимально выраженное до 13 нед. гестации ($p < 0,01$) (рис. 1).

Корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие связи тощачковой гликемии в 24-28 нед. с уровнем глюкозы при первом визите беременной к врачу и ($p > 0,05$) и очень слабую связь с показателями в 11-13 ($r = 0,28$, $p = 0,012$). Мы также не нашли однозначного подтверждения связи «нормативной» диабетической гипергликемии 5,1 ммоль/л и выше в первом триместре с лабораторной манифестацией гестационного сахарного диабета в 24-26 нед. Так, у 45 (48,9%) из

92 пациенток при первой явке уровни тощаковой гликемии были в пределах 5,1-6,9 ммоль/л. Во втором триместре диабетическая гипергликемия выявлена у 10 (22,2%) из них: у 5 – натощак и у 5 – через 1-2 ч. после проведения ТТУ. У пациенток с нормогликемией в этом сроке гестации (47 – 51,1%) во втором триместре гестационный диабет встречался примерно с той же частотой (8-17,0%): у 3 – гипергликемия натощак и 5 – при углеводной нагрузке ($p=0,357$).

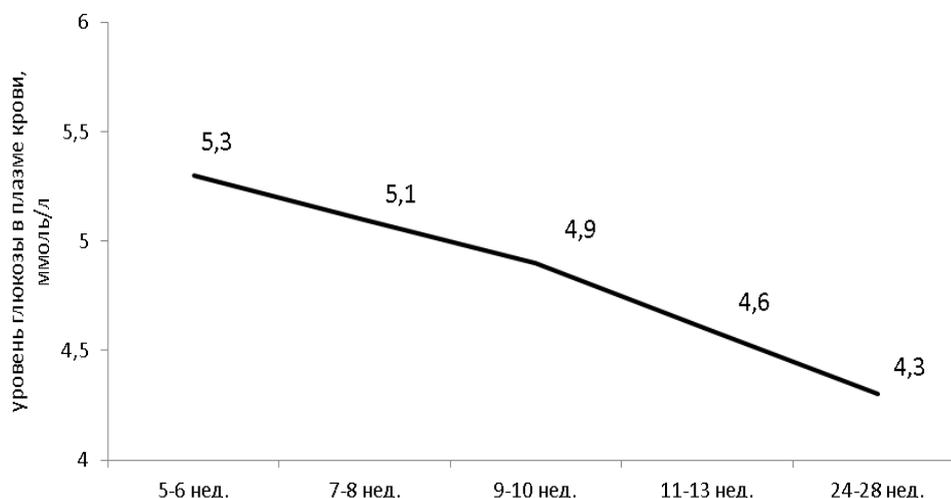


Рис. 1. Уровни гликемии натощак в 1 и 2 триместрах

В связи с выявленной корреляционной связью между уровнем тощаковой гликемии в конце первого триместра (11-13 нед.) и в 24-28 нед. беременности мы ожидали, что этот показатель будет более значим прогностически в аспекте прогнозирования нарушений углеводного обмена. Гипергликемия в пределах $\geq 5,1$ ммоль/л регистрировалась несколько реже, чем до 11 нед. (18 из 81 – 23,3%), что примерно соответствует показателю во втором триместре (18 из 92 – 19,6%). Однако оказалось, что вероятность манифестации гестационного сахарного диабета у пациенток с нормогликемией в 11-13 нед. (11 из 63 – 17,5%) статистически не отличается от тех, у кого показатели тощаковой глюкозы были $\geq 5,1$ ммоль/л (5 из 18 – 27,7%) ($p=0,256$).

Сравнение уровня гликемии при первом визите к врачу и в 11-13 нед., как указывалось выше, выявил достоверные различия, однако без корреляционной связи между этими показателями ($p>0,05$). Из 131 пациентки при первом определении глюкозы у 59 (45,0%) ее уровень соответствовали или превышал 5,1 ммоль/л, в конце первого триместра только у 13 (22,0%) из них сохранялась гипергликемия. При нормальных показателях глюкозы в первом визите (72 из 131 – 55,0%) – у 10 (13,9%) ($p=0,162$).

Обсуждение результатов исследования

Изменения углеводного и жирового обмена, как проявление физиологических метаболических эффектов беременности, начинаются с ранних сроков и достигают апогея в начале третьего триместра. Гормональная перестройка сопровождается повышением уровня эстрогенов, прогестерона и инсулина, что приводит к усиленному синтезу жиров, гипертрофии жировых клеток, снижению липолиза [9]. Обеспечение энергетических затрат матери и плода в это время происходит в основном за счет поступающей глюкозы. Поэтому даже физиологически протекающая беременность с целью достижения нормального гомеостаза глюкозы сопровождается соответствующей компенсаторной активацией панкреатических β -клеток [11]. При этом показатели уровня инсулина при физиологической беременности могут составлять 430% показателей здоровых небеременных женщин. В то же время, толерантность к углеводам остается прежней или даже увеличивается на 15%, поэтому тощаковый уровень глюкозы достоверно ниже, а постпрандиальный – выше, чем у небеременных [1].

Актуальность проблемы нарушений углеводного обмена в беременных обусловлена их значительной частотой и неблагоприятным влиянием на течение гестации, родов, состояние плода и новорожденного. К числу типичных акушерских осложнений у пациенток с гестационным диабетом относят преэклампсию, невынашивание, клиническое несоответствие аномалии

сократительной деятельности матки, родовой травматизм, возрастает вероятность оперативного родоразрешения. Гипергликемия матери неизбежно приводит к гиперинсулинемии в плоде, макросомии и незрелости сурфактантной системы. Все это увеличивает риск родового травматизма, респираторного дистресс-синдрома, асфиксии новорожденного [3, 8].

Гестационный сахарный диабет, по разным данным, встречается в 1-14% беременных женщин. Однако с повсеместным внедрением его новых диагностических критериев предполагается увеличение заболеваемости в 2-3,5 раза. В России ожидаемый показатель может составить около 18-20% [2]. В последние десятилетия широкомасштабные исследования продемонстрировали, что относительная гипергликемия, ранее считавшаяся «недиабетической», имеет серьезные неблагоприятные последствия для женщины и ее потомства, некоторые из которых могут проявляться спустя многие годы после рождения ребенка [8, 13]. Эти данные позволили пересмотреть критерии гестационного диабета в международных и национальных рекомендациях [2, 10]. Растущая заболеваемость сахарным диабетом, в том числе гестационным, связана не только с изменением диагностических подходов, но и с мировой эпидемией ожирения, в том числе среди беременных.

Однако, если в отношении норм гликемии дискуссию можно считать практически завершенной, то возможные сроки установления диагноза «гестационный диабет» продолжают вызывать научные споры. Предлагаемые в настоящее время нормы установлены в исследовании HAPO Study Cooperative Research Group для 24-28 нед. гестации [8]. Диагностические критерии гипергликемии для первого триместра не разработаны, и нормальные значения пока еще неизвестны. Исследования, проводимые на протяжении последних 5-7 лет, демонстрируют неоднозначную прогностическую ценность маркеров углеводного обмена (тощаковой гликемии, гликированного гемоглобина, ГГУ, анамнестических факторов риска). Некоторые исследователи считают, что результаты ГГУ не следует использовать до 24 нед. беременности [16]. Кроме того, авторы полагают, что это гестационный сахарный диабет реализуется при максимальном проявлении метаболических изменений при беременности, то есть в конце второго триместра, когда, собственно, и может быть установлен диагноз. Их оппоненты обоснованно полагают, что столь позднее установление диагноза в значительной степени ограничивает время для терапевтического воздействия. Так, российские исследователи показали, диагностика ГСД в половине случаев запаздывает более чем на 4-20 нед., а у половины пациенток диагноз вовсе не выставляется [1]. Для расширения окна терапевтических возможностей предлагается использовать в качестве порогового в I триместре уровень глюкозы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л и выше [2, 10]. Это мнение подтверждено рядом крупных исследований, демонстрирующих, что определение гликемии натощак в ранние сроки беременности может иметь прогностическое значение. Однако, ни в одном из этих исследований диагностические уровни гипергликемии точно не определены. Так, в исследовании, включавшем более 6 тыс. пациенток, S. Riskin-Mashiah соавт. (2009) показали, что наиболее низкий риск ГСД и ассоциированных с ним осложнений выявлен для женщин, имеющих уровень глюкозы в I триместре $\leq 4,4$ ммоль/л. И уже при уровне 4,5-4,7 ммоль/л риск макросомии увеличивается в 1,5 раза, риск ГСД – в 2 раза [13]. Другие авторы говорят об довольно слабой линейной корреляции гликемии в I триместре с результатами ГТТ и предлагают сузить критерии диагноза ГСД в I триместре до 6,1-6,9 ммоль/л [5, 17].

И хотя консенсус эндокринологов и акушеров-гинекологов, в том числе российских, после окончания широкомасштабного исследования по изучению исходов беременности у пациенток с гипергликемией The HAPO Study (2008) определил гликемию $>5,1$ ммоль/л при беременности, как критерий безусловного установления диагноза ГСД, в этой области остается много нерешенных вопросов. Остается открытым вопрос о контроле эффективности диетотерапии при ГСД и показаниях для инициации инсулинотерапии в I триместре. Предлагаемый клиническим протоколом подход к диагностике сопряжен с высокими экономическими затратами, физическим и психо-эмоциональным дискомфортом пациентки (постоянный контроль гликемии на протяжении беременности), и что крайне важно, возможными рисками гипогликемии при широком использовании инсулинотерапии [3, 4].

Одной из причин, которые, несмотря на полномасштабные исследования, могли бы объяснить отсутствие единых взглядов на проблему гипергликемии в I триместре гестации, с нашей точки зрения, является разница сроков, при котором происходит первое определение тощаковой гликемии. Результаты нашего плотного исследования подтверждают точку зрения о том, что максимальная скорость снижения наблюдается между 6 и 10 неделями (по 0,1 ммоль/л), затем снижение замедляется, и разница не носит принципиального характера. Вторым объяснением, по нашему мнению, является недоучет гестационной прибавки массы тела в первой половине беременности, физической активности и фактического питания женщины [6, 12].

Заключение

В исследовании нам не удалось определить безусловное диагностическое значение уровня гликемии (5,1 ммоль/л) в первом триместре беременности в отношении формирования гестационного диабета. Использование указанного порогового уровня в качестве критерия ГСД, по нашему мнению, может приводить не только к психоэмоциональному дискомфорту пациенток с «гипердиагностикой» ГСД, но и к недооценке других факторов риска у пациенток с нормогликемией при первом визите к врачу. В первую очередь, речь идет о гестационной прибавке веса и диетических рекомендациях для всех женщин при постановке на учет по поводу беременности. В связи с этим требуются дальнейшие исследования для уточнения характера взаимоотношений между метаболическими процессами в первой половине гестации и исходами беременности.

Литература

1. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. – 2014. – №10. – С. 109-115.
2. «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Клинические рекомендации (протокол лечения). 2013 г. http://zdrav.spb.ru/media/komzdrav/documents/document/file/gestantsionni_sax_diabet_.pdf
3. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии / Под ред. Ю.М. Комарова. – М.: Медицина, 2000. – 412 с.
4. Colagiuri S., Falavigna M., Agarwal M.M. et al. Strategies for implementing the WHO diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – V.103, Iss.3. – P. 364-372.
5. Cosson E., Valensi P., Carbillon L. Screening for dysglycaemia during pregnancy: Proposals conciliating International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) and US National Institutes of Health (NIH) panels // *Diabetes & Metabolism*. – 2015. – V.41, N3. – P. 239-243.
6. Dempsey J.C., Butler C.L., Sorensen T.K., et al. A case-control study of maternal recreational physical activity and risk of gestational diabetes mellitus // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2004. – V.66, N2. – P. 203-215.
7. Farrar D1, Duley L., Medley N., Lawlor D.A. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health // *Cochrane Database Library*. – 21.01.2015. URL:<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007122.pub3/abstract>
8. HAPO Study Cooperative Research Group1, Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – V.358, N19. – P. 1991-2002.
9. Hill M., Pašková A., Kančeva R., Velíková M. et al. Steroid profiling in pregnancy: a focus on the human fetus // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2014. – V.139. – P. 201-222.
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy // *Diabetes Care*. – 2010. – V.33, N.3. – P. 676-682.
11. Kliegman R., Gross T., Morton S. et al. Intrauterine growth and postnatal fasting metabolism in infants of obese mothers // *The Journal of Pediatrics*. – 1984. – V.104, N4. – P. 601-607.
12. Lee J.M., Kim M.J., Kim M.Y. et al. Gestational weight gain is an important risk factor for excessive fetal growth // *Obstetrics and Gynecology Science*. – 2014. – V.57, N6. – P. 442-447.
13. Riskin-Mashiah S., Younes G., Danti A., Auslender R. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes // *Diabetes Care*. – 2009. – V.32, N9. – P. 1639-1643.
14. Rowan J., Allen H., Budden A. et al. New Zealand National GDM Guidelines: an alternative view of some good practice points // *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2015. – V.55, N1. – P. 17-20.
15. Shushan A., Samueloff A. Correlation between fasting glucose in the first trimester and glucose challenge test in the second // *Obstetrics and Gynecology*. – 1998. – V.91, N4. – P. 596-599.
16. Skupień J., Cyganek K., Małcki M.T. Diabetic pregnancy: an overview of current guidelines and clinical practice // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. – 2014. V.26, N6. – P. 431-437.
17. Zhu W.W., Yang H.X., Wei Y.M. et al. Evaluation of the Value of Fasting Plasma Glucose in the First Prenatal Visit to Diagnose Gestational Diabetes Mellitus in China // *Diabetes Care*. – 2013. – V.36, N6. – P. 2953-2959.

Информация об авторах

Покусаева Вита Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Амалицкий Виталий Юрьевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vit001@yandex.ru

Сехин Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: serge@antibiotic.ru

Рафальский Владимир Витальевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры управления и экономики фармации, заведующий Научно-исследовательским центром ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

Никифоровская Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikiiforovskaya@bk.ru

Вахрушина Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annaabrosimova@yandex.ru

Габор Наталья Вячеславовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая женской консультацией ОГБУЗ «Перинатальный центр». E-mail: gabor1973@rambler.ru

Анощенко Лариса Викторовна – врач акушер-гинеколог женской консультации ОГБУЗ «Перинатальный центр». E-mail: larica.anoschenkova@yandex.ru

УДК: 616.33-089

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПРИ ПЕРФОРАТИВНЫХ ПИЛОРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВАХ

© **Нарезкин Д.В., Безалтынних А.А., Сергеев А.В., Шахбазян О.Г., Кузьменков А.Ю.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилась попытка улучшения результатов хирургического лечения больных с перфоративными пилородуоденальными язвами путем определения и учета факторов риска неблагоприятного исхода. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с перфоративными пилородуоденальными язвами. В исследование включены 35 мужчин и 64 женщины. Для описания количественных данных использовались: количество (N), среднее значение и стандартное отклонение ($AVG \pm SD$), медиана (Me), первый и третий квартили (Q1; Q3), минимум и максимум (Min; Max). Проанализированы следующие показатели: пол, возраст, экстренность поступления, длительность госпитализации. Влияние данных показателей на исход заболевания определялось с помощью пермутационного дисперсионного анализа, логистической регрессии и пермутационной линейной регрессии. В результате проведенного анализа выявлены статистически значимые влияния возраста на исход заболевания, а также описана структура связи между возрастом и длительностью госпитализации в исследуемой группе пациентов.

Ключевые слова: факторы риска, перфорация язвы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

FACTORS OF ADVERSE OUTCOME IN PERFORATED PYLORODUODENAL ULCERS

Narezkin D.V., Bezaltynnykh A.A., Sergeev A.V., Shahbazyan. O.G., Kuzmenkov A.Y.

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

Summary: the purpose of the study was an improvement of surgical treatment for patients with perforated pyloroduodenal ulcers by risk factors identifying for adverse outcome. Complete retrospective medical records analysis of the patients that complicated by perforated pyloroduodenal ulcers have been performed. There were 35 men and 64 women in the study. Describing of quantitative data (N), mean value and standard deviation ($AVG \pm SD$), median (Me), first and third quartiles (Q1; Q3), minimum and maximum (Min; Max) were used. In the research the following variables have been analyzed: gender, age, emergency of income, time of hospitalization. The impact of these variables in disease outcomes has been determined by using of permutation variance analysis, logistic regression and permutation linear regression. It has been found a statistically significant impact of age in disease outcome and described the communication structure between age and time of hospitalization in the studied group.

Key words: risk factors, ulcer perforation, gastric ulcer and duodenal ulcer

Введение

Прободение пилородуоденальных язв – одно из самых грозных осложнений язвенной болезни, сопровождающееся поступлением содержимого желудка в свободную брюшную полость и требующее экстренного оперативного вмешательства [5-7]. При достаточно высокой распространенности язвенной болезни перфорация язв является одним из наиболее частых осложнений и наблюдается у 10-15% всех язвенных больных [1, 2]. По данным Всероссийской конференции «Современные проблемы экстренного и планового хирургического лечения больных язвенной болезнью желудка и ДПК», прошедшей в г. Саратове в сентябре 2003 г., отмечен рост числа осложнений ЯБ, в том числе перфоративных язв до 20%. Эти данные объясняются не только улучшением диагностики, но и увеличением заболеваемости язвенной болезнью в целом [8, 9]. Поэтому вполне оправдан сохраняющийся в течение длительного времени интерес к этой патологии.

Методика

Настоящее исследование является ретроспективным, проведенное с целью определения факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с перфорацией язвы желудка и 12-ти перстной кишки.

Критерием включения являлось наличие перфорации язвы у пациента. Для описания качественных данных использовалось абсолютное и относительное значение. Количественные данные оценивались с помощью следующих показателей: количество (N), среднее значение и стандартное отклонение ($AVG \pm SD$), медиана (Me), первый и третий квартили (Q1; Q3), минимум и максимум (Min; Max). С целью определения влияния предикторов на зависимую переменную с бинарным откликом использовалась обобщенная линейная модель с логистической функцией связи. Определение влияния качественных переменных на количественные производилось с помощью пермутационной версии дисперсионного анализа. Зависимость между количественными переменными определялась с помощью пермутационной версии общей линейной модели. Сравнения между переменными осуществлялись с помощью критерия Манна-Уитни, с корректировкой на множественные сравнения методом Холма. Все гипотезы проверялись на уровне значимости 0,05.

Результаты исследования

Всего было проанализировано 99 историй болезней пациентов, удовлетворяющих критериям включения, за 2012-2015 гг. Пациенты неравномерно распределились по гендерному признаку: женщины составили 35,35% (N=35), мужчины – 64,65% (N=64). Рассматривая гендерную структуру по годам, интересным становится факт преобладания количества мужчин над количеством женщин, при этом отношение количества мужчин к количеству женщин незначительно колеблется с течением времени и составляет 2 (табл. 1).

Медиана возраста всей изучаемой популяции (N=99) составила 51 (36,5; 66) год ($AVG \pm SD$)=51,16±20,17, Min=17, Max=66). Возвращаясь к вопросу рассмотрения распределения пациентов по возрасту в зависимости от пола и временного фактора (2012-2015 гг), между мужчинами и женщинами наблюдается неравномерность распределения по возрасту: медиана возраста мужчин превышает медиану возраста женщин на 30 лет, при этом незначительные колебания разницы наблюдаются с течением времени (табл. 1).

Таблица 1. Распределение пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв по возрасту и полу, госпитализированных в 2012-2015 гг.

Год	Пол	N	%	$AVG \pm SD$	Me(Q1;Q3)	Min	Max
2012	Женский	9	39,13%	73,11±14,65	81 (61; 83)	46	88
	Мужской	14	60,87%	48,64±16,33	51,5 (35,75; 57,75)	23	73
2013	Женский	8	30,77%	65,25±21,45	70 (46,25; 80,25)	34	90
	Мужской	18	69,23%	40,67±14,08	39 (31,5; 47,75)	19	72
2014	Женский	7	35%	67,71±22,26	78 (56; 82,5)	28	91
	Мужской	13	65%	45,38±21,35	50 (27; 59)	17	77
2015	Женский	11	36,67%	52±19,01	52 (38,5; 66)	19	78
	Мужской	19	63,33%	44±16,17	44 (28; 55)	18	73

Исход госпитализации пациентов с перфоративными гастродуоденальными язвами был представлен бинарной переменной: выписан/умер. При изучении исхода в зависимости от возраста была выявлена неравномерность распределения по возрасту: в группе умерших пациентов (N=24) медиана возраста составила 73 (57,5; 77,25) года ($AVG \pm SD$)=70±13,34, Min=46, Max=91), в группе выписанных пациентов (N=75) – 44 (29,5; 56,5) года ($AVG \pm SD$)=45,13±18,21, Min=17, Max=87). Неравномерность распределения по возрасту наглядно продемонстрирована на рис. 1.

Для определения статистической значимости выявленных различий был проведен дисперсионный анализ. Однако, при оценке критериев применимости дисперсионного анализа (гомоскедастичность, подчинение распределения остатков нормальному закону) не удалось подтвердить правильность построения модели с использованием априорных представлений о характере распределения данных. С целью подгонки модели, адекватной искомой зависимости был использован пермутационный дисперсионный анализ с применением процесса Монте-Карло (табл. 2) с количеством итераций 5000. Полученная модель подтверждает наличие статистически значимых различий в распределении по возрасту в зависимости от исхода. Таким образом возраст у умерших пациентов статистически значимо выше возраста выписанных пациентов.

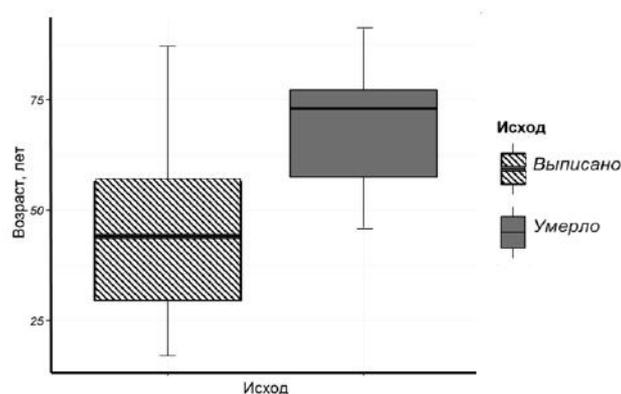


Рис. 1. Распределение пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв по возрасту в зависимости от исхода госпитализации

Таблица 2. Результаты пермутационного дисперсионного анализа для зависимости возраста и исхода заболевания среди пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв

	Степени свободы	Сумма квадратов	Количество итерации	P
Исход	1	11242,75	5000	<0,001
Остатки	97	28622,67	-	-

В ходе анализа экстренность поступления определялась длительностью наличия симптомов перфорации гастродуоденальных язв до момента госпитализации, которая была разделена на три категории. Таким образом, экстренность поступления представлена следующими категориями: госпитализация в первые 6 ч. от момента появления симптомов заболевания, через 7-24 ч. и спустя 24 ч. При изучении данного показателя в зависимости от возраста была выявлена неравномерность распределения по возрасту: в группе поступивших в первые 6 ч. (N=43) медиана возраста составила 44 (29; 56,5) года, в группе поступивших в течение 7-24 ч. (N=7) медиана возраста составила 38 (30; 47,5) лет, в группе поступивших позднее 24 ч. (N=26) медиана возраста составила 55,5 (42,5; 75) лет (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв по возрасту в зависимости от экстренности поступления

Поступление	N	AVG±SD	Me(Q1;Q3)	Min	Max
Через 7-24 ч.	7	42,29±21,17	38 (30; 47,5)	19	84
В первые 6 ч.	43	46,09±18,86	44 (29; 56,5)	18	90
Позднее 24-х ч.	26	55,69±20,44	55,5 (42,5; 75)	17	91
Нет данных	23	58,22±19,61	58 (47,5; 72)	23	88

Неравномерность распределения по возрасту наглядно продемонстрирована на рис. 2. Для определения статистической значимости выявленных различий в возрасте был проведен пермутационный дисперсионный анализ с апостериорными сравнениями с помощью метода Манна-Уитни с коррекцией по методу Холма. Пермутационный дисперсионный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых различий ($p=0,00001$). При проведении апостериорных сравнений статистически значимые различия в возрасте были выявлены лишь между группами пациентов, поступивших в 7-24 ч. и позднее 24 ч. ($p=0,0001$). Таким образом, в группе пациентов, поступивших позднее 24 ч. от момента развития заболевания, возраст статистически значимо выше возраста пациентов, поступивших в течение 7-24 ч., т.е. для пожилых пациентов характерна более поздняя госпитализация от момента появления симптомов заболевания.

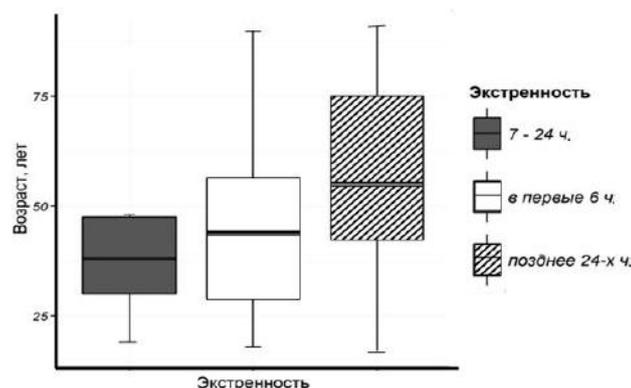


Рис. 2. Распределение пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв по возрасту в зависимости от экстренности поступления

В ходе дальнейшего анализа была проведена комплексная оценка влияния изучаемых переменных на исход заболевания. Была построена логистическая регрессия, где предикторами выступали пол, возраст, экстренность поступления. Переменными, оказывающими статистически значимое влияние на исход заболевания, является возраст и срок поступления в стационар от момента развития симптомов. Отсутствие значимого влияния оставшихся предикторов на исход нельзя интерпретировать однозначно, т.к. данная ситуация может быть связана с малой мощностью теста в условиях, когда эффект влияния слишком мал.

Таблица 4. Логистическая регрессия для определения зависимости исхода госпитализации пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв от пола, возраста и экстренности

Переменная	Значение	Стандартная ошибка	F-значение	p
Свободный член	-25,56	1880,35	-0,01	0,99
Пол	-0,47	0,8	-0,59	0,55
Возраст	0,11	0,03	3,82	<0,001
Поступление в первые 6 ч.	18,34	1880,35	0,01	0,99
Поступление позднее 24-х ч.	18,3	1880,35	0,01	<0,001

В рамках данного исследования также была произведена оценка структуры связи длительности госпитализации между возрастом и длительностью госпитализации. Для этого была построена общая линейная модель (линейная регрессия). Однако последующая оценка критериев применимости модели не позволила подтвердить правильность построения на основании априорных представлений о нормальном законе распределения изучаемых параметров и в условиях существования выбросов (рис. 3). На рисунке представлена зависимость длительности госпитализации от возраста, где линией обозначен тренд (серые границы – его доверительный интервал), рассчитанный с использованием ядерной регрессии, с целью интерполяции и демонстрации общей тенденции. Исходя из этих условий, была построена пермутационная общая линейная модель с применением процесса Монте-Карло (табл. 5). Уравнение регрессии принимает вид: Длительность госпитализации (дней) = $13,05 + 0,08 \times \text{Возраст (лет)}$. Иными словами, с увеличением возраста на каждые 10 лет длительность госпитализации возрастает в среднем на 1 день.

Таблица 5. Результаты пермутационной линейной регрессии для определения зависимости длительности госпитализации от возраста для группы выписанных пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв

Переменная	Значение	Количество итераций	p
Свободный член	13,05	5000	0,006
Возраст	0,09	5000	0,006

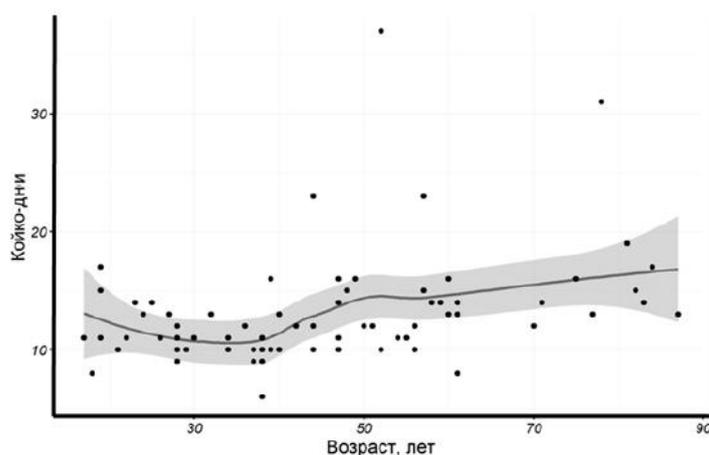


Рис. 3. Зависимость длительности госпитализации (в койко-днях) от возраста (лет) для группы выписанных пациентов с перфорациями пилородуоденальных язв

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного анализа было выявлено, что длительность существования симптомов перфорации пептической язвы до момента госпитализации значительно влияет на показатель выживаемости пациентов после проведенного оперативного вмешательства. Данный факт остается наиболее важным в пожилом возрасте, будучи предиктором высокой смертности. Показатель длительности наличия симптомов заболевания особенно важен ввиду того, что из-за низкой реактивности организма у пожилых пациентов часто наблюдается задержка госпитализации, и как следствие отсрочка лечения.

Литература

1. Arveen S., Jagdish S., Kadambari D. Perforated peptic ulcer in South India: an institutional perspective // *World Journal of Surgery*. – 2009. – N33. – P. 1600-1604.
2. Dutta A.K., Chacko A., Balekuduru A. et al. Time trends in epidemiology of peptic ulcer disease in India over two decades // *Indian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – N31. – P. 111-115.
3. Hermansson M., Ekedahl A., Ranstam J., Zilling T. Decreasing incidence of peptic ulcer complications after the introduction of the proton pump inhibitors, a study of the Swedish population from 1974-2002 // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – N9. – P. 25.
4. Lassen A., Hallas J., Schaffalitzky de Muckadell O.B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: a population-based cohort study // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – N101. – P. 945-953.
5. Lau J.Y., Sung J., Hill C. et al. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality // *Digestion*. – 2011. – N84. – P. 102-113.
6. Svanes C. Trends in perforated peptic ulcer: incidence, etiology, treatment, and prognosis // *World Journal of Surgery*. – 2000. – N24. – P. 277-283.
7. Thorsen K., Søreide J.A., Kvaløy J.T. et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – N19. – P. 347-354.
8. Wang Y.R., Richter J.E., Dempsey D.T. Trends and outcomes of hospitalizations for peptic ulcer disease in the United States, 1993 to 2006 // *Annals of Surgery*. – 2010. – N251. – P. 51-58.
9. Wysocki A., Budzynski P., Kulawik J., Drożdż W. Changes in the localization of perforated peptic ulcer and its relation to gender and age of the patients throughout the last 45 years // *World Journal of Surgery*. – 2011. – N35. – P. 811-816.

Информация об авторах

Нарезкин Дмитрий Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dm.narezkin@gmail.com

Безалтыных Александр Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bezaltyna@yahoo.com

Сергеев Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий отделением неотложной хирургии №1 ОГБУЗ КБСМП, г. Смоленск. E-mail: sergeev.alex@yahoo.com

Шахбазян Ованес Гагикович – ассистент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ovik1401@rambler.ru

Кузьменков Алексей Юрьевич – ординатор кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kuzmenkov111@mail.ru

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

К статье «Сравнительный анализ анатомо-диагностических признаков листа копеечника кустарникового (*Hedysarum Fruticosum* Pall.) и копеечника альпийского (*Hedysarum Alpinum* L.)». Авторы: Коган Е.Г., Елагина Е.М., Кисилёва А.Н.

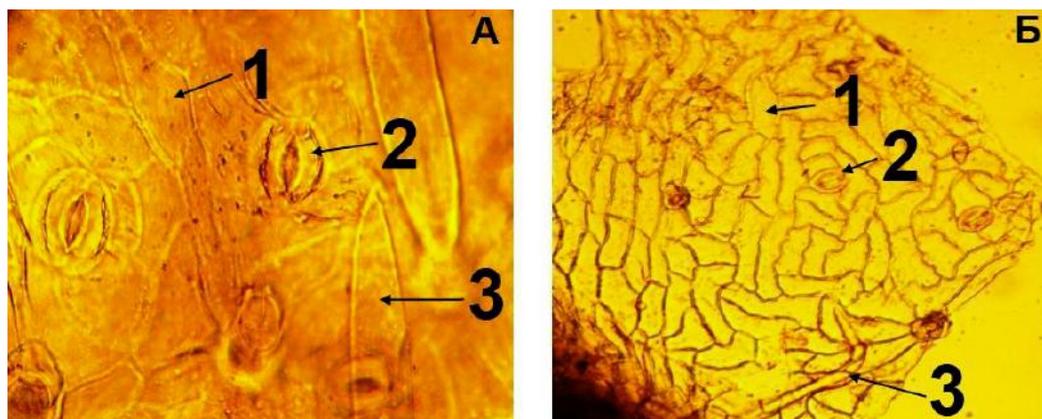


Рис. 1. А – эпидерма листочка копеечника кустарникового: 1 – клетка эпидермы; 2 – устьичный аппарат; 3 – кроющая трихома. Б – эпидерма листочка копеечника альпийского: 1 – клетка эпидермы; 2 – устьичный аппарат; 3 – кроющая трихома

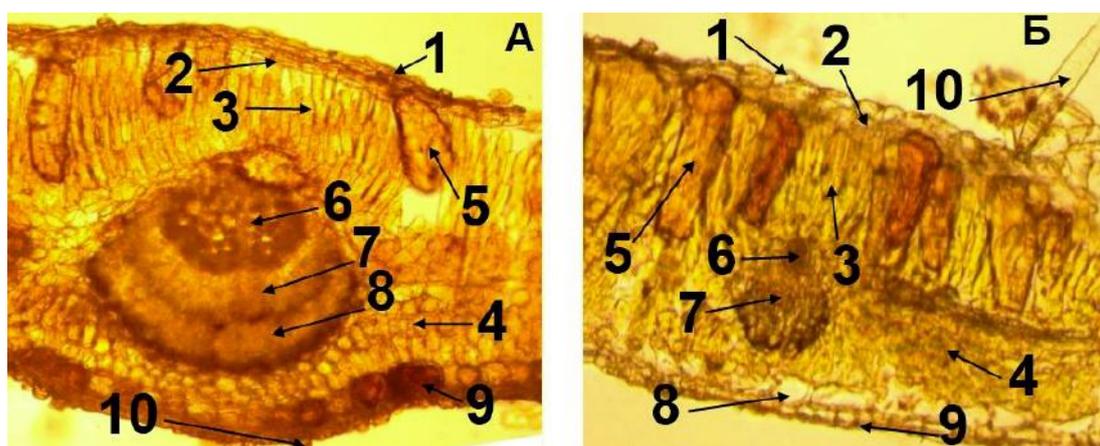


Рис. 2. А – поперечный срез листочка копеечника кустарникового в районе центральной жилки: 1 – верхняя эпидерма; 2 – верхняя гиподерма; 3 – столбчатый мезофилл; 4 – губчатый мезофилл; 5 – клетка с оранжево-коричневым пигментом; 6 – ксилема; 7 – флоэма; 8 – склеренхима; 9 – нижняя гиподерма; 10 – нижняя эпидерма. Б – поперечный срез листочка копеечника кустарникового в районе мелкой жилки: 1 – верхняя эпидерма; 2 – верхняя гиподерма; 3 – столбчатый мезофилл; 4 – губчатый мезофилл; 5 – клетка с оранжево-коричневым пигментом; 6 – ксилема; 7 – флоэма; 8 – нижняя гиподерма; 9 – нижняя эпидерма; 10 – кроющий волосок

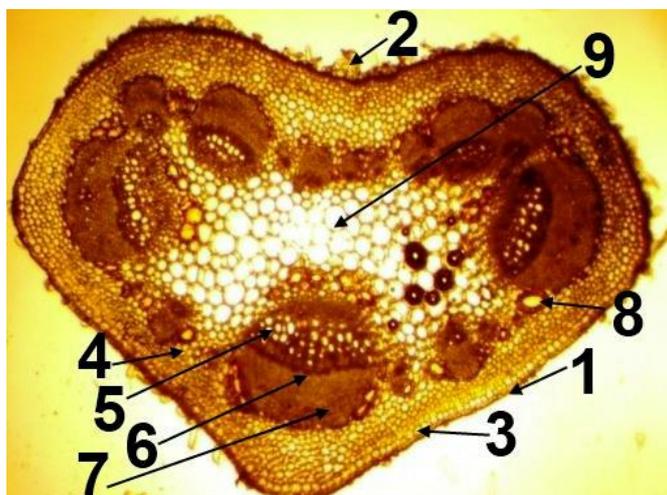


Рис. 3. Поперечный срез рахиса копеечника кустарникового: 1 – эпидерма; 2 – кроющие трихомы; 3 – гиподерма; 4 – колленхима; 5 – ксилема; 6 – флоэма; 7 – склеренхима; 8 – клетка с оранжево-коричневым пигментом; 9 – сердцевина.



Рис. 4. А – поперечный срез листочка копеечника альпийского в районе центральной жилки: 1 – верхняя эпидерма; 2 – кроющий волосок; 3 – верхняя гиподерма; 4 – столбчатый мезофилл; 5 – клетка с оранжево-коричневым пигментом; 6 – губчатый мезофилл; 7 – ксилема; 8 – флоэма; 9 – склеренхима; 10 – нижняя гиподерма; 11 – нижняя эпидерма. Б – поперечный срез листочка копеечника альпийского в районе мелкой жилки: 1 – верхняя эпидерма; 2 – верхняя гиподерма; 3 – столбчатый мезофилл; 4 – губчатый мезофилл; 5 – ксилема; 6 – флоэма; 7 – передаточная клетка; 8 – нижняя гиподерма; 9 – нижняя эпидерма; 10 – кроющий волосок

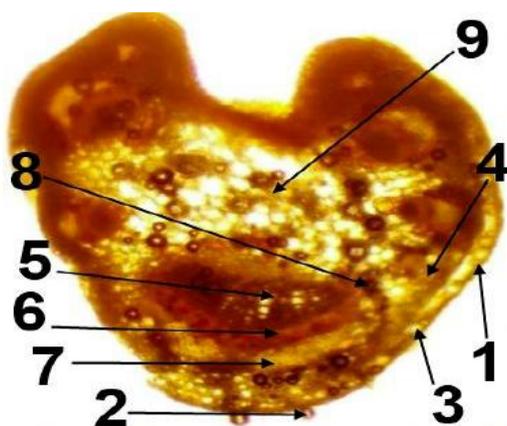


Рис. 5. Поперечный срез рахиса копеечника альпийского: 1 – эпидерма; 2 – кроющие трихомы; 3 – гиподерма; 4 – колленхима; 5 – ксилема; 6 – флоэма; 7 – склеренхима; 8 – клетка с оранжево-коричневым пигментом; 9 – сердцевина

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (500-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов. Ключевые слова – от 5 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Название литературных источников приводится без сокращений.

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В., Шашмурина В.Р., Правдивцев В.А. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение № 2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи устанавливаются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

huroxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.